4. Uluslararası Hipokrat Tıp ve Sağlık Bilimleri Kongresi

25-26 Eylül 2020
Antalya, Türkiye

4th International Hippocrates Congress on Medical and Health Sciences

September 25-26, 2020
Antalya, Turkey

TAM METİN KİTABI
PROCEEDING BOOK

EDİTORLER/EDITORS

Assoc. Prof. Dr. Meriç ERASLAN
Assoc. Prof. Dr. Ahu PAKDEMİRLİ

Publishing Director / Yayın Yönetmeni: Muhammet Özcan

Editor/ Editör: Assoc. Prof. Dr. Meriç ERASLAN

Cover Design / Kapak Tasarımı: Emre Uysal

ISBN: 978-625-7813-16-7

Asos Yayınevi

1st Edition / 1.baskı: October/Ekim 2020

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

E-Mail: asos@asosyayinlari.com

Web: www.asosyayinlari.com

İnstagram: https://www.instagram.com/asosyayinevi/

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

Twitter: https://twitter.com/Asosyayinevi

4th International Hippocrates Congress on Medical and Health Sciences

September 25-26, 2020
Antalya, Turkey

4. Uluslararası Hipokrat Tıp ve Sağlık Bilimleri Kongresi

25-26 Eylül 2020
Antalya, Türkiye

PROCEEDING BOOK
TAM METİN KİTABI

Editors / Editörler

Assoc. Prof. Dr. Meriç ERASLAN

Assoc. Prof. Dr. Ahu PAKDEMİRLİ

BOARDS / KURULLAR

President of Organizing Committee / Düzenleme Kurulu Başkanları

Prof. Dr. Goran Krstačić, Osijek Josip Juraj Strossmayer University, Croatia

Prof. Dr. Nizami Duran, Mustafa Kemal University, Turkey

Organizing Committee / Düzenleme Kurulu

Prof. Dr. Halit Demir, Van Yüzücü Yıl University, Turkey

Prof. Dr. Ellie Abdi, Montclair State University, USA

Assoc. Prof. Dr. Meriç Eraslan, Akdeniz University, Turkey

Asst. Prof. Dr. Canan Dermi, Van Yuzuncu Yil University, Turkey

Asst. Prof. Dr. Hüseyin Fatih Gül, Kafkas University, Turkey

Asst. Prof. Dr. Gülüzar Özbolat, Sinop University, Turkey

Asst. Prof. Dr. Gökçenur Gökçe, İzmir Katip Çelebi University, Turkey

Asst. Prof. Dr. Naile Esra Saka, Tekirdağ Namık Kemal University, Turkey

Dr. Ali Bekraki, Tripoli State Hospital, Lebanon

Dr. Esin Derin Çiçek, Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital, Turkey

Science and Referee Board / Bilim ve Hakem Kurulu

Prof. Dr. Ellie Abdi, Montclair State University, USA

Prof. Dr. Goran Krstačić, Osijek Josip Juraj Strossmayer University, Croatia

Prof. Dr. Hasan Ekim, Bozok University, Turkey

Prof. Dr. Mehmet Karaca, Burdur Mehmet Akif Ersoy University, Turkey

Prof. Dr. Mehmet Top, Hacettepe University, Turkey

Prof. Dr. Nermina Hadzigrahic, Tuzla University, Bosnia and Herzegovina

Prof. Dr. Nizami Duran, Mustafa Kemal University, Turkey

Prof. Dr. Robert C. Schneider, State University of New York, USA

Assoc. Prof. Dr. İnci Banu Ayça, Marmara University, Turkey

Assoc. Prof. Dr. Meral EKİM, Bozok University, Turkey

Assoc. Prof. Dr. Meryem Kuru Pekcan, Ankara City Hospital, Turkey

Assoc. Prof. Dr. Rahib Aliyev, Azerbaijan Medical University, Azerbaijan

Assoc. Prof. Dr. Reşit Mahmutov, Azerbaijan Medical University, Azerbaijan

Assoc. Prof. Dr. Türkan Dübüş, SBU İstanbul Training and Research Hospital, Turkey

Assoc. Prof. Dr. Ahu Pakdemirli, Sağlık Bilimleri University, Turkey

Asst. Prof. Dr. Antonija Krstacic, Osijek Josip Juraj Strossmayer University, Croatia

Asst. Prof. Dr. Birsen Korkmaz, Zonguldak Bülent Ecevit University, Turkey

Asst. Prof. Dr. Elif Pınar Bakır, Dicle University, Turkey

Asst. Prof. Dr. Fatih Gül, Ankara Yıldırım Beyazıt University, Turkey

Asst. Prof. Dr. Güvenç Doğan, Hitit University, Turkey

Asst. Prof. Dr. Gönül Şeyda Seydel, Niğde Ömer Halidemir University, Turkey

Asst. Prof. Dr. Mir Hamid Sleaihan, Islamic Azad University, Iran

Asst. Prof. Dr. Naile Esra Saka, Tekirdağ Namık Kemal University, Turkey

Asst. Prof.Dr. Sukran Sevimli , Van Yuzuncu Yıl University Turkey

Asst. Prof.Dr. Zeynep DAŞIKAN, Ege University Turkey

Dr. Ali Bekraki, Tripoli State Hospital, Lebanon

Dr. Eren Öğüt, Bahçeşehir University Turkey

Dr. Esra Ertürk Tekin, Mersin City Training and Research Hospital, Turkey

Dr. İsa Ardahanlı, Bilecik University Turkey

Dr. Neslihan Düzkale, Ankara Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Turkey

Dr. Mayra Sersenbayeva, Ahmet Yesevi University, Kazakhstan

Dr. Razbaygul Bolatkızı, Hovd State University, Mongolia

Dr. İsa Ardahanlı, Bilecik Üniversitesi, Türkiye

Dr. Neslihan Düzkale, Ankara Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Türkiye

Dr. Mayra Sersenbayeva, Ahmet Yesevi Üniversitesi, Kazakistan

Dr. Razbaygul Bolatkızı, Hovd Devlet Üniversitesi, Moğolistan

İÇİNDEKİLER – CONTENTS

Effect of a-Lipoic Acid/N-Acetylcysteine on Liver Oxidative Stress, Preneoplastic Lesions Induced By Diethylnitrosamine Plus High-Fat Diet..... 1

***CYP2C19* ve *ApoE* Varyasyonları, Erken Yaşta Miyokard Infarktüsü Oluşumuna Sebep Olabilir 16**

İnsülin Direncinin Önemi.....22

Deneysel Polikistik Over Sendromuna (PCOS) Bağli Gelişen Böbrek Hasarında Astaksantinin Etkisi.....27

Kurkumin COVID-19 İçin Potansiyel Bir Tedavi Olarak Kullanılabilir Mi? 34

Betulinic Acid Decreases Cell Proliferation of HCT-116 and HT-29 Colorectal Carcinoma Cells and Regulates mRNA Expressions of Apoptosis Related Genes 38

COVID-19 Pandemi Sürecinde Uzaktan Anatomi Eğitiminin Öğrenci Başarısına Etkisi.....43

1,25-Dihidroksi Vitamin D_3'ün Kronik Etanol Uygulanan Sıçanlarda Karaciğerde Antioksidan Sistem, İnflamasyon ve Stellat Hücre Aktivasyonu Üzerine Etkisi.....52

Effects of Astaxanthin on Hydrogen Peroxide and Hypochlorous Acid Induced Cell Death in *Saccharomyces cerevisiae*.....62

Kardiyopulmoner Bypass Cerrahisi Geçiren Hastalarda Atriyal Fibrilasyon Gelişimi İle Operasyon Öncesi ve Sonrası Bazı Kan Parametrelerinin İlişkilerinin İncelenmesi 67

Effects of Energy Drink on Alveolar Bone Tissue in Experimental Periodontitis in Rats.....71

Okluzal Düzlem Eğiminin ANB Açısı Üzerine Etkisi 85

Braket ve Ark Teli Tiplerinin Anterior Çapraşıklığın Tedavisinde Bireylerin Ağrı Seviyelerine Olan Etkilerinin İncelenmesi.....95

Farklı ''Alternate Rapid Maxillary Expansion and Constriction (Alt-RAMEC)'' Prosedürleriyle Birlikte Uygulanan Yüz Maskesi Tedavisinin Etkinliklerinin Karşılaştırılması.....101

Bruksizm Vakalarinda İmplant Destekli 3 Üyeli Solid Zirkonyum Seramik Ve Metal-Seramik Restorasyonlarin Kullanim Süreleri ve Kırılma Dirençlerinin Bruksizmi Yansitan Çiğneme Simülatöründe Değerlendirilmesi ..114

Tek Taraflı Lateral Diş Agenezisi Olan Hastada Kompozit Rezin ile Estetiğin Sağlanması: Olgu Sunumu 124

Anterior Polidiastemaların Kompozit Rezin Restorasyonu ve Fiber Şeritle Splintlenmesi: Olgu Sunumu.....128

Evde Beyazlatma Ajanının Estetik Restoratif Materyallerin Yüzey Özelliklerine Etkisi.....139

Diş Hekimliğinde Kullanılan Kompozitlerin İnorganik Doldurucuların Özellikleri.....146

Geniş Odontojenik Keratokisti Olan Hastanın Hareketli Obturatör Destekli Marsupelizasyon Yöntemiyle Tedavisi: Olgu Sunumu.....154

Diş Hekimliği Öğrencilerinde Vücut Kitle İndeksi ile Diş Çürüğü İlişkisinin Değerlendirilmesi.....158

Uludere Otlu Gömme Peynirinin Kimyasal ve Mikrobiyolojik Özellikleri.....163

Monosit Yüksek/ Dansiteli Lipoprotein Oranı ve Yüksek Sensiviteli C- reaktif protein Değelerinin İzole Koroner Arter Ektazisi ile ilişkisi 169

MHR: Monocyte to HDL ratio,Hipotiroidi Depresyon İlişkisi, Depresif Hastalarda Hipotiroidi Sıklığı: Vaka Kontrol Çalışması.....176

E Vitamini Verilen Talasemili Çocuklarda E Vitaminin Antioksidan Enzimler ve Biyokimyasal Parametreler Üzerine Olan Etkisinin İncelenmesi.....181

Multipl Skleroz Hastalarında Atak Tedavisine Yanıtı Etkileyen Faktörler 189

Meyan Kökü (Licorice) Kullanımına Bağlı Hipokalemi ve Ani Başlangıçlı Hipertansiyon: Tek Merkez Deneyimi 197

Acute Lymphoblastic Leukemia Presenting as Suicidal Attempting 202

COVID-19 Hastalarında Klinik ve Laboratuvarın Hastalık Ağırlığı ile Korelasyonu 205

Serum Parathormon Düzeyinin Koroner Arter Hastalığı Ciddiyetiyle Olan İlişkisi 210

Hipotiroidi Depresyon İlişkisi, Hipotiroidili Hastalarda Depresif Semptomatoloji Sıklığı:Vaka Kontrol Çalışması 215

Is There Rebound Thrombosis After Clopidogrel Cessation? Is Rebound Thrombosis an Urban MYTH? 222

Konjenital Kalp Hastalığı için Cerrahi Tedavi Gören Çocukların Annelerinde WHOQOL-BREF Kullanılarak Hayat Kalitesinin Değerlendirilmesi 228

Perinatal Asfiksili Yenidoğanlarda Serum Malondialdehit Düzeyi ve İdrar Ürik Asit / Kreatinin Oranının Önemi 235

The Frequency of Helicobacter Pylori in the Pediatric Patients Who Underwent Upper Gastrointestinal Endoscopy with a Prediagnosis of Gastritis 243

İmmünsupresif Tedavi Alan Hastalarda Hepatit-B Profilaksi Sonuçları 248

Tip 1 Diabetes Mellitus'lu Çocuk ve Adolesan Hastaların Retrospektiv Olarak Değerlendirilmesi 258

Sol Hemisfer Kaynaklı Epileptik Nöbetler Kötü Prognostik Faktör Mü? 276

Bipolar Bozukluk Tip 1 Tanılı Hastalarda Remisyon Döneminde Bilişsel Çarpıtmaların Sağlıklı Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması 279

Koroner Arter By-pass Cerrahisi Sonrasında Görülen Deliryum Tablosu 287

Maternal Kızamık Antikorlarinin Kaybolma Yaşı 289

Yenidoğanın Hemolitik Hastalığında Direkt Coombs Testi ile Klinik Bulgular Arasındaki İlişki 297

Beyin Gliom Tümörü Dereceleri ile Duyarlılık Ağırlıklı Görüntüleme Bulguları Arasındaki İlişki 301

Ev Tozu Akarı Alerjisi Olan Çocuk Hastaların Ebeveynlerinin Ev Tozu Akarı Önlemlerine Uyumu 306

Demans Tedavisinde İlaç Etkileşimleri ve İlaçlarin İstenmeyen Etkileri 317

Türk Çocuklarında En Sık Görülen Kuruyemiş Alerjileri ve Çapraz Reaksiyonlar 322

Esansiyel Tremor ve D Vitamin İlişkisi 327

ESBL-Pozitif *Klebsiella pneumoniae* İnfeksiyonu Olan Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri, Mortaliteye Etki Eden Risk Faktörleri ve Uygulanan Tedavilerin Karşılaştırılması 331

Kolonoskopi Sonrası Beklenmedik Dispne! Olgu Serisi 345

Metastatik Kastrasyon Dirençli Prostat Kanserinde Enzalutamide Etkinliği 348

Management of Emergency Cases in Heart Diseases 350

GİS Kanama İle Gelen Hastalarin Maliyet Analizi 373

Ayna Hayali Hareket Bozukluğu İle Birlikte Pakigri: Olgu Sunumu 375

Hodgkin Lenfoma'da Radyoterapi ve Kombine Modalite Tedavilerin Geç Dönem Sonuçlarının Karşılaştırılması 377

Severe Prolonged Hypoxia Due to COVID-19 Pneumonia Treated Without Mechanical Ventilation: a Case Report. 382

Nadir Bir OLGU: Ataksi-Telenjiektazi Sendromu/ A Rare Case: Ataxia-Telengiectasia Syndrome 387

Pandemi ve İnme: 1 Yıl Ara ile 3 Aylık Dönemin Karşılaştırılması 392

Dermatolojik Hastalığı Olan Hastalarda Oral Mukozal Bulguların Yayılımı 395

Polivinilpirolidon Nanofiberleri ve Ankaferd Blood Stopper Kullanımına Yönelik in Vitro Bir Çalışma 405

Saç Boyasına Bağlı Ürtiker 411

Nörodejeneratif Hastalıkların Moleküler Mekanizmalarının Araştırılmasında Hayvandışı Bir Model Olan *Dictyostelium Discoideum*'un Kullanımı 413

Kanserli Çocuklarda Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Kullanımının İncelenmesi: Sistematik İnceleme 425

Hemşirelik Öğrencilerinin Gonore (Bel Soğukluğu) ve Sifiliz (Frengi) Hakkındaki Bilgi Düzeylerinin Araştırılması.....440

Sanal Gerçeklik Teknolojisinin Opere Edilen Yetişkin Hastalarin Operasyon Öncesi Anksiyete Düzeylerine Etkisi: Randomize Kontrollü Çalişmalarin Sistematik Derlemesi.....454

Koah ve Astım Hastalarının Tedaviye Uyum ve Tedavi İnaçlarının Değerlendirilmesi.....466

Hastalığa Psikososyal Uyum-Öz Bildirim (PAIS-SR) Ölçeği Türkçe Geçerlik-Güvenilirlik Analizi 482

***Alchemilla mollis* Bitkisinin Toprak Üstü Kısmının Tirozinaz İnhibitör Aktivitesinin Tespiti 493**

Preparation, Characterization and Cell Binding Studies for Newly Developed Radiopharmaceutical: [^{99m}Tc]Tc-HMPAO Lipid Nanoparticles 498

Malign Safra Kesesi Polipleri İçin Risk Faktörleri.....512

Meme Kanserli Hastalarda Preoperatif Yapilan 18-FDG Pozitron Emisyon Tomografisinin Ameliyat Tekniği Seçimi ve Postoperatif Tedavi Üzerine Etkileri 515

The Effectiveness and Safeness of Locking Pediatric Hip Plates In The Proximal Femoral Osteotomies of Cerebral Palsied Children.....523

Radius Kırıklarının Redüksiyonunda Suprakondiler Radial Sinir Bloğu ile Prosedürel Sedasyon Analjezinin Karşılaştırılması.....532

Femur ve Tibia Cisim Kırıklarında AO Intramedullar Kilitli Çivi Uygulamalarımız Sonrası Gelişen Komplikasyonlar ve Son 25 Yılda Bu Sorunlara Üretilen Çözümler.....540

Chemo Sensitisation Effects of Proton Pump Inhibitors on Human Cervix Adenocarcinoma HeLa Cells.....545

Lokal Anestezi Altında Yapılan Sünnette Mukozaya Ek Topikal Anestezik Sprey Uygulamasının Ağrı Düzeyine Etkisi.....549

Talus Kırıklarının Cerrahi Tedavisinin Fonksiyonel Sonuçları.....553

Derin Postanal Boşluk Absesinde Modifiye Henley Prosedürü Deneyimimiz.....560

Hemodiyalize Bağımlı Bir Hastada Nadir Bir Akut Batın Nedeni: İzole Çekum Nekrozu 564

Büllöz Akciğer Zemininde Gelişen Pnömotoraksın Yönetimi 568

Successful Intubation in the Reverse Trendelenburg Position in a Case of Difficult Airway Anticipated 571

Zor Havayolu Beklenen Olguda Ters Trendelenburg Pozisyonunda Başarılı Entübasyon.....574

Mide Tümörü Olan Hastalarda Preoperatif LDH Değeri, Lenf Nodu Tutulumunun Yaygınlığını Gösterebilir Mi?.....577

İleri Yaş Kollum Femoris Kırıklarında Sementsiz ve Sementli Hemiartroplasti Uygulamaları 581

Büyük Kesi Fıtıklarına Yaklaşım.....591

The Role of C-Type Natriuretic Peptide in Different Time Periods in The Women's Reproductive Life: A Preliminary Study 594

Anal Fistül Hastalığında Cerrahi Deneyimimiz: 5 Yıllık Süreçte 287 Hastanın Operasyon Sonuçlarının İrdelenmesi.....602

Changes in Corneal Aberration After Collagen Cross Linking Therapy in Eyes with Keratoconus 607

Covid-19'da Yüksek Akış Nazal Oksijen ve Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Uygulaması,İki Olgunun Karşılaştırılması.....612

Aspirasyon Sondası Uygulamasında Değişik Bir Durum 616

İnce Barsak Gastrointestinal Stromal Tümörlerinde Klinikopatolojik ve İmmünhistokimyasal Değerlendirme619

Prenatal Matür Kistik Teratom Tanısı Alan Fetusun Postnatal Sonucu; Olgu Sunumu 627

Senkronize Multisentrik Sinonazal Inverted Papillom.....630

Hipofiz Adenomlarında Çoklu Cerrahi Teknikler: Cerrahi Deneyimimiz **634**

Collimation Reduces Radiation Exposure to Endoscopic Spine Surgeon: A Prospective Randomized Study **643**

Postoperatif Spinal Enfeksiyonlarda Serum Prokalsitonin Düzeyinin Tanı ve Takip Değeri **647**

Preeklampsi Hipermagnezemi ve Yoğun Bakım **654**

SCL-90-R Somatizasyon, Anksiyete, Obsesyon ve Depresyon Alt Ölçek Puanlarının Gebeliğe Bağlı Pelvik Kuşak Ağrısı İle İlişkisi **658**

Omfalopagus Yapışık İkiz: Olgu Sunumu **662**

Symptomatic Chiari Malformation Type I and Surgical Treatment **666**

Hiperamilazemili Acil Olguların Etyolojik ve Prognostik Faktörler Açısından Değerlendirilmesi **677**

Akut Miyokard İnfarktüsü Sonrası Erken Dönem Koroner Bypass Operasyonlarının Mortalite ve Morbidite Sonuçları **688**

Periferik Arter Yaralanmalarında Klinik Tanı **697**

Derin VEN Trombozu ve Pulmoner Emboli Genova Skorlaması ile Değerlendirilmesi **702**

Laparaskopik Abdominal Cerrahi Geçirecek Hastaların BIS Monitörizasyonu ile Optimal İsofluran/Sevofluran/Desfluran Anestezisi Sonrası Derlenme ve Yanetkilerin Karşılaştırılması **707**

Konversiyon Kolesistektomi Sebepleri ve Tek Merkez Deneyimi **724**

Cerrahi Özellikte Olmayan Depresyon Fraktüründe Düşünülmesi Gereken Komplikasyon, Venöz Sinüs Obstruksiyonu: Olgu Sunumu **727**

Akut Miyokard İnfarktüsü Sonrası Erken Dönem Koroner Bypass Operasyonlarının Mortalite ve Morbidite Sonuçları **730**

Üçüncü Trimesterde Tanı Konulan Tanatoforik Displazi Olgusu **738**

Polikistik Over Sendromlu Olgularda Ovulasyon İndüksiyonunda Rekombinant FSH ve Yüksek Saflıkta Üriner FSH Uygulamalarının Karşılaştırılması **741**

Kliniğimizde Tedavi Gören Ani İşitme Kayiplarında Uygulanan Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi **748**

Diyarbakır Yöresindeki Akciğer Kanserlerinin Dağılım Oranları: Altı Yıllık Deneyim **760**

Dinoproston+Oksitosin İle Sadece Oksitosinin Doğum İndüksiyonu Sonuçlarının Karşılaştırılması: Prospektif Randomize Kontrollü Çalışma **764**

Transüretral Mesane Rezeksiyonu Yapılan Olguların Retrospektif İncelenmesi ve Karşılaştırmalı Klinikopatolojik Analizi **771**

GnRH Agonist Protokol IVF Sikluslarında GnRH Antagonist Protokol Kadar Etkin Midir? **775**

The Role of Laparoscopy in the Diagnosis and Management of Abdominal Tuberculosis; Experience in Tripoli Governmental Hospital in Lebanon **787**

Ultrasonografik Ölçüm Parametrelerinin Fetal Doğum Ağırlığı İle Korelasyonu **789**

Neoadjuvan Kemoradyoterapi Alan Rektum Kanseri Hastalarının Surviye Etkili Prognostik Faktörleri **799**

The View of Balıkesir Public Hospital Health Staff on Organ and Tissue Transplantation **803**

Yeni Sentezlenen Gümüş Karben Bileşiklerinin Sitotoksik ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin Araştırılması **810**

Kronik Anal Fissürün Tedavisinde Lateral İnternal Sfinkterotomi İle Botilinum Toksininin Karşılaştırılması **829**

Venöz Yetmezliği Tedavisinde Endo Venöz Lazer Ablasyon; Vaka serisi **835**

İlk Prostat İğne Biyopsilerinde İzole Yüksek Dereceli İntraepitelyal Neoplazi Saptanan ve 12 Kor Biyopsili Olguların Tekrar Biyopsilerinin Karşılaştırmalı Analizi **6** **841**

Cytomegalovirus Infection and Disease in Patients Who Underwent Renal Transplantation **863**

Hipotiroidi Depresyon İlişkisi, Depresif Hastalarda Hipotiroidi Sıklığı: Vaka Kontrol Çalışması **876**

Effects of Cyclosporine on Skin Degloving İnjury of Rats **881**

Zerdeçalın Sağlığımız İçin Önemi.....894

Kronik Anal Fissürün Tedavisinde Lateral İnternal Sfinkterotomi İle Botilinum Toksininin Karşılaştırılması 900

Tadalafil Kullanımına Bağlı Gelişen Ani İşitme Kaybı.....905

Gastrointestinal Stromal Tümörlerdeki Histopatolojik ve İmmünhistokimyasal Bulgularimizin Değerlendirilmesi 911

Zerdeçalın Sağlığımız İçin Önemi.....916

Anevrizmal ve Basit Kemik Kistleri; Histopatolojik ve Klinik Değerlendirme, Ayırıcı Tanıda Tanısal Zorluklar 921

Malign Glial Tümörlerin Klinikopatolojik Özellikleri ve Sağkalim Verilerinin İncelenmesi 925

Hepatosellüler Karsinomda Preoperatif Alfa-Fetoprotein Düzeyi ve Mikrovasküler İnvazyon İlişkisi 933

***Helicobacter pylori*'nin Rezervuarları ve Bulaş Yolları 938**

Açıklanamayan İnfertilite Nedeniyle Kontrollü Ovaryan Hiperstimülasyon ve İntrauterin İnseminasyon Uygulanan Hastalarda İUİ Öncesi Sperm Hazırlama Tekniklerinden Swim up ve Gradient Yöntemlerinin Gebelik Başarısı Üzerine Etkilerinin Araştırılması.....943

Alterations of Testicular Morphology, Cell Death And Blood Testis Barrier in Offsprings of Rats Exposed To *in Utero* Ethanol 950

Presentation ID / Sunum No= 39

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Effect of a-Lipoic Acid/N-Acetylcysteine on Liver Oxidative Stress, Preneoplastic Lesions Induced By Diethylnitrosamine Plus High-Fat Diet

α-Lipoik asit ve N-asetilsisteinin Sıçan Karaciğerinde Dietilnitrozamin Ve Yüksek Yağlı Diyetin Neden Olduğu Oksidatif Stres Ve Preneoplastik Lezyonlar Üzerine Etkisi

Dr. Adile Merve Baki[1], Prof. Dr. Pervin Vural[1], Assoc. Prof. Dr. Abdurrahman Fatih Aydın[1], Prof. Dr. Merva Soluk-Tekkesin[2], Prof. Dr. Vakur Olgac[2], Prof. Dr. Semra Doğru-Abbasoğlu[1], Prof. Dr. Müjdat Uysal[1]

[1]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Onkoloji Enstitüsü, Patoloji Bölümü

Abstract

Objective: Oxidative stress and inflammation are important for development of nonalcoholic steatohepatitis (NASH), cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). High fat diet (HFD) acts as promoter and induces cancer formation by diethylnitrosamine (DEN)-initiated carcinogenesis. DEN+HFD experimental model may be suitable to investigate the relationship between diet, cirrhosis and cancer.

Methods: Rats were injected with DEN (50 mg/kg/once a week; i.p.) for 4 weeks. After 15 days, rats received HFD with/without supplementations of α-lipoic acid (ALA; 2 g/kg chow), N-acetylcysteine (NAC; 1% w/v drinking water) and their combination for 12 weeks.

Results: DEN+HFD-treatment resulted in increase of serum hepatic damage markers, hepatic oxidative stress parameters (lipid/protein oxidation products) and fibrotic changes. However, no HCC nodule was detected. Hepatic GST-pi and Ki-67 expressions also increased. Accordingly, DEN+HFD-treatment resulted in precancerous lesions and high rate of proliferation in the liver. NAC supplementation decreased hepatic oxidative stress and formation of fibrotic and preneoplastic lesions of DEN+HFD-treated rats. However, ALA supplementation did not have a curative effect on these lesions. No synergistic effect was seen with co-administration of ALA and NAC.

Conclusion: According to present results NAC, acting as an antioxidant, has ameliorating effect on DEN+HFD-induced oxidative stress and the formation of preneoplastic lesions in liver.

Keywords: High fat diet; diethylnitrosamine; oxidative stress; α-lipoic acid; N-acetylcysteine; liver injury

Özet

Amaç: Oksidatif stres ve inflamasyon steatohepatit (NASH), siroz ve hepatoselüler karsinom (HCC) gelişimi için önemlidir. Yüksek yağlı diyet (HFD) promotör görevi görür ve dietilnitrosamin (DEN) ile başlatılan karsinogenez modelinde kanser oluşumunu indükler. DEN + HFD uygulaması diyet, siroz ve kanser arasındaki ilişkiyi araştırmak için uygun bir deneysel model olabilir.

Yöntemler: Sıçanlara 4 hafta boyunca DEN (haftada bir kez 50 mg / kg / i.p.) enjekte edildi. 15 gün sonra, sıçanlara HFD tek başına veya α -lipoik asit (ALA; 2 g / kg yem), N-asetilsistein (NAC; içme suyunda % 1 w/v) takviyeleri 12 hafta süreyle verildi.

Bulgular: DEN + HFD uygulaması serum hepatik hasar belirteçleri ve hepatik oksidatif stres parametrelerinin (lipit/protein oksidasyon ürünleri) armasına ve fibrotik değişikliklere neden oldu. Ancak,HCC nodülü tespit edilmedi. Hepatik GST-pi ve Ki-67 ekspresyonları de artmış olarak bulunduğundan dolayı, DEN + HFD uygulaması, prekanseröz lezyonlara ve karaciğerde yüksek proliferasyon oranlarına neden oldu. NAC takviyesi, DEN + HFD ile muamele edilen sıçanların karaciğerinde oksidatif stresi ve fibrotik ve preneoplastik lezyonların oluşumunu azalttı. Bununla birlikte, ALA takviyesinin bu lezyonlar üzerinde iyileştirici bir etkisi olmamıştır. ALA ve NAC'nin birlikte uygulanmasıyla hiçbir sinerjistik etki görülmedi.

Sonuç: Sonuçlarımıza göre, bir antioksidan olan NAC, karaciğerde DEN + HFD'nin neden olduğu artmış oksidatif stresi azaltmada ve preneoplastik lezyonların oluşumu üzerine iyileştirici etkiye sahiptir.

Anahtar kelimeler: yüksek yağlı diyet; dietilnitrozamin; oksidatif stres; α-lipoik asid; N-asetilsistein; karaciğer hasarı

Introduction

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is frequent disorder linked with variety of conditions including simple steatosis (non-alcoholic steatohepatitis, NASH), fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC)[1,2]. Several hypotheses have recommended to elucidate the pathogenesis of advancement of steatosis to serious liver pathologies. The ‘’two hit’’ hypothesis is the most common one. According to this, the ‘’first hit’’ is simple steatosis (initiation phase) which sensitize liver to secondary injuries to promote its advancement to NASH. Oxidative stress, following lipid peroxidation and varios cytokines are recommended to be the ‘’second hit’’ and conduce to the progress of NASH to several serious liver pathologies [1,2].

Diethylnitrosamine (DEN) is an environmental hepatocarcinogen and is frequently used to produce experimental liver cancer [3]. In fequently applied models, initiation and promotion phases are essential in HCC generation. DEN initiation is mostly followed by phenobarbital, carbon tetrachloride (CCl_4), 2-acetylaminofluorine and partial hepatectomy promotion [3,4]. High fat diet (HFD) may also have a promoter effect and induce cancer formation by DEN-initiated carcinogenesis in rats [5]. HFD is an animal model of NAFLD/NASH [6] and causes steatosis, changes in prooxidant-antioxidant balance and inflammation in the liver [7,8]. Indeed, HFD-induced NASH was found to promote DEN-initiated hepatocarcinogenesis by increasing oxidative stress and inflammation [9-11]. So that, this animal model was used to investigate the pathophysiological mechanisms in NASH-promoted liver cirrhosis and carcinogenesis and to test reducing or preventing potential of some antioxidants against these changes in the liver [9-11].

α-Lipoic acid (ALA) and N-acetylcysteine (NAC) are sulfur-containing antioxidants. As an antioxidant ALA is competent to scavenge reactive oxygen species (ROS), regenerate various antioxidants such as glutathione (GSH), and vitamins E, C, and possess metal chelating activity [12]. Additionally, ALA treatment was noticed to be protective in oxidative stress-induced pathologies including liver damage [12-14]. On the other hand, ALA was found to suppress tumor growth in mice treated with Ehrlich carcinoma cells and improve prooxidant-antioxidant balance in the liver [15]. It has also been reported that ALA shows an anti-carcinogenic effect by suppressing HCC that develops as a result of DEN and thioacetamide administration [16]. Contrarily, ALA administration was detected to aggravate liver damage and stimulate the development of preneoplastic lesions in DEN-initiated and choline-methionine-deficient (MCD) diet promoted HCC model [17].

Like ALA, NAC is an antioxidant compound with free radical scavenging properties and activating enzymes responsible for the regeneration of GSH, leads to increased intracellular GSH levels [18]. NAC was found to be an alleviating compound in oxidative stress-induced conditions including liver disorders [19,20]. In addition, there are a few studies demonstrating the antineoplastic effect of NAC [21-23].

In the light of this information, we wanted to investigate whether the supplementation of ALA and NAC and their combination have a protective role against the development of liver lesions in DEN plus HFD-treated rats.

Materials and methods

DEN, ALA, NAC used chemicals were purchased from Sigma-Aldrich (USA).

Experimental design

Male Sprague Dawley rats weighing 200-220 g were haused in stainless cages at 22°C on daily 12/12-hour light/darkness cycles, and supplied with food (standard diet) and water *ad libitum*. Standard and HFD were obtained from Barbaros Denizeri A.Ş. (Kocaeli-Tukey). HFD included 34.3% fat (31% bovine oil, 3.4% corn oil), 27.3% carbohydrate, 23.5% protein, salt mixture and vitamins.

Rats were fed with standard diet and injected with DEN (50 mg/kg; once a week for a total of 4 doses) intraperitoneally. 15 days after the fourth injection of DEN, rats were divided into four groups as follows and started to receive HFD with and without antioxidants for 12 weeks. In addition, a control group was performed as the fifth group. No food and water restriction was performed in experimental period and total food and water intake were recorded.

1) DEN+HFD group (n=7): Rats were fed with HFD for 12 weeks. This group was used as model group.
2) DEN+HFD+ALA group (n=7): Rats were fed with HFD containing ALA (2 g/kg) for 12 weeks.The consumption of ALA was roughly equivalent to 100 mg/kg/day.
3) DEN+HFD+NAC group (n=6): Rats were fed with HFD and received NAC (1%; w/v) in drinking water for 12 weeks. The consumption of NAC was rougly equivalent to 500 mg/kg/day.
4) DEN+HFD+ALA+NAC group (n =7): Rats were fed with HFD containing ALA (2 g/kg) and received NAC (1%; w/v) in drinking water for 12 weeks.
5) Control group (n=6): Rats were injected with % 0.9 NaCl (once a week for a total of 4 doses) and fed on normal commercial chow during experimental period.

In our study, HFD composition [24] and the used doses of DEN [25], ALA [13,14] and NAC [19,20] were selected with respect to previous studies.

Blood and tissue samples

Following an overnight fast, rats were sacrificed by cardiac puncture taking their blood under sodium pentobarbital (50 mg/ kg, i.p.) anesthesia into dry tubes. Blood samples were centrifuged at 1500 x g for 10 min to obtain serum samples. Liver tissues were removed, washed in ice-cold saline and homogenized in 0.15 M KCl. A portion of homogenates was centrifuged (600xg/10 min/4°C) to remove unhomogenized tissue residues and nuclear portion. Postnuclear supernatants (PNS) were used for biochemical analyses. From the another portion of supernatants (centrifuged at 10000g/20 min) postmitochondrial fractions (PMF) were obtained in which superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px) activities were measured. The materials were stored at -80 °C until analyses.

Determinations in serum

Serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and lactate dehydrogenase (LDH) activities and glucose, cholesterol, triglyceride and albumin levels were measured with autoanalyzer (Cobas Integra 800, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany).

Determinations in the liver

Reactive oxygen species (ROS) levels (relative fluorescence units, RFU).

Modified fluorometric assay was used to test ROS generation [26]. After incubation of PNS samples with 2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate (37°C/30 min) the fluorescence of the formed profuct was assayed by fluorometer (Fluoroskan Ascent FL, Thermo Scientific Inc, USA) ($\lambda_{excitation}$: 485 nm and $\lambda_{emission}$: 538 nm).

Malondialdehyde (MDA) levels (pmol/mg protein)

Lipid peroxidation in PNS was determined by measuring the levels of MDA [27]. The formed product 1,1,3,3- tetraethoxypropane was used as a standard.

Advanced oxidation protein products (AOPP) levels (nmol chloramine-T /mg protein).

Measurements of AOPP were detected spectophotometrically and calibrated with chloramine-T [28].

Advanced glycation end products (AGEs, relative fluorescence units, RFU).

Serum samples were diluted (1:50) with phosphate-buffered saline (PBS, pH 7.4), and fluorescence intensity was measured ($\lambda_{emission}$: 440 nm; $\lambda_{excitation}$: 350 nm)[29].

Ferric reducing antioxidant power (FRAP, nmol/mg protein)

FRAP assay [30] was used to determine the antioxidant power in PNS samples. At low pH, the formation of ferrous-tripyridyltriazine complex was monitored at 593 nm.

Glutathione (GSH) levels (nmol/mg protein)

GSH levels were detected spectophotometrically with 5,5'-dithiobis-2-nitrobenzoate (DTNB) at 412 nm [31].

Superoxide dismutase (SOD) activity (U/mg protein)

The SOD activity was determined by its ability to increase the riboflavin-sensitized photooxidation of o-dianisidine [32].

Catalase (CAT) activity (µmol/min/mg protein)

CAT activity was determined spectrophotometrically at 240 nm using hydrogen peroxide (H_2O_2) as substrate [33]. One unit of CAT was considered the activity of enzyme needed to degrade 1 µmol H_2O_2 per min at 25 °C.

Glutathione peroxidase (GSH-Px) activity (nmol/min/mg protein)

GSH-Px activity was assessed using cumene hydroperoxide as a substrate [34]. Extinction coefficient of NADPH ($6.22x10^3\ M^{-1}cm^{-1}$) was used for calculaton of results.

Glutathione transferase (GST) activity (nmol/min/mg protein)

GST activity was tested using 1-chloro-2,4-dinitrobenzene (CDNB) as substrate [35].

Extinction coefficient ($9600\ M^{-1}cm^{-1}$) of the formed conjugation product (CDNB+GSH) was used for calculaton of results.

Protein levels

Protein levels were detected by bicinchoninic acid [36].

Immunohistochemical analysis for GST-Pi and Ki-67

GST-Pi and Ki-67 expressions were analyzed as markers of preneoplastic lesions and proliferation, respectively. All specimens were prefixed in 10 % buffered formalin.

Slides were rehydrated by graded ethyl alcohol, immersed in citrate buffer (Citrate Buffer, Thermo Scientific, Germany) and put in a microwave oven (20 min). Endogenous peroxidase activity was blocked by 3% hydrogen peroxide. Primary antibodies of GST-Pi (#311-H; Anti-GST-P rabbit polyclonal antibody, MBL, Nagoya, Japan) and Ki-67 (#PRM-325AA, rat monoclonal antibody, Biocare, USA) were done and incubated for 60 min. Then, biotinylated second antibody (goat anti-rabbit IgG; Santa Cruz Biotechnology, Heidelberg, Germany), streptavidin peroxidase, and substrate-chromogen (AEC) solution were done, respectively. Hematoxylin was used for nuclear staining. Staining intensity for GST-Pi was assigned as a percentage and given a score in the range from (+) to (+++): 5–30% (+), 30–60% (++), and >60% (+++). Nuclear brown staining was considered as positive for Ki-67 and staining intensity was defined as a percentage. Negative and positive cells numbers were counted on Leica DM 6000 Digital microscope. For each sample, "percent expression" was calculated formula: positive cells/ total number of counted cells x100.

Histopathological examination

Liver tissues were prefixed in 10% buffered formalin intombed in paraffin, splited, and stained with hematoxylin and eosin (H&E). Fibrosis was evaluated by using H&E staining considering Ishak's stage [37].

Statistical analyses

The results were expressed as mean ± SD. One-way analysis of variance (ANOVA) with Tukey's honestly significant differece post-hoc test, Kruskal–Wallis test with post-hoc Mann–Whitney U test were used. Difference was considered significant when $p < 0.05$.

Results

Effects of ALA and NAC and their combination (ALA+NAC) on body and liver weights and liver index in DEN+HFD-treated rats

Body and liver weights and liver index at the end of experiment remained unchanged in DEN+HFD-treated rats compared to control values. Similarly, NAC and ALA+NAC treatments did not affect these parameters in DEN+HFD rats. Only, decreased final body weight and increased liver index were detected in DEN+HFD-treated rats due to ALA supplementation (Table 1).

Effects of ALA and NAC and their combination (ALA+NAC) on biochemical parameters in serum of DEN+HFD-treated rats

Serum glucose, triglyceride and albumin levels did not alter in DEN+HFD group as compared to controls, but serum cholesterol levels increased (Table 1).

Serum ALT, AST and LDH activities increased significantly in DEN+HFD group as compared to controls. There were no changes in serum ALT and AST activities due to ALA, NAC and ALA+NAC supplementations in DEN+HFD-rats. However, these supplementations were detected to decrease significantly serum LDH activities in DEN+HFD-rats (Fig.1).

Effects of ALA, NAC and their combination (ALA+NAC) on hepatic histopathology of DEN+HFD-treated rats

Extensive nodular disarrangement surrounded with thin fibrotic tissue was observed in DEN+HFD group. Few inflammatory cell infiltrations were also seen in some areas (Fig. 2A). ALA supplementation caused decreases in nodular structures as compared to DEN+HFD group. These structures showed the tendency to interconnect with each other and there were thin fibrous bands around them (Fig. 2B). It was seen that the number of nodular structures in the liver decreased with NAC application and they occupied less area. Fibrous bands and inflammatory response were not observed (Fig. 2C). ALA+NAC administration showed similar changes to NAC administration in the liver, but nodules were higher than the NAC group and few fibrous bands and inflammatory changes were observed (Fig. 2D).

Effects of ALA, NAC and their combination (ALA+NAC) on hepatic GST-pi expression of DEN+HFD-treated rats

GST-Pi expression was found to be (+++) in DEN+HFD group. This expression did not alter due to ALA supplementation. However, NAC and NAC+ALA supplementations caused (+) and (++) staining, respectively, in DEN+HFD-rats (Fig. 3 A-D).

Effects of ALA and NAC and their combination (ALA+NAC) on hepatic Ki-67 expression in DEN+HFD-treated rats

Ki-67 expression in DEN + HFD group was 4%. This expression was determined as 4%, 2% and 2-3%, respectively, due to ALA, NAC and ALA + NAC supplementations in DEN+HFD rats (Fig. 4 A-D).

Effects of ALA and NAC and their combination (ALA+NAC) on hepatic oxidative stress parameters in DEN+HFD-treated rats

Hepatic MDA and AOPP (27.3% and 43.7%, respectively) levels increased significantly in DEN+HFD rats as compared to controls. ROS (21.2%) and AGE (17.7%) levels were also increased, but these increases were not statistically significant. ALA, NAC and ALA+NAC supplementations decreased high levels of MDA and AOPP in DEN+HFD group. However, these supplementations did not alter ROS and AGE levels in the liver of DEN+HFD rats (Fig. 5).

Hepatic GSH (31.3%) levels, and SOD (22.6%) and GSH-Px (17.9%) activities were found to increase in DEN+HFD rats in comparation with controls, but these increases were not significantly. FRAP levels and

CAT activities remained unchanged, but GST activity (38.0%) increased significantly in DEN+HFD group. Although ALA treatment did not alter antioxidant parameters in DEN+HFD group, only GSH-Px (22.7%) activity increased significantly. Similarly, no changes in antioxidant parameters were observed, excluding SOD activity, in DEN+HFD rats due to NAC supplementation. ALA+NAC supplementation significantly decreased SOD (36.3%) and GST (24.5%) activities in DEN+HFD rats (Table 2).

Discussion

NASH is the progressive form of NAFLD and features of NASH on liver biopsy include steatosis, inflammation and varying degrees of fibrosis. Persistent fibrosis may lead to cirrhosis and HCC. Although fibrosis is reversible, advanced stages of cirrhosis are very difficult to reverse [1,2,6]. The molecular basis of HCC formation in fibrotic/cirrhotic livers is not elucidated yet. Oxidative stress and inflammation has important roles in pathogenesis of NASH [1,2]. Since dietary animal models of NAFLD such as HFD or MCD-diet require a relatively long period to produce cirrhosis/ HCC [6], new models are needed to investigate the development of NASH-induced cirrhosis/ HCC.

DEN is important hepatotoxin and hepatocarcinogen. DEN leads to hepatocellular necrosis and increased cell proliferation [3,4,38]. DEN-induced hepatic injury was observed to be related to increased ROS generation. DEN following ROS generation is related to biotransformation in cytochrome P450 system (CYPs), especially CYP2E1 [3,39] . Meanwhyle, DEN changes the DNA structure and forms alkyl DNA adducts in the rat liver [3,4,38].

DEN has been used to initiate the liver cancer either alone or in combination with promoters. The initiation can be brought either by administering a single necrogenic dose of DEN or by administering a lower dose of DEN in combination with promoters [3,4,38]. On the other hand, previous studies in experimental animals have shown that repeated subnecrogenic doses of DEN without promoters cause progressive liver fibrosis and cirrhosis followed by HCC [40,41].

HFD has been reported to have a promoter effect on DEN-induced hepatocarcinogenesis [5]. Bioactivation of DEN is controlled by CYP2E1. Increase in CYP2E1 activity is a probable risk factor in the progression of hepatofibrosis to hepatocarcinogenesis [39]. Since HFD elevates hepatic CYP2E1 activity [42], it may increase NAFLD progression and carcinogenesis [39]. According to this, HFD combined DEN exposure may be a suitable model to investigate the relationship between diet and liver cirrhosis and cancer formation.

In studies using DEN+HFD model, the subnecrogenic dose of DEN was followed by HFD application with different composition and duration. However, liver damage resulting in fibrosis and finaly to HCC was found to be different depending on some factors such as DEN dosage, examination time, HFD composition and application period [8-10]. In the present study, rats were injected with DEN (50 mg/kg; i.p.) 4 times with an interval of one week, and then fed a HFD for 12 weeks. This DEN+HFD protocol elevated serum ALT, AST and LDH activities and caused fibrotic changes in the liver. Serum aminotransferases such as ALT and AST are sensitive markers of hepatocellular injury. Increases in ALT and AST activities are also well described in hepatic fibrosis progression. However, no HCC nodule was detected macroscopically and histopathologically. Moreover, hepatic GST-pi and Ki-67 expressions were observed to increase immunohistochemically as compared to controls. GST-pi is used as a marker of preneoplastic lesions [5]. However, Ki-67 is a indicator of cell proliferation [11]. Accordingly, our findings indicate that DEN+HFD treatment caused mild fibrosis together with precancerous lesions and a high rate of proliferation in hepatocytes of rats.

Oxidative stress is very important in development and progression of liver cirrhosis and HCC [5,21,23,40]. In the present study, DEN+HFD treatment increased MDA and AOPP levels. No significant changes in liver antioxidant parameters were found, but there was a tendency towards increases in GSH levels and SOD, GSH-Px activities of DEN+HFD rats. This situation may prevent further increases in prooxidant mileu in the liver. Our results agree with previous studies showing that DEN+HFD treatment produces a prooxidant state in the liver of rats [5,11].

In our study, we aimed to investigate the effects of ALA and NAC and their combination on DEN-initiated HFD-promoted hepatic lesions. ALA is an antioxidant with protective effects against various hepatic injuries [13,14]. ALA supplementation was reported to reduce lipid accumulation, inflammation and oxidative stress in the liver of MCD- and HFD-fed mice [13]. Moreover, ALA administration alleviated CCl_4-induced liver

cirrhosis in rats [14]. Although ALA administration was reported to have an anti-carcinogenic effect in DEN-initiated and thioacetamide-promoted HCC [16], it showed a pro-carcinogenic effect in DEN-initiated MCD-promoted HCC [17]. However, in the present study, ALA supplementation decreased nodular structures in the liver, but this treatment did not affect the formation of preneoplastic lesions in DEN+HFD rats.

NAC is also an antioxidant and antiinflammatory compound [18]. There are some studies showing that NAC attenuates oxidative stress and liver pathology in rats with NASH promoted by HFD [19,20]. NAC treatment was also reported to supress hepatic GST-pi expression and oxidative stress in DEN-initiated and indole-3-carbinol-promoted hepatocarcinogenesis model [21]. Moreover, it was found that NAC supplementation improved DEN-induced HCC in toll-like receptor 2 [TLR2]- deficient mice by suppressing oxidative/endoplasmic stress [22]. In addition, NAC treatment improved liver function, hepatic ROS levels and DNA damage in mice with DEN-initiated and high cholesterol-promoted hepatocarcinogenesis [23]. In the current study, according to histopathological observations, decreases in number of nodular structures was detected in the liver due to NAC supplementation in DEN+HFD-treated rats. However, fibrous bands and inflammatory response were not seen. Moreover, NAC supplementation decreased GST-pi and Ki-67 expresions were in DEN+HFD treated. In contrast, the results of liver histology and GST-pi and Ki-67 expressions in ALA+NAC-treated group were worse than NAC- and better than ALA-supplemented rats.

On the other hand, there were no changes in serum ALT and AST activities in DEN+HFD-treated rats due to ALA, NAC and ALA+NAC supplementations. However, these antioxidants significantly decreased serum LDH activity in DEN+HFD-treated rats. In addition, the effects of these antioxidants on hepatic prooxidant-antioxidant balance were observed to be similar and decrease prooxidant status in the liver.

In conclusion, NAC treatment decreased hepatic oxidative stress and formation of fibrosis and preneoplastic lesions in DEN+HFD-treated rats. However, ALA supplementation was found not to have a curative effect on these lesions and the co-administration of NAC and ALA does not produce a synergistic effect in the liver of DEN+HFD- treated rats.

This project was supported by the Scientific Research Unit of Istanbul University.

Acknowledgement

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University (Project No: 52408 / 2630 / 21574).

References

[1]. Ibrahim MA, Kelleni M, Geddawy A. Nonalcoholic fatty liver disease: current and potential therapies. Life Sci 92;2013:114-118.
[2]. Rolo AP, Teodoro JS, Palmeira CM. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. Free Radic Biol Med 52;2012;59-69.
[3]. De Minicis S, Kisseleva T, Francis H, Baroni GS, Benedetti A, Brenner Det al. Liver carcinogenesis: rodent models of hepatocarcinoma and cholangiocarcinoma. Dig Liver Dis 2013;45:450-459.
[4]. Tolba R, Kraus T, Liedtke C, Schwarz M, Weiskirchen R. Diethylnitrosamine (DEN)-induced carcinogenic liver injury in mice. Lab Anim 2015;49:59-69.
[5]. Wang Y, Ausman LM, Greenberg AS, Russell RM, Wang XD. Dietary lycopene and tomato extract supplementations inhibit nonalcoholic steatohepatitis-promoted hepatocarcinogenesis in rats. Int J Cancer 2010;126:1788-1796.
[6]. Takahashi Y, Soejima Y, Fukusato T. Animal models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. World J Gastroenterol 2012;18:2300-2308.
[7]. Oner-İyidoğan Y, Koçak H, Seyidhanoğlu M, Gürdöl F, Gülçubuk A, Yildirim F, et al. Curcumin prevents liver fat accumulation and serum fetuin-A increase in rats fed a high-fat diet. J Physiol Biochem 2013;69:677-686.
[8]. Sheng D, Zhao S, Gao L, Zheng H, Liu W, Hou J, et al. BabaoDan attenuates high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease via activation of AMPK signaling. Cell Biosci 2019;9:77.

[9]. Ip BC, Hu KQ, Liu C, Smith DE, Obin MS, Ausman LM, et al. Lycopene metabolite, apo-10'-lycopenoic acid, inhibits diethylnitrosamine-initiated, high fat diet-promoted hepatic inflammation and tumorigenesis in mice. Cancer Prev Res 2013;6:1304-1316.
[10]. Chen YJ, Wallig MA, Jeffery EH. Dietary broccoli lessens development of fatty liver and liver cancer in mice given diethylnitrosamine and fed a Western or control diet. J Nutr 2016;146:542-550.
[11]. Yoshida T, Murayama H, Kawashima M, Nagahara R, Kangawa Y, Mizukami S, et al. Apocynin and enzymatically modified isoquercitrin suppress the expression of a NADPH oxidase subunit p22phox in steatosis-related preneoplastic liver foci of rats. Exp Toxicol Pathol 2017;69:9-16.
[12]. Gorąca A, Huk-Kolega H, Piechota A, Kleniewska P, Ciejka E, Skibska B. Lipoic acid - biological activity and therapeutic potential. Pharmacol Rep 2011;63:849-858.
[13]. Yang Y, Li W, Liu Y, Sun Y, Li Y, Yao Q, et al. Alpha-lipoic acid improves high-fat diet-induced hepatic steatosis by modulating the transcription factors SREBP-1, FoxO1 and Nrf2 via the SIRT1/LKB1/AMPK pathway. J Nutr Biochem 2014;25:1207-1217.
[14]. Liu G, Liu J, Pian L, Gui S, Lu B. α Lipoic acid protects against carbon tetrachloride induced liver cirrhosis through the suppression of the TGF β/Smad3 pathway and autophagy. Mol Med Rep 2019;19:841-850.
[15]. Al Abdan M. Alfa-lipoic acid controls tumor growth and modulates hepatic redox state in Ehrlich-ascites-carcinoma-bearing mice. Scientific World Journal 2012;2012:509838.
[16]. Fujii Y, Segawa R, Kimura M, Wang L, Ishii Y, Yamamoto R, et al. Inhibitory effect of α-lipoic acid on thioacetamide-induced tumor promotion through suppression of inflammatory cell responses in a two-stage hepatocarcinogenesis model in rats. Chem Biol Interact 2013;205:108-118.
[17]. Perra A, Pibiri M, Sulas P, Simbula G, Ledda-Columbano GM, Columbano A. Alpha-lipoic acid promotes the growth of rat hepatic pre-neoplastic lesions in the choline-deficient model. Carcinogenesis 2008;29:161-168.
[18]. Samuni Y, Goldstein S, Dean OM, Berk M. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. Biochim Biophys Acta 2013;1830:4117-4129.
[19]. Lin CC, Yin MC. Effects of cysteine-containing compounds on biosynthesis of triacylglycerol and cholesterol and anti-oxidative protection in liver from mice consuming a high-fat diet. Br J Nutr 2008;99:37-43.
[20]. De Andrade KQ, Moura FA, dos Santos JM, de Araújo OR, de Farias Santos JC, Goulart MO. Oxidative stress and inflammation in hepatic diseases: Therapeutic possibilities of N-Acetylcysteine. Int J Mol Sci 2015;16:30269-30308.
[21]. Shimamoto K, Hayashi H, Taniai E, Morita R, Imaoka M, Ishii Y, et al. Antioxidant N-acetyl-L-cysteine (NAC) supplementation reduces reactive oxygen species (ROS)-mediated hepatocellular tumor promotion of indole-3-carbinol (I3C) in rats. J Toxicol Sci 2011;36:775-786.
[22]. Lin H, Liu XB, Yu JJ, Hua F, Hu ZW. Antioxidant N-acetylcysteine attenuates hepatocarcinogenesis by inhibiting ROS/ER stress in TLR2 deficient mouse PloS ONE 2013;8:e74130.
[23]. Enríquez-Cortina C, Bello-Monroy O, Rosales-Cruz P, Souza V, Miranda RU, Toledo-Pérez R, et al. Cholesterol overload in the liver aggravates oxidative stress-mediated DNA damage and accelerates hepatocarcinogenesis. Oncotarget 2017;8:104136-104148.
[24]. Bingül I, Aydın AF, Başaran-Küçükgergin C, Doğan-Ekici I, Çoban J, Doğru-Abbasoğlu S, et al. High-fat diet plus carbon tetrachloride-induced liver fibrosis is alleviated by betaine treatment in rats. Int Immunopharmacol 2016;39:199-207.
[25]. Cheng Y, Zheng H, Wang B, Xu W, Xu J, Zhu Y. Sorafenib and fluvastatin synergistically alleviate hepatic fibrosis via inhibiting the TGFβ1/Smad3 pathway. Dig Liver Dis 2018;50:381-388.
[26]. Wang H, Joseph JA. Quantifying cellular oxidative stress by dichlorofluorescein assay using microplate reader. Free Radic Biol Med 1999;27:612-616.
[27]. Buege JA, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation. Methods Enzymol 1978;52:302-310.
[28]. Hanasand M, Omdal R, Norheim KB, Gøransson LG, Brede C, Jonsson G. Improved detection of advanced oxidation protein products in plasma. Clin Chim Acta 2012;413:901-906.
[29]. Münch G, Keis R, Wessels A, Riederer P, Bahner U, Heidland A, et al. Determination of advanced glycation end products in serum by fluorescence spectroscopy and competitive ELISA. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1997;35:669-677.
[30]. Benzie IF, Strain JJ. Ferric reducing/antioxidant power assay: direct measure of total antioxidant activity of biological fluids and modified version for simultaneous measurement of total antioxidant power and ascorbic acid concentration. Methods Enzymol 1999;299:15-27.

[31]. Beutler E, Duron O, Kelly BM. Improved method for the determination of blood glutathione. J Lab Clin Med 1963;61:882-888.
[32]. Mylroie AA, Collins H, Umbles C, Kyle J. Erythrocyte superoxide dismutase activity and other parameters of copper status in rats ingesting lead acetate. Toxicol Appl Pharmacol 1986;82:512-520.
[33]. Worthington V. Catalase. In: Worthington Enzyme Manual: Enzymes and related biochemicals. NJ: Worthington Biochem Corp 1993:77-80.
[34]. Lawrence RA, Burk RF. Glutathione peroxidase activity in selenium-deficient rat liver. Biochem Biophys Res Commun 1976;71:952-958.
[35]. Habig WH, Jacoby WB. Assays for differentiation of glutathione S-transferases. Methods Enzymol 1981;77:398-405.
[36]. Smith PK, Krohn RI, Hermanson GT, Mallia AK, Gartner FH, Provenzano MD, et al. Measurement of protein using bicinchoninic acid. Anal Biochem 1985;150: 76–85.
[37]. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. J Hepatol 2007;47:598-607.
[38]. Glauert HP, Calfee-Mason K, Stemm DN, Tharappel JC, Spear BT. Dietary antioxidants in the prevention of hepatocarcinogenesis: a review. Mol Nutr Food Res 2010;54:875-896.
[39]. Gao J, Wang Z, Wang GJ, Gao N, Li J, Zhang YF, et al. From hepatofibrosis to hepatocarcinogenesis: Higher cytochrome P4502E1 activity is a potential risk factor. Mol Carcinog 2018;57:1371-1382.
[40]. Paula Santos N, Colaço A, Gil da Costa RM, Manuel Oliveira M, Peixoto F, Alexandra Oliveira P. N-diethylnitrosamine mouse hepatotoxicity: time-related effects on histology and oxidative stress. Exp Toxicol Pathol 2014;66:429-436.
[41]. Li S, Ghoshal S, Sojoodi M, Arora G, Masia R, Erstad DJ, et al. Pioglitazone reduces hepatocellular carcinoma development in two rodent models of cirrhosis. J Gastrointest Surg 2019;23:101-111.
[42]. Jian T, Yu C, Ding X, Chen J3, Li J, Zuo Y, et al. Hepatoprotective effect of seed coat of euryale ferox extract in non-alcoholic fatty liver disease induced by high-diet in mice by increasing IRs-1 and inhibiting CYP2E1. J Oleo Sci 2019;68:581-589.

Table 1. The effect of α-lipoic acid (ALA), N-acetylcysteine (NAC) and their combination (ALA+NAC) on final body weight, liver weight, liver index as well as some biochemical parameters in serum of diethylnitrosamine plus high fat diet (DEN+HFD)-treated rats. (Mean±SD).

	Kontrol (n=6)	DEN+HFD (n=7)	DEN+HFD +ALA (n=7)	DEN+HFD +NAC (n=6)	DEN+HFD +ALA+NAC (n=7)
Vücut ağırlığı (g)	310.8±24.4	262.8±60.0	247.1±34.3[a]	286.3±35.2	283.7±21.5
KC ağırlığı (g)	7.40±0.83	6.41±1.15	7.40±1.40	7.08±0.65	7.95±0.92
KC indeksi* (%)	2.37±0.14	2.48±0.33	2.97±0.28[a,b]	2.48±0.22	2.79±0.16
Glucose (mmol/L)	8.83±1.66	11.1±2.36	9.71±1.32	11.3±1.38[a]	10.5±1.98
Kolesterol (mmol/L)	2.45±0.37	3.31±0.39[a]	2.93±0.55	2.87±0.21[a]	3.22±0.45[a]
Trigliserit (mmol/L)	0.72±0.11	0.89±0.27	0.77±0.33	0.99±0.36	0.98±0.30
Albumin (g/dL)	3.96±0.20	3.74±0.63	3.85±0.36	3.77±0.13	3.94±0.21

[a]$p < 0.05$ as compared to controls

[b]$p<0.05$ as compared to DEN+HFD

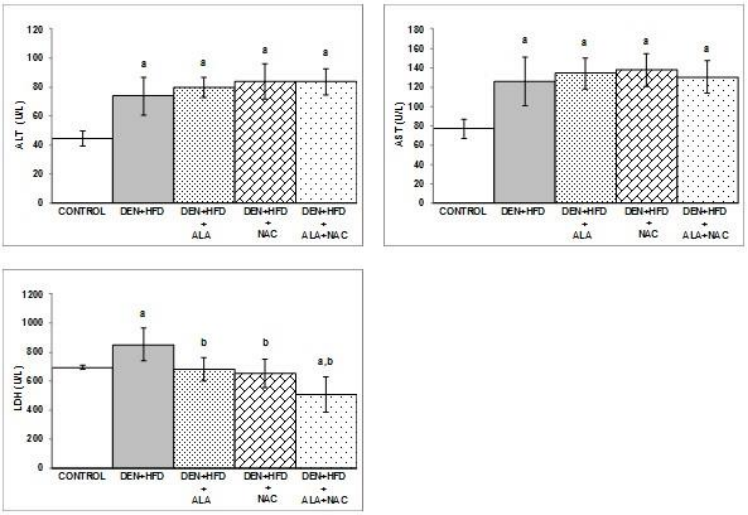
Table 2. The effects of α-lipoic acid (ALA), N-acetylcysteine (NAC) and their combination (ALA+NAC) on ferric reducing antioxidant power (FRAP) and glutathione (GSH) levels, and superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GSH-Px) and glutathione transferase (GST) activities in the liver of diethylnitrosamine plus high fat diet (DEN+HFD)-treated rats (Mean±SD).

	Control (n=6)	DEN+HFD (n=7)	DEN+HFD +ALA (n= 7)	DEN+HFD +NAC (n=6)	DEN+HFD +ALA+NAC (n=7)
FRAP (nmol/mg protein)	54.0±14.1	52.2±6.72	47.9±7.34	48.2±5.86	45.6±3.37
GSH (nmol/mg protein)	27.1±3.57	38.2±9.68	48.0±13.0[a]	35.1±9.50	38.1±8.13
SOD (U/mg protein)	13.6±2.05	17.9±4.35	15.1±1.53	11.9±2.2[b]	11.4±1.75[b]
CAT (μmol/min/mg protein)	277.5±48.1	256.5±100.1	330.4±47.2	301.2±72.4	321.5±59.6
GSH-Px (nmol/min/mg/protein)	564.1±87.0	665.2±172.5	816.3±94.1[a,b]	719.3±77.4[a]	671.0±75.3[a]
GST (nmol/min/mg/protein)	531.9±121.0	734.1±147.9[a]	756.1±74.8[a]	617.0±68.0	554.2±86.6[b]

[a]$p < 0.05$ as compared to controls

[b]$p<0.05$ as compared to DEN+HFD

Fig. 1. The effect of α-lipoic acid (ALA), N-acetylcysteine (NAC) and their combination (ALA+NAC) on serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and lactate dehydrogenase (LDH) activities of diethylnitrosamine plus high fat diet (DEN+HFD)-treated rats (Mean±SD).



[a]p< 0.05 as compared to controls
[b]p<0.05 as compared to DEN+HFD

Fig. 2. Histopathological appearance of liver in groups (H&Ex200).

(A) Diethylnitrosamine plus high fat diet (DEN+HFD)-treated group. (B) α-lipoic acid (ALA)- supplemented DEN+HFD-treated rats. (C) N-Acetylcysteine (NAC)-supplemented DEN+HFD-treated rats. (D) ALA+NAC-supplemented DEN+HFD-treated rats. (E) Control group.

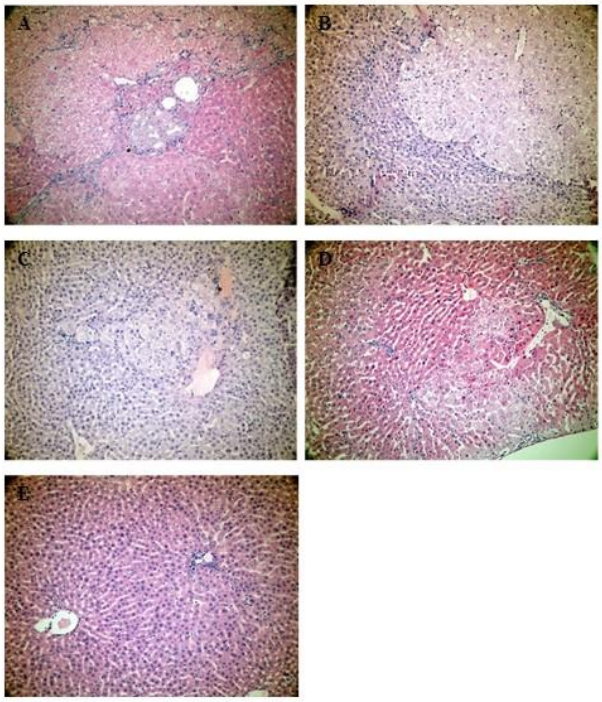


Fig. 3. Immunohistochemical detection of hepatic glutathione transferase-Pi (GST-Pi) expression in groups (x200).

(A) Diethylnitrosamine plus high fat diet (DEN+HFD)-treated group. (B) α-lipoic acid (ALA)- supplemented DEN+HFD-treated rats. (C) N-Acetylcysteine (NAC)-supplemented DEN+HFD-treated rats. (D) ALA+NAC-supplemented DEN+HFD-treated rats. (E) Control group.

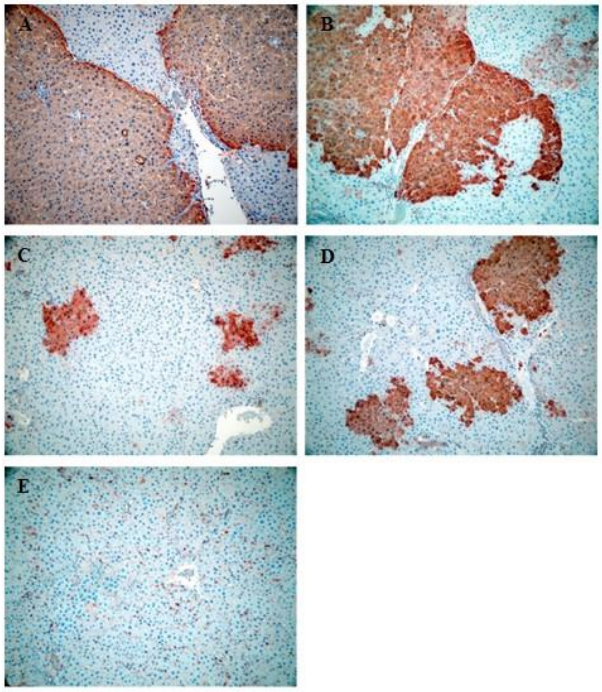


Fig. 4. Immunohistochemical detection of hepatic Ki-67 expression in groups (x400).

(A) Diethylnitrosamine plus high fat diet (DEN+HFD)-treated group. (B) α-lipoic acid (ALA)- supplemented DEN+HFD-treated rats. (C) N-Acetylcysteine (NAC)-supplemented DEN+HFD-treated rats. (D) ALA+NAC-supplemented DEN+HFD-treated rats. (E) Control group.

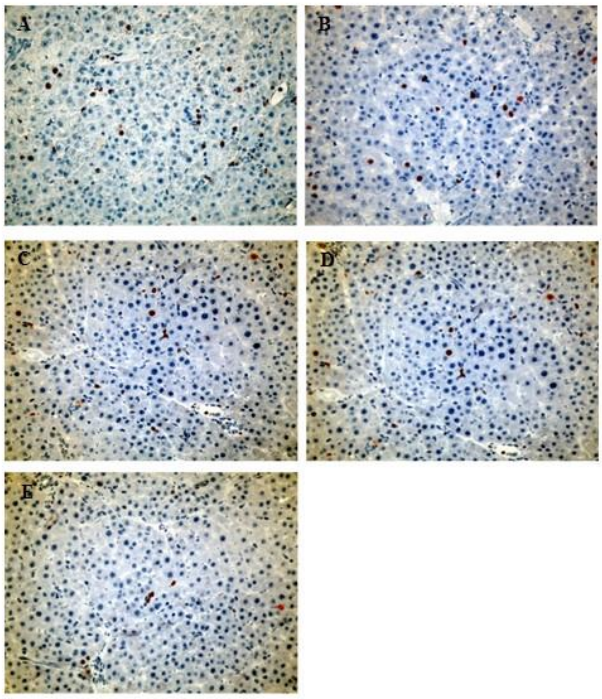
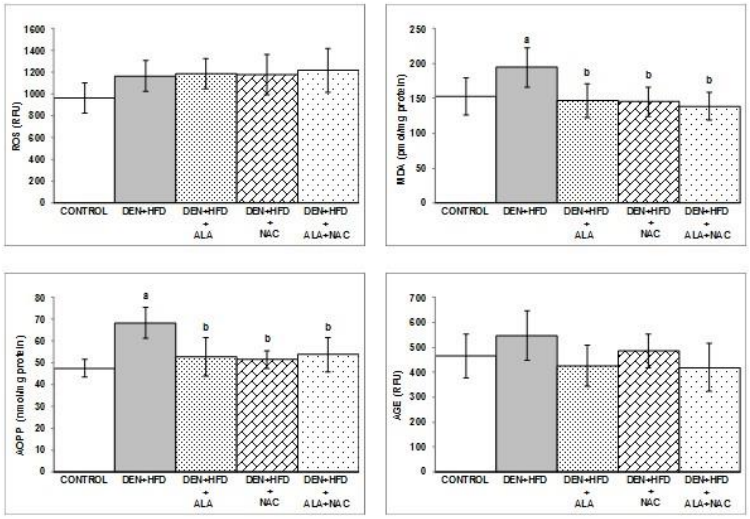


Fig. 5. The effect of α-lipoic acid (ALA), N-acetylcysteine (NAC) and their combination (ALA+NAC) on reactive oxygen species (ROS) formation, malondialdehyde (MDA), advanced oxidation protein products (AOPP) and advanced glycation end products (AGE) levels in the liver of diethylnitrosamine plus high fat diet (DEN+HFD)-treated rats (Mean±SD).



[a]p< 0.05 as compared to controls
[b]p<0.05 as compared to DEN+HFD

Presentation ID / Sunum No= 59

Oral Presentation / Sözlü Sunum

CYP2C19 ve *ApoE* Varyasyonları, Erken Yaşta Miyokard Infarktüsü Oluşumuna Sebep Olabilir

[1]Doç. Dr. Deniz KIRAÇ, [2]Uzm.Dr.Aysun ERDEM YAMAN, [3]Uzm.Dr.Emrah BAYAM
[1]Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD., İstanbul, Türkiye
[2]Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye
[3]İstanbul Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

Özet

Miyokard infarktüsü (MI), koroner arter hastalığının (KAH) ciddi bir belirtisidir. MI'ların çoğu 65 yaşın üzerindeki bireylerde görülürken, % 5-10'u daha genç bireylerde ortaya çıkar. Birçok çevresel risk faktörü hastalığın patogenezine katkıda bulunsa da, genetik faktörler özellikle erken yaşta görülen MI için önemli bir etkiye sahiptir. *ApoE* ve *CYP2C19* varyantlarının erken yaşta görülen MI ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle bu çalışmada *ApoE* ve *CYP2C19* gen varyasyonları ile erken yaşta MI oluşumu arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya MI tanısını erken yaşta almış 30 hasta ve 30 sağlıklı birey dahil edildi. Periferik kandan DNA izolasyonu yapıldıktan sonra, *ApoE*'nin ε2, ε3, ε4 varyantları ile *CYP2C19* geninin *2 ve *3 varyantları gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemi ile araştırıldı. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi. Çalışma sonunda ε2 varyantı kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (% 27), ε4 varyantı ise hasta grubunda (% 23) yüksek oranda tespit edildi. Ek olarak *CYP2C19*2*, hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (% 50). Risk faktörleri gruplar arasında karşılaştırıldığında; sigara kullanımı, diyabet, hipertansiyon, total kolesterol, LDL, trigliserit, açlık kan şekeri ve vücut kitle indeksi (VKİ) düzeyleri hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Risk faktörleri ile genotipler arasındaki ilişki incelendiğinde, hipertansiyon, LDL, HDL ve açlık kan şekeri değerleri ile ε2 arasında; total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserit seviyeleri ile ε4 arasında; hipertansiyon, VKİ, trigliserit, açlık kan şekeri seviyeleri ile *CYP2C19*2* arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler tespit edildi. Çalışmadan elde edilen veriler neticesinde ε2'nin erken yaşta görülen MI için koruyucu bir rolü olabileceği düşünülmektedir. *CYP2C19*2* varyantının ise hastalığın erken yaşta başlaması ile güçlü bir ilişkisi olabileceği sonucuna varılmıştır. Ek olarak bazı kan parametrelerinin artışına göre ε4'ün hastalığın oluşumunu etkileyebileceği düşünülmektedir. Sonuç olarak bireylere *CYP2C19* ve *ApoE* gen varyasyonları için genetik tarama yapılmasının, genç erişkinlerde MI oluşumu hakkında bilgi verebileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Erken MI, CYP2C19, ApoE, GZ-PZR

1. GİRİŞ

Miyokard infarktüsü (MI) dünyada başlıca ölüm nedenleri arasında yer almaktadır. MI çoğunlukla 65 yaş üzerindeki bireylerde gözükse de MI'ların yaklaşık % 5-10'u genç bireylerde ortaya çıkmaktadır. Erken yaşta MI oluşumu olarak ifade edilen bu durumun genetik temeli de bulunmaktadır (1). Yapılan araştırmalarda *ApoE* ve *CYP2C19* genlerindeki varyasyonların bu süreçte etkili olabileceği düşünülmektedir (2,3).

Apolipoprotein E (ApoE), lipoprotein homeostazında merkezi rol oynayan, lipoprotein taşıma sisteminde görev alan 299 amino asitlik makromolekül yapıda bir plazma proteindir (4). ApoE, lipoprotein

partiküllerinin yapısal devamlılığı ve birkaç farklı lipoprotein metabolizmasının düzenlenmesinde rol almaktadır (5). ApoE proteinini kodlayan *ApoE* geni 19q13.2 kromozom bölgesi üzerinde lokalize olup 4 ekzon içermektedir. Genin 3 alleli ε2, ε3 ve ε4 olarak isimlendirilmiştir (6,7). ε3 varyantı 112. kodonda sistein ve 158. kodonda arjinin amino asitinin kodlanmasıyla oluşan en yaygın izoformdur. ε2 varyantı 112. kodonda sistein ve 158. kodonda sistein amino asitinin kodlanmasıyla oluşmaktadır. ε4 varyantı ise 112. kodonda arjinin ve 158. kodonda arjinin amino asitinin kodlanmasıyla oluşmaktadır (8,9) Yapılan araştırmalar sonucunda ε4 varyantının MI ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır. (2). Bu sebeple çalışmamızda ApoE genindeki ε2, ε3 ve ε4 varyantlarının erken MI oluşumu ile ilişkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

CYP2C19, karaciğer sitokrom p450 enzimlerinden biridir. Birçok ilaç metabolizmasında CYP2C19'un rolü bulunmaktadır. Ek olarak *CYP2C19* genindeki mutasyonların kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (3). *CYP2C19* genindeki *CYP2C19*2* ve *CYP2C19*3* varyantları hastalıklarla en çok ilişkili bulunan varyasyonlardır. *CYP2C19*2* (rs4244285) , intron 4/ekzon 5 bağlantısındaki bir G681A nükleotid değişikliğini ifade eder. Bu varyasyon sonucunda fonksiyonel olmayan bir protein oluşur. *CYP2C19*3* (rs4986893) ise, ekzon 4'te G636A nükleotid değişikliğine neden olur. Bu varyasyonun sonucunda 212. amino asitte erken dur kodonu oluşumu sebebiyle metabolik olarak inaktif bir protein oluşur (10). *CYP2C19*2* ve *CYP2C19*3* varyasyonların birçok kardiyovasküler hastalıkla ilişkili olması sebebiyle bu çalışmada ApoE genindeki varyasyonlara ek olarak *CYP2C19* genindeki *CYP2C19*2* ve *CYP2C19*3* varyantlarının erken MI oluşumu ile ilişkisinin araştırılması hedeflenmiştir. Çalışmamızda ayrıca erken MI oluşumu ile ilgili olan diğer risk faktörleri ile genotipler arasındaki ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. YÖNTEMLER

2.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi ile Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji polikliniğine başvuran ve MI tanısını erken yaşta almış 30 hasta (Erkek hasta: <45 yaş, Kadın hasta: <55 yaş) hasta grubuna, herhangi bir hastalığı olmayan 30 sağlıklı birey (Erkek hasta: >45 yaş, Kadın hasta: >55 yaş) ise kontrol grubuna dahil edildi. Çalışmaya katılan bireylerden erken MI oluşumu ile ilgili olabilecek risk faktörleri (kolesterol, trigliserit vb. gibi) ile ilgili bilgiler temin edildi. Çalışma için Yeditepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı.

2.2. Kan Örneği Toplanması ve Genotipleme Çalışmaları

Çalışmanın moleküler analizleri Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD'da gerçekleştirildi. Her bireyin periferik kan lökositlerinden DNA izolasyonu yapıldıktan sonra *ApoE*'nin ε2, ε3 ve ε4 varyantları ile *CYP2C19* geninin *2 (681G>A) ve *3 (636G>A) varyantları gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (GZ-PCR) yöntemi ile araştırıldı. ApoE varyantlarından ε2, ε3 ve ε4, sırasıyla rs429358 ve rs7412'deki ApoE SNP haplotipleri T-T, T-C ve C-C'ye karşılık gelmektedir. rs7412'de "T" alleli ve rs429358'de "T" alleli varlığı ε2 varyantını; rs7412'de "C" alleli ve rs429358'de "T" alleli ε3 varyantını; rs429358'de "C" alleli ve rs7412'de "C" alleli varlığı ε4 varyantını temsil etmektedir (11). Bu sınıflandırma dikkate alınarak ApoE varyantları incelendi. Çalışma sonunda elde edilen veriler istatistiksel yöntemler kullanılarak değerlendirildi.

2.3. İstatistiksel Analizler

Çalışma sonunda elde edilen veriler SPSS 25.0 (Statistical Packages of Social Sciences) programı kullanılarak analiz edildi. Gruplar arasında gen varyasyonları dağılımı bakımından fark olup olmadığını değerlendirmek için Ki-Kare analizi veya yerine göre Fisher kesin olasılık testi kullanıldı. Gruplar arasında risk faktörlerinin erken MI oluşumuna etkisini araştırmak için normal dağılıma uyan değişkenlerde iki bağımsız örneklem t testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan değişkenlerin için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Analiz sonuçlarında $p<0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

3.1. Çalışma Grupları

Tablo 1 de hastaların karakteristik özellikleri gösterilmiştir. Karakteristik özellikler gruplar arasında karşılaştırıldığında; yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), açlık kan şekeri, total kolesterol, HDL, trigliserit, diyabet, hipertansiyon ve sigara kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir (p<0,05).

Tablo 1. Hastaların karakteristik özellikleri

Karakteristik Özellikler		**Gruplar (Katılımcı Sayısı)**		**p değerleri**
		Kontrol (n=30)	**Hasta (n=30)**	
Yaş (yıl)		47±5,63	43,3±5,69	**0,014***
Vücut kitle indeksi (VKİ)		21,98±2,04	28,05±2,8	**<0,001****
Cinsiyet	Kadın	8 (%26,7)	9 (%30)	0,774
	Erkek	22 (%73,3)	21 (%70)	
Açlık kan şekeri düzeyi (mg/dL)		78,73±6,3	124,9±52,44	**<0,001****
Total kolesterol (mg/dl)		169,91±26,45	195,8±57,58	**0,031***
Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) (mg/dL)		91,3±21,56	114,8±46,19	0,16
Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) (mg/dL)		64,73±20,87	41,9±8,39	**<0,001****
Trigliserit (mg/dL)		69,4±34,75	203,2±86,51	**0,006***
Diabetes mellitus (%)		0 (%0)	10 (%33,3)	**0,001***
Hipertansiyon (%)		1 (%3,3)	21 (%70)	**<0,001****
Sigara kullanma (%)		2 (%6,7)	19 (%63,3)	**<0,001****
Alkol kullanma (%)		0 (%0)	2 (%6,7)	0,492
*p<0,05, **p<0,001				

3.2. *ApoE* Genotiplemesi

Tablo 2'de gruplar arasında *ApoE* varyantlarının dağılımını gösterilmiştir. Gruplar arasında *ApoE* varyantlarının dağılımı kıyaslandığında ε2 varyasyonunun kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir (p<0,05). ε4 varyantı ise her ne kadar hasta grubunda kontrol grubuna oranla yüksek düzeyde tespit edilmiş olsa da iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır.

Tablo 2. Gruplar arasında *ApoE* varyantlarının dağılımı

***ApoE* varyantları**	**Gruplar (Katılımcı Sayısı)**		**p değerleri**
	Kontrol grubu (n=30)	**Hastal grubu (n=30)**	
ε2	8* (% 26,7)	2 (% 6,7)	**0,04***
ε3	20 (% 66,7)	21 (% 70)	1
ε4	2 (% 6,7)	7 (% 23,3)	0.145
*p<0,05			

3.3. *CYP2C19* Genotiplemesi

Tablo 3'de gruplar arasında *CYP2C19* varyantlarının dağılımı gösterilmiştir. Gruplar arasında *CYP2C19* varyantlarının dağılımı kıyaslandığında *CYP2C19*2* varyasyonunun hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir (p<0,05). *CYP2C19*3* varyasyonuna ise her iki grupta da rastlanılmamıştır.

Tablo 3. Gruplar arasında *CYP2C19* varyasyonlarının dağılımı

***CYP2C19* varyantları**	**Gruplar (Katılımcı Sayısı)**		**p değerleri**
	Kontrol grubu (n=30)	**Hasta grubu (n=30)**	
*CYP2C19*2*	5 (% 16,7)	15* (% 50)	**0,013***
*CYP2C19*3*	0 (% 0)	0 (% 0)	n.e.
*p<0,05, n.e. değerlendirilemedi			

3.4. Risk faktörleri ile *ApoE* ve *CYP2C19* varyasyonları arasındaki ilişki

Tablo 4'te risk faktörleri ile anlamlı ilişki tespit edilen varyasyonlar gösterilmiştir. Hipertansiyon, LDL, HDL, açlık kan şekeri ile ε2 arasında; total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserit seviyeleri ile ε4 arasında; hipertansiyon, trigliserit, açlık kan şekeri ve VKİ seviyeleri ile *CYP2C19*2* arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler tespit edilmiştir.

Tablo 4. Risk faktörleri ile anlamlı ilişki tespit edilen varyasyonlar

Risk faktörü-Varyasyon ilişkisi	**Varyasyon yok**	**Varyasyon var**	**p değerleri**
ε2			
Hipertansiyon	22	0	**0,01***
LDL (mg/dL)	107,40±38,99	81,3±19,56	**0,041***
HDL (mg/dL)	49,8±15,85	70,9±26,82	**0,02***
Açlık kan şekeri (mg/dL)	105,94±46,85	81,2±5,20	**0,039***
ε4			
Total kolesterol (mg/dL)	173,65±33,38	235±72,46	**0,004***
LDL (mg/dL)	96,33±31,04	141,11±50,12	**0,004***
HDL (mg/dL)	55,21±19,41	42,56±17,46	**0,02***
Trigliserit (mg/dL)	106,12±69,79	307,33±134,82	**0,011***
CYP2C19*2			
Hipertansiyon	9 (% 22,5)	13(% 65)	**0,002***
Açlık kan şekeri (mg/dL)	91,53±30,53	122,4±57,97	**0,002***
Trigliserit (mg/dL)	103,7±72,73	201,5±101,92	**0,032***
VKİ	24,16±3,6	26,72±4,02	**0,012***
*p<0,05			

4. TARTIŞMA

Çalışma sonucunda özellikle kontrol grubunda e2 varyantının anlamlı düzeyde yüksek oluşu, bu varyantın hastalık oluşum sürecinde koruyucu rolü olabileceğini düşündürmektedir. e4 varyantı ise hasta grubunda yüksek düzeyde tespit edilmiştir. Elde ettiğimiz sonuçlar Wang ve ark. çalışmasının sonuçları ile örtüşür niteliktedir (2). Çalışmamızda her ne kadar e4 varyantının hastalık oluşumu ile ilişkili olabileceği düşünülse de iki grup arasındaki farklılık istatistiksel açıdan anlamlı çıkmadığından hasta sayısı arttırılarak yapılacak olan diğer çalışmalarla bu varyant ile erken MI oluşumu arasındaki ilişkinin araştırılmasının yararlı olacağı sonucuna varılmıştır.

Çalışmada *CYP2C19*2* varyasyonu ise hasta grubunda istatiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek oranda tespit edilmiştir. Bu durum *CYP2C19*2* varyasyonunun önemli ölçüde erken MI oluşumu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda ayrıca hipertansiyon, açlık kan şekeri, trigliserit seviyesi ve VKİ değeri ile *CYP2C19*2* varyasyonu arasında anlamlı ilişkiler tespit edilmiştir. Anlamlılık çıkan risk faktörleri MI oluşumu ile de ilişkili olabileceğinden genotip-fenotip ilişkisinin yapılacak olan daha kapsamlı çalışmalar ile araştırılmasının uygun olacağı sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda *CYP2C19*3* varyasyonuna ise hiç rastlanılmamıştır.

Yapılan çeşitli çalışmalarda *ApoE* varyantlarının lipid profiline etki ettiği, e2 varyantının düşük total kolesterol ve LDL seviyesi ile ilişkili olduğu, e4 varyantının ise yüksek total kolesterol ve LDL seviyesi ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (12, 13). e2 ve e4 allellerinin trigliserit seviyeleri ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca ilgili mutasyonların ApoE'nin plazma konsantrasyonunu da etkilediği bilinmektedir (13, 14, 15). Çalışmamızda erken MI oluşumunda etkili olan risk faktörleri ile *ApoE* varyantları arasındaki ilişki incelendiğinde diğer çalışmalar ile benzer sonuçlar elde edilmiş olup, e2 alleli taşıyan bireylerde LDL

seviyeleri anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. e4 alleli taşıyan bireylerde ise total kolesterol, LDL ve trigliserit düzeyi anlamlı düzeyde yüksek, HDL seviyesi anlamlı düzeyde düşük olarak tespit edilmiştir.

Çalışmadan elde edilen veriler neticesinde ε2'nin erken yaşta görülen MI için koruyucu bir rolü olabileceği düşünülmektedir. *CYP2C19*2* varyantının ise hastalığın erken yaşta başlaması ile güçlü bir ilişkisi olabileceği sonucuna varılmıştır. Ek olarak bazı kan parametrelerinin artışına göre ε4'ün hastalığın oluşumunu etkileyebileceği düşünülmektedir. Sonuç olarak bireylere *CYP2C19* ve *ApoE* gen varyasyonları için genetik tarama yapılmasının, genç erişkinlerde MI oluşumu hakkında bilgi verebileceği düşünülmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Myocardial Infarction Genetics Consortium. Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with common single nucleotide polymorphisms, common copy number variants, and rare copy number variants. Nat Genet. 2009 Mar; 41(3): 334–341.
2. Yi-Lian W, Li-Ming S, Li Z, Hai-Tao X, Zheng D, Luo-Qing W, Ming-Lang W. Association between Apolipoprotein E polymorphism and myocardial infarction risk: A systematic review and meta-analysis. FEBS Open Bio. 2015; 5: 852–858.
3. Xiang X,Yi-Tong M, Yi-Ning Y, Xiao-Mei L, Xiang M, Zhen-Yan F, Ying-Ying Z,Bang-Dang C, Fen L. CYP2C19 Phenotype, Stent Thrombosis, Myocardial Infarction, and Mortality in Patients with Coronary Stent Placement in a Chinese Population. PLoS One. 2013; 8(3): e59344.
4. Larkin EK, Patel SR, Redline S, Mignot E, Elston RC, Hallmayer J. Apolipoprotein E and obstructive sleep apnea: evaluating whether a candidate gene explains a linkage peak. Genet Epidemiol. 2006; 30(2):101-110.
5. Mahley RW. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. Science. 1988; 240(4852):622-630.
6. Akaaboune M, Villanova M, Festoff BW, Verdiere-Sahuque M, Hantai D. Apolipoprotein E expression at neuromuscular junctions in mouse, rat and human skeletal muscle. FEBS Lett. 1994; 351(2):246-248.
7. Das HK, McPherson J, Bruns GA, Karathanasis SK, Breslow JL. Isolation, characterization, and mapping to chromosome 19 of the human apolipoprotein E gene. J Biol Chem. 1985; 260(10):6240-6247.
8. Cosentino FI, Bosco P, Drago V, Prestianni G, Lanuzza B, Iero I, Tripodi M, Spada RS, Toscano G, Caraci F, Ferri R. The APOE epsilon4 allele increases the risk of impaired spatial working memory in obstructive sleep apnea. Sleep Med. 2008; 9(8):831-839.
9. Pellegrino R, Mazzotti DR, Guindalini C, Santos-Silva R, Bittencourt LR, Tufik S. Apolipoprotein E polymorphisms and sleep quality in obstructive sleep apnea syndrome. Clin Chim Acta. 2011; 412(23-24):2223-2227.
10. Kirac D, Erdem A, Avcilar T, Yesilcimen K, Guney AI, Emre A, Yazici S, Terzi S, Kaspar EC, Cetin SE, Isbir T. Effects of genetic factors to stent thrombosis due to clopidogrel resistance after coronary stent placement. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2016 Jan 19;62(1):51-5.
11. Deshmukh HA, Colhoun HM, Johnson T, McKeigue PM, Betteridge DJ, Durrington PN, Fuller JH, Livingstone S, Charlton-Menys V, Neil A. et al. Genome-wide association study of genetic determinants of LDL-c response to atorvastatin therapy: importance of Lp(a). J Lipid Res. 2012; 53(5):1000-1011.
12. Yamauchi K, Tozuka M, Nakabayashi T, Sugano M, Hidaka H, Kondo Y, Katsuyama T. Apolipoprotein E in cerebrospinal fluid: relation to phenotype and plasma apolipoprotein E concentrations. Clin Chem. 1999; 45(4):497-504.
13. Luc G, Bard JM, Arveiler D, Evans A, Cambou JP, Bingham A, Amouyel P, Schaffer P, Ruidavets JB, Cambien F, Fruchart JC, Ducimetiere P. Impact of apolipoprotein E polymorphism on lipoproteins and risk of myocardial infarction. The ECTIM Study. Arterioscler Thromb. 1994; 14(9):1412-1419.
14. Haffner SM, Stern MP, Miettinen H, Robbins D, Howard BV. Apolipoprotein E polymorphism and LDL size in a biethnic population. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1996; 16(9):1184-1188.
15. Dallongeville J, Lussier-Cacan S, Davignon J. Modulation of plasma triglyceride levels by apoE phenotype: a meta-analysis. J Lipid Res. 1992; 33(4):447-454.

Presentation ID / Sunum No= 63

Oral Presentation / Sözlü Sunum

İnsülin Direncinin Önemi

The Importance of Insulin Resistance

AssoM. Prof. Dr. Meral Ekim[1] , Prof.Dr. Hasan Ekim[2] , Prof.Dr. M. Fevzi Polat[2] , Prof.Dr. Sevinç Polat[1]

[1]Bozok Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

[2]Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi

Abstract

Insulin resistance (ID) is a condition in which impaired biological and physiological responses to insulin in the target tissue (particularly skeletal muscle, liver and adipose tissue), decreased insulin sensitivity and impaired insulin signaling pathway. In the early stage of ID, there is a compensatory increase in insulin concentrations to maintain the body's blood sugar stability. Prospective studies suggest that ID is the best predictor of future diagnosis of Type 2 diabetes mellitus (T2DM). It appears that ID may contribute to many common health problems, including T2DM, polycystic ovarian disease, dyslipidemia, hypertension, cardiovascular disease, sleep apnea, certain hormone-sensitive cancers, and obesity. Central or abdominal obesity has been reported to be closely associated with insulin resistance, and ID appears to be a clinical marker for metabolic disorder. In some studies, insulin resistance is estimated to be common in 30% of the adult population.

Before performing a test for ID, the person's glucose tolerance status should be known, and fasting / postprandial glycaemia levels and glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels should be examined. The simplest and most widely used test for the diagnosis of ID in clinical practice is the homeostasis assessment (HOMA) model, which requires only measurement of fasting plasma insulin and plasma glycemia levels. Improving ID may provide a therapeutic strategy for controlling T2DM, obesity, and many other diseases. Positive lifestyle changes and drug therapy are used to treat insulin resistance. Lifestyle changes (such as a healthy diet, regular exercise, weight loss) contribute to the reduction of hypertension and other cardiovascular risk factors and may even prevent the development of T2DM in people with insulin resistance. Thiazolidinediones are a specially approved drug for the treatment of insulin resistance for patients with poor diet and exercise. Further research is required to determine an ideal approach in both prevention and reversal of insulin resistance.

Keywords: Insulin resistance, Diabetes.

İnsülin direnci (ID), hedef dokuda (özellikle iskelet kası, karaciğer ve yağ dokusu) insüline karşı bozulmuş biyolojik ve fizyolojik cevapların olduğu, insülin duyarlılığının azaltıldığı ve insülin sinyal yolağının bozulduğu bir durumdur. ID'nin erken evresinde, vücudun kan şekeri stabilitesini korumak için insülin konsantrasyonlarında telafi edici bir artış vardır (Li ve ark 2019). Her ne kadar hiperinsülinemi, insülinin bazı biyolojik etkilerine karşı direnci telafi edebilmesine rağmen, insüline karşı dokularda aşırı ekspresyon ile sonuçlanabilir. Bu metabolik işlev bozukluğu, ciddi klinik sonuçları olan kalp-damar hastalıkları (KDH), kronik böbrek hastalığı ve tip 2 diyabet gibi bir takım rahatsızlıklara yol açabilir (Govindarajan ve ark, 2006). Prospektif çalışmalar İD'nin gelecekteki Tip 2 diabetus mellutus (T2DM) tanısının en iyi belirleyicisi olduğunu öne sürmektedir. (Li ve ark 2019). İD'nin, T2DM, polikistik over hastalığı, dislipidemi, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, uyku apnesi, belirli hormon duyarlı kanserler ve obezite dahil olmak üzere birçok sık görülen sağlık sorununun ortak bir özelliği olduğu ve olası katkıda bulunduğu

görünmektedir (Kelyy 2000). ID ve obezite, adipoz doku ve karaciğer gibi metabolik dokularda kronik enflamasyonla bağlantılıdır (Winer ve ark 2016). Her ne kadar obezite insülin direnci ile korele olsa da, vücut yağının dağılımı daha da belirgin bir belirteç olabilir. Santral veya abdominal obezitenin insülin direnciyle yakın ilişkide olduğu rapor edilmektedir ve İD metabolik düzensizlik için klinik bir belirteç olarak görünmektedir (Kelyy 2000). Aşırı kilo % 60-85 oranında insülin direncine ve ardından komorbiditelere yol açabilir (Goverse ve ark 2015).

İnsülin direncinin mekanizması

İnsülin direnci, prereseptör, reseptör veya postreseptör anormalliklerden kaynaklanabilir. En genel neden, postreseptördür (Govindarajan ve ark, 2006) ve postreseptör sinyal ileti sisteminde defektleri ve glukoz taşıyıcısı 4 (GLUT4) mutasyonlarını içerir (Kaya, 2017). İnsülin direncinin önemli nedenleri arasında obezite ve egzersiz eksikliği yer almaktadır. İD'nin, genetik bir etiyolojiye de sahip olduğu varsayılmaktadır. İnsülin direncinin diğer sebepleri arasında, karşı-düzenleyici hormonlar, immun aracılı (anti-insülin antikorları, anti-insülin reseptörü antikorları), ilaçlar, fetal yetersiz beslenme, çeşitli klinik durumlar (stres, kronik enfeksiyonlar, hamilelik, açlık, siroz, ketoasidoz ve üremi) sayılabilir (Govindarajan ve ark, 2006).

ID'nin patofizyolojisi karmaşıktır ve tam olarak anlaşılmamıştır. Tüm organ sistemleri ID'ye katkıda bulunabilir (Nowak 2017). İskelet kasının insülin direnci üzerinde en büyük etkiye sahip olduğu varsayılmaktadır (Kelyy 2000). Son on yılda visseral yağ birikiminin organlarda ve kaslarda insülinin işlevini bozduğu ortaya çıkmıştır (Goverse ve ark 2015). Pratikte İD'nin en fazla nedeni obezitedir. Obezite İD yapar fakat İD obezite yapmaz (Kaya, 2017). Obeziteye bağlı İD'nin lipotoksisite ve inflamasyon tarafından meydana geldiği düşünülmektedir. Adipoz dokuda depolanma yetersiz olduğunda, fazla yağ karaciğer ve kasta birikmektedir. Buna ektopik yağlanma denir (Kaya, 2017). Karaciğer ve iskelet kası içindeki ektopik lipid birikimi, insülin sinyalini bozan yolakları tetikleyerek kas glukoz alımının azalmasına ve hepatik glikojen sentezinin azalmasına yol açar. Ektopik lipid nedeniyle kas insülin direnci, karaciğer insülin direncinden önce gelir ve alınan glikozu karaciğere yönlendirir ve hepatik de novo lipojenez ve hiperlipidemi ile sonuçlanır . Daha sonra beyaz yağ dokusuna makrofaj infiltrasyonu, artan yağ asidi esterleşmesine bağlı olarak hepatik trigliserit sentezini ve hiperlipidemiyi artıran, lipolizin artmasına neden olur. Makrofajın neden olduğu beyaz yağ dokusu lipolizi, karaciğere artan yağ asidi iletimi yoluyla açlık ve postprandiyal hiperglisemiyi teşvik ederek hepatik glukoneogenezi uyarır, bu piruvat karboksilazın güçlü bir aktivatörü olan artmış hepatik asetil-CoA içeriğine ve glikoza dönüştürülmüş gliserol dönüşümüne yol açar. Bu substrat-düzenlenmiş süreçler çoğunlukla karaciğerdeki insülin sinyallemesinden bağımsızdır, ancak beyaz yağ dokusunda inflamasyonla kusurlu olan insülin sinyalleşmesine bağlıdır. (Samuel ve Shulman, 2016). Bazı çalışmalarda, yetişkin popülasyonun % 30'unda insülin direncinin yaygın olduğu tahmin edilmektedir (Haffner ve ark 2000).

Adipositlerde kan akımı azalınca, hücrelerde hipoksi düşük oksijen seviyelerine yol açar, ardından düşük dereceli bir enflamasyon ve insülin direncini artıran makrofajların infiltrasyonu olur. Sonuç olarak, doku kronik olarak yüksek seviyelerde adipositokin üretir, örneğin tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-a) ve leptin, insülin direnç sendromu (IDS)'nin gelişimine katkıda bulunur. Leptin ve tümör nekroz faktörü-alfa, oksidatif stres ve pro-enflamatuar immün reaksiyonlarında rol oynar. Bu işlem atardamarlardaki aterosklerotik değişiklikleri etkiler. Obezitede, leptine karşı duyarlılığın azalması, yüksek enerji depolarına ve yüksek leptin seviyelerine rağmen tokluk tespit edilememesiyle sonuçlanır (Goverse ve ark 2015).

İnsülin direnci ve Tip 2 Diyabet

Pankreas beta hücre disfonksiyonu ve bozulmuş insülinle uyarılmış glikoz alımı (yani İD) T2DM'ye ilerleyebilir (Nowak 2017). İnsülin direnci, klinik T2DM'nin başlangıcını yıllarca önceden gösterir. Dünyada diabetes mellitus insidansındaki artış, obezite yaygınlığının bir sonucu olarak genel popülasyonda insülin direnci prevalansındaki artışa bağlanabilir (Govindarajan ve ark, 2006). Uzun bir süreden sonra pankreas, yemeklerden sonra insülin ihtiyaçlarını karşılamada başarısız olur, glukoz toleransının bozulmasına ve nihayet T2DM'e yol açar (Goverse 2015).

İnsülin direnci ve Hipertansiyon

Hipertansiyonu bulunan bireylerin yaklaşık % 25-47'sinin insülin direncine sahip olduğu tahmin edilmektedir (Lind ve ark 1995). Hipertansiyonu olan hastalarda insülin direncinin mekanizmalarında artmış reaktif oksijen türleri, azalan oksidatif olmayan glikoz metabolizması, post-insülin reseptör defekti, değişmiş iskelet kası lifi tipi, insülin ve glukozun azalmış verimi ile azalmış iskelet kası kan akımı, vasküler hipertrofi ve İD'ne bağlı artmış vazokontriksiyon sayılabilir (Govindarajan ve ark, 2006).

İnsülin direnci ve metabolik sendrom

2009 yılında yayınlanan metabolik sendrom kılavuzunda metabolik sendrom tanı kriteri şunlardır: DM, bozulmuş glikoz intoleransı ve insülin direncinden en az biri; hipertansiyon, dislipidemi ve abdominal obeziteden en az ikisini bulundurması gerekmektedir. Metabolik sendromun merkezinde İD bulunmaktadır (Savaş ve Gültekin 2017). İlk defa 1988 yılında Reavan ve arkadaşları tarafından bu dizi sendrom X olarak isimlendirildi. Reaven'den beri pek çok başka isim verildi; Halen uygulanmakta olan daha popüler olanlar şunlardır: İnsülin direnci sendromu, ölümcül dörtlü, obezite dislipidemik sendromu ve metabolik sendrom. Bu risk faktörlerinin birikimi inme, konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek hastalığı ve genel ölüm gibi KVH riskini arttırır (Govindarajan ve ark, 2006).

Tanı

İD'e yönelik bir test yapmadan önce kişinin glukoz tölerans durumu bilinmeli bu amaçla açlık/tokluk glikozuna ve glikozile hemoglobine (HbA1c) bakılmalıdır (Kaya, 2017) Bel, kalça çevresinin % 80 veya daha fazlası ise, *hastanın hiperinsülinemiye yakalanma olasılığı yüksektir* (Goverse ve ark, 2015). Yüksek açlık glikoz seviyeleri, özellikle HbA1C normal olduğunda, tip 2 diyabet belirtisinden ziyade, karaciğerden gece glukoneogenezinin neden olduğu insülin direncinin bir işaretidir. Diğer İD belirtileri yorgunluk, duygusal dengesizlik, kronik enfeksiyonlar ve kısırlıktır (Govers 2015).

İnsülin direncinin ölçülmesi

Öglisemik hiperinsülinemik klemp

İnsülin direncinin değerlendirilmesinde altın standart öglisemik hiperinsülinemik klemp testidir. Bu teknik, 3 saat boyunca sürekli intravenöz insülin ve glukoz uygulanmasını ve normal glikoz konsantrasyonlarını (öglisemi) korumak için gerekli glikoz miktarını ölçerek insülin duyarlılığının (insülin direncinin tersi) hesaplanmasını içerir. Özel ekipman ve bu konuda deneyimli kişilerin varlığı gerektiğinden rutin klinik kullanım için pratik değildir ancak araştırma amacıyla kullanılan çok değerli bir yöntemdir (Ulu ve Yüksel 2015, Goverse ve ark 2015).

Homeostasis Model Assessment (HOMA)

Klinik uygulamada en basit ve en yaygın kullanılan test, sadece açlık plazma insülini ve plazma glukozunun ölçülmesini gerektiren homeostaz değerlendirme (HOMA) modelidir. Bir hastanın açlık kan değerleri ve insülin düzeyleri kullanılarak HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) değeri saptanabilir.

HOMA-IR: açlık insülini (mg/dl) X açlık plazma glukozu (mg/dl)/405 denklemi ile hesaplanabilir (Ulu ve Yüksel 2015). HOMA değeri 2,7'den küçük olmalıdır. HOMA değeri 2,7 ve üzerinde ise değişik derecelerde insülin direncini gösterir (Savaş ve Gültekin 2017).

İnsülin direncinin tedavisi

ID'yi iyileştirmek, T2DM'yi, obeziteyi ve diğer birçok hastalığı kontrol etmek için terapötik bir strateji sağlayabilir (Li ve ark 2019). İnsülin direncine katkıda bulunduğu düşünülen faktörler arasında diyet, egzersiz, sigara ve stres sayılabilir (Kelly, 2000). Etkili bir yaşam tarzı değişikliği, İD bulunan kişilerin T2DM'e kaymalarını %50 oranında azaltabilir (Kaya, 2017).

Olumlu yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaç tedavisi insülin direncinin tedavisinde kullanılır. Yaşam tarzı değişiklikleri - sağlıklı bir diyet ve düzenli egzersiz dahil - kilo kaybına, kan şekeri kontrolünün artmasına, hipertansiyonun ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin azalmasına katkıda bulunur ve insülin direncine sahip kişilerde T2DM gelişimini bile önleyebilir. Olumlu yaşam tarzı değişiklikleri yeterli olmadığında, insülin duyarlılaştırıcı ile farmakoterapi eklenmelidir. Tiazolidindionlar, diyet ve egzersizin yeterli olmadığı hastalar için insülin direncinin tedavisinde özel olarak onaylanan bir ilaçtır. İnsülin direncini azaltır ve insülin konsantrasyonlarının azalmasıyla sonuçlanan periferik dokulara glukoz alımını arttırır; ayrıca lipid metabolizmasında da rol oynarlar (Govindarajan ve ark, 2006). Bununla birlikte, İD, iyi kontrol edilmemektedir ve modern toplum için bir tehdit oluşturmaya devam etmektedir. Bitkisel ilaç tedavisi ile iyileştirilmiş insülin duyarlılığının, insülin direncinin tedavisi için önemli umutlar sağlayabileceği iddia edilmiştir. Coptis chinensis Franch, Ganoderma lucidum ve Panax ginseng C.A. Mey gibi bazı bitkisel ilaçlar, çeşitli fizyolojik ve hücresel yolakların modülasyonu yoluyla artan insülin duyarlılığına yol açar (Li

ve ark 2019). Magnezyum, kalsiyum, potasyum, çinko, krom ve vanadyum gibi minerallerin insülin direnci veya yönetimi ile ilişkili olduğu görülmektedir. L-karnitin, taurin ve L-arginin dahil olmak üzere amino asitler de insülin direncinin tersine çevrilmesinde rol oynayabilir. Glutatyon, koenzim Q10 ve lipoik asit gibi diğer besinler de terapötik potansiyele sahip gibi görünmektedir. İnsülin direncinin tedavisi için bitkisel ilaçlar üzerindeki araştırmalar sınırlıdır; Bununla birlikte, silimarin alkolik sirozlu diyabetik hastalarda pozitif sonuçlar vermiştir ve Inula racemosa, hayvan modelinde insülin duyarlılığını kuvvetlendirmiştir. (Kelly 2000).

Diyet

İnsülin direncini değiştirmek için ideal vücut ağırlığını sağlamalı, kas dokusunu korurken yağı azaltmalı ve insülin duyarlılığını arttırmalıdır. Epidemiyolojik kanıtlar, doymuş ve toplam yağın artmış tüketimi ve azalmış lif alımının da insülin direnci ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Marshall ve ark 1997). Akdeniz diyeti ve DASH (Hipertansiyonu durdurmaya diyetsel yaklaşım) diyeti, kilo kaybı ve eşlik eden hastalıkların iyileştirilmesinde, örneğin glikoz seviyeleri, lipitler, kardiyovasküler parametreler ve insülin duyarlılığı için faydalı olan kanıta dayalı diyetlerdir (Blumental ve ark 2010). Diyet, mevcut vücut ağırlığının kg'ı başına 1-1,5 gram protein içermelidir, ancak günde 100 g'dan fazla olmamalıdır. Protein üç öğün boyunca eşit şekilde yayılmalıdır. Öğün başına 3 gram esansiyel aminoasit lösini verilmelidir. Çünkü lösin, kas ve karaciğer dokusunun azalmasını önler. Bakliyat, T2DM'da açlık glikoz değerleri üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir. Düşük karbonhidratlı bir diyette kilo kaybına ulaşılamıyorsa, diyetteki yağ alımını gözden geçirmek önerilir. Geleneksel zayıflama diyetleri düşük yağlıdır ve çok düşük miktarda esansiyel yağ asidi ve yağda çözünen D, E, A ve K vitaminlerini içerir. Tekli doymamış yağdan daha yüksek bir diyetin, tip 2 diyabetik denekler arasında vücut yağ dağılımında lif bakımından zengin, yüksek karbonhidratlı, az yağlı bir diyete göre avantaj sağladığı görülmüştür. Tekli doymamış yağdan yüksek diyet, hem üst hem de alt vücuttan orantılı vücut yağ kaybı oluşturmuştur (Walker ve ark 1996). Parillo ve ark (1992) T2DM tanısı konulan hastalarda yaptıkları çalışmada, yüksek tekli doymamış yağ/düşük karbonhidrat diyetinin insülin duyarlılığını arttırmada önemli bir etkisi olduğunu ortaya koydu. Ayrıca, Donovan ve ark (1993), yüksek sodyum alımının insülin direncini artırdığı kanıtlar sunmuşlardır. Ancak, diğer taraftan aşırı tuz kısıtlamasının çoğu insan için insülin direncini arttırdığı görülmektedir. Bulgular, sigara içenlerin sigara içmeyen gruplarla karşılaştırıldığında insüline dirençli, hiperinsülinaemik ve dislipidemik olduğunu göstermektedir (Facchibini ve ark 1992).

Egzersiz

Egzersiz, iskelet kasları ve yağ dokusunda insülin duyarlılığını artırır ve hem açlık kan şekerini hem de insülin seviyelerini azaltır (Kelly 2000). İnsülin direncinin üstesinden gelmek ve kilo kaybını arttırmak için egzersiz gereklidir. Kronik egzersiz, güçlü anti-enflamatuar etkiler gösterir ve bu etkilere, proinflamatuar sitokinlerinin ve adipozitlerden kemokinlerinin azalan salınımı dahildir. Haftada 150 dakikalık orta derecede yoğun aktivite ile iyi sonuçlar bildirilmiş olmasına rağmen, yürüme, bisiklete binme, yüzmeyi günde bir saat, ancak ilk aşamada aşırı egzersizi önlemek için gün aşırı yapmak tavsiye edilir (Goverse, 2015). Stresin insülin direncinin gelişimindeki rolü hala çelişkili olsa da, stresin ve strese verilen fizyolojik yanıtın, insülin duyarlılığını arttırma çabalarına müdahale edebilecek bir engel olduğu görülmektedir (Kelly 2000).

Sonuç

Diyabet salgını büyümeye ve tüm dünyadaki insanları etkilemeye devam ettiği için önümüzdeki yıllarda bu durumun daha da önem kazanması muhtemeldir (Govindrajen ve ark, 2006). Bundan dolayı kişiye özgü düzgün bir diyet, iyi ayarlanmış egzersiz programları ve stressiz bir yaşam hedeflenmeli ve mümkün olduğunca uygulanarak insülin direncinin önlenmesi ve diyabete geçişin engellenmesine çalışılmalıdır. Şüphesiz, insülin direncinin gelişmesinin önlenmesi veya gelişmişse tersine çevrilmesi için ideal bir yaklaşım belirlemek için bu konuda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Kaynaklar

Blumenthal, J.A.; Babyak, M.A.; Hinderliter, A.; Watkins, L.L.; Craighead, L.; Lin, P.H.; Caccia, C. Effects of the DASH diet alone and in combination with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular biomarkers in men and women with high blood pressure: The ENCORE study. Arch. Intern. Med. 2010, 170, 126–135.

Donovan DS, Solomon CG, Seely EW, et al. Effect of sodium intake on insulin sensitivity. *Am J Physiol* 1993;264:E730-E734.

Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppersen J, et al. Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet* 1992;339:1128-1130.

Govers E, Slof EM, Verkoelen H, Ten Hoor-Aukema NM. Guideline for the Management of Insulin Resistance. International Journal of Endocrinology and Metabolic Disorders. DOI: 10.16966/2380-548X.115

Govers E. Obesity and Insulin Resistance Are the Central Issues in Prevention of and Care for Comorbidities Healthcare 2015, 3, 408-416

Govindarajan G, Gill H, Rovetto M and Sowers JR. What is insulin resistance? Heart Metab. 2006;30:30–34.

Haffner SM, Mykkanen L, Festa A, Burke JP, Stern MP. Insulin resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. Circulation. 2000;101:975–980.

Kaya A (ed) ve ark. İnsülin direnci çalıştayı, Sonuç Raporu 2017.

Kelly GS, Insulin Resistance: Lifestyle and Nutritional Interventions. Alternative Medicine Review . Volume 5, Number 2, 2000

Li J, Bai L, Wei F, Zhao J et al. Therapeutic Mechanisms of Herbal Medicines Against Insulin Resistance: A Review. Frontiers in Pharmacology. Volum 10, 661, 1-25, 2019.

Lind L, Berne C, Lithell H. Prevalence of insulin resistance in essential hypertension. J Hypertens. 1995;13:1457–1462.

Marshall JA, Bessesen DH, Hamman RF. High saturated fat and low starch and fibre are associated with hyperinsulinaemia in a nondiabetic population: The San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetologia* 1997;40:430-438.

Nowak C. Insulin Resistance *Causes, biomarkers and consequences.* Acta universitatis

upsaliensis uppsala 2017

Parillo M, Rivellese AA, Ciardullo AV, et al. A high-monounsaturated-fat/low-carbohydrate diet improves peripheral insulin sensitivity in non-insulin-dependent diabetic patients. *Metabolism* 1992;41:1373-1378.

Samuel VT and ShulmanGI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux J Clin Invest. 2016;126(1):12–22. doi:10.1172/JCI77812.

Savaş HB ve Gültekin F, İnsülin direnci ve klinik önemi, Med J SDU, 24(3):116-125.

Ulu MS ve Yüksel Ş. İnsülin direnci,. Kocatepe Tıp Dergisi, 16: 238-243, 2015.

Walker KZ, O'Dea K, Johnson L, et al. Body fat distribution and non-insulin-dependent diabetes: comparison of a fiber-rich, highcarbohydrate, low-fat (23%) diet and a 35% fat diet high in monounsaturated fat. *Am J Clin Nutr* 1996;63:254-260.

Winer, D. A., Luck, H., Tsai, S., and Winer, S. The intestinal immune system in obesity and insulin resistance. *Cell Metab*. 23 (3), 413–426. doi: 10.1016/j. cmet.2016.01.003

Presentation ID / Sunum No= 101

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Deneysel Polikistik Over Sendromuna (PCOS) Bağli Gelişen Böbrek Hasarında Astaksantinin Etkisi

Erdem TOKTAY[1]
Dr. Arş. Gör. Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı,
erdemtoktay@gmail.com

Özet

Amaç: Sıçanlarda letrozolle İndüklenmiş deneysel polikistik over sendromu (PCOS) modelinde böbrek dokusunda gelişen böbrek hasarında astaksantinin (ASX) etkisinin histopatolojik olarak incelendi.

Yöntem: Toplam 80 adet dişi sıçan (Winstar Albino) rasgele 10 gruba (n:8) ayrıldı. Gruplar: KONTROL, SHAM, PCOS, PCOS+Metformin (MET), PCOS+MET+ASX10, PCOS+MET+ASX20, PCOS+MET+ASX40, PCOS +ASX10, PCOS+ASX20 ve PCOS+ASX40. Belirlenen gruplara 21 gün boyunca 1mg/kg letrozol verildi. Akabinde 7 gün MET ve ASX uygulandı. Deney sonunda alınan böbrek dokusu histopatolojik olarak değerlendirildi.

Bulgular: KONTROL ve SHAM gruplarında sağlıklı görünümlü glomerül, distal ve proksimal tübüller gözlenirken PCOS grubundan tübüller hasar, doku içinde hemoraji ve enflamasyon alanları izlendi. PCOS+MET grubunda tübüller hasar ve büzüşmüş glomerül yapıları gözlendi. PCOS+MET+ASX ve PCOS+ASX gruplarında doza bağlı olarak böbrek hasarının azaldığı görülürken özellikle PCOS+ASX40 ve PCOS+MET+ASX40 gruplarında sağlıklı gruba benzer olduğu gözlendi.

Sonuç: Çalışmamızda deneysel PCOS modelinde PCOS, MET böbrek dokusunda ciddi hasara yol açtığı ASX ise bu hasara karşı iyi bir koruyucu olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: PCOS, Astaksantin, Oksidatif Stres, Böbrek, Sıçan

Abstract

Effect of Astaxantine in Kidney Damage Depend on Experimental Polycstic Over Syndrome (PCOS)

Objective: the effect of astaxanthin (ASX) on kidney damage in kidney tissue in a letrozole-induced experimental polycystic ovary syndrome (PCOS) model in rats was investigated histopathologically.

a 80 female rats (Winstar Albino) were randomly divided into 10 groups (n: 8). Groups: CONTROL, SHAM, PCOS, PCOS+ Metformin (MET), PCOS+MET+ASX10, PCOS+MET+ASX20, PCOS+MET+ASX40, PCOS+ASX10, PCOS+ASX20 and PCOS+ASX40. The determined groups was given 1 mg / kg letrozole for 21 days. Subsequently, MET and ASX were administered for 7 days. Kidney tissue taken at the end of the experiment was evaluated histopathologically.

Results: Healthy-looking glomeruli, distal and proximal tubules were observed in the CONTROL and SHAM groups, while tubular damage, intra-tissue hemorrhage and inflammation areas were observed in the PCOS group. Tubular damage and shrunken glomerular structures were observed in the PCOS + MET group. In PCOS + MET + ASX and PCOS + ASX groups, it was observed that kidney damage decreased depending on the dose, especially in PCOS + ASX40 and PCOS + MET + ASX40 groups, it was observed that it was similar to the healthy group.

Conclusion: In our study, in the experimental PCOS model, it was observed that PCOS caused serious damage in MET kidney tissue, and ASX was a good protective against this damage.

Keywords: PCOS, Astaxanthin, Oxidative Stress, Kidney, RAT

GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PCOS), ovaryumdaki aşırı östrojen ve androjen üretimine bağlı olarak, çok sayıda folikül kistlerinin oluşması ile karakterize bir klinik bir sendromdur. PCOS sıklığı, yetişkin genç kadınlarda %17-23 olarak seyretmektedir [1]. PCOS sırasında bireylerde aşırı derecede serbest radikal oluşmaktadır [2]. Her ne kadar ovaryum ortaya çıkan radikallerden etkilenen ilk organ olmasına rağmen PCOS sırasında bozulan fizyolojik döngü birçok organı da dolaylı olarak etkilemektedir. Özellikle PCOS ile birlikte ortaya çıkan insülin direnci bireylerde obeziteye, kalp damar hastalıklarına ve Tıp 2 diyabete yol açabilmektedir [3]. Bu açıdan dikkat edilmesi gereken hastalıkların başında gelmektedir. İnsülin direnci ile ortaya çıkan bir diğer problem ise böbrek yetmezliği durumudur. Keza, böbrekte, obezite ve insülin direnci, glomerüler filtrasyon hızında bir düşüşün yanı sıra kronik böbrek hastalığının (KBH) başlangıcı ve ilerlemesi için önemli risk faktörleridir [4]. Anlaşılacağı üzere, ilerlemiş PCOS ve KBH arasında insülin direnci yönünden bir bağlantı bulunmaktadır. Öte yandan, oksidatif stres son zamanlarda insülin direncinde anahtar bir mekanizma olarak kabul edilmektedir. Oksidatif stres hasarının, insülin direnci ve tip 2 diyabet patogenezi dâhil olmak üzere birçok kronik hastalığın gelişimi ve ilerlemesinde doğrudan rol oynadığı sonucuna varmıştır[5, 6]. Bu yönüyle de bakıldığında PCOS ilişkili oksidatif hasarın böbrek dokusunda hasara yol açması mutlak bir ihtimaldir.

Sağlıklı bireylerde, serbest radikallerin oluşması ve bunların antioksidan sistemler tarafından kaldırılması sürekli bir denge halindedir. Bu denge sağlandığı sürece organizma serbest radikallerden etkilenmemektedir. Ne yazık ki, oksidatif stres, bu dengenin serbest radikaller lehine bozulmasına yol açar. Sonuçta süperoksit anyonu ($O2^{-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikalleri (OH^{-}) gibi hücre içi reaktif oksijen türleri (ROT) hücresel metabolizmanın bozulmasına ve hücresel bileşenlere (DNA, RNA, protein vb.) zarar vermektedir [7]. Bu durum hücre içi antioksidan sistemlerinin önemini ortaya çıkarmaktadır. Buna ilaveten dışarıdan verilen antioksidan uygulamalarında oksidatif stresin azaltılmasında etkili olduğu görülmüştür.

Astaksantin (ASX) güçlü bir antioksidan ve antineoplastik ajandır. Astaksantin lipofilik bir bileşik olup pembemsi turuncu renkte karotenoid yapısındadır [8]. Algler, deniz mahsulleri (kabuklular, balıklar vb.) ve çeşitli bitkilerde bol miktarda bulunur. Günümüzde astaksantin ABD, Japonya, Güney Kore ve İsveç gibi gelişmiş ülkelerde çeşitli besinlerde katkı maddesi olarak kullanılmaktadır. ASX, karatenoidler grubu içerisinde en güçlü antioksidandır [9]. Bunun yanında ASX, C vitamininden 65 kat, β-karotenden 54 kat, E vitamininden 14 kat; zeaksantin, lutein ve kantaksantinden 10 kat, alfa tokoferolden ise 100 kat daha güçlü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca ASX, hücre zarının her iki tarafıyla etkileşime girebilen eşsiz lipofilik bir yapıya sahiptir. Bu özelliği sayesinde hücre membran yapısını oksidatif hasardan koruduğu ve lipid peroksidasyon ürünlerinin oluşumunu inhibe ettiği gösterilmiştir [10].

Her ne kadar astaksantinin antioksidatif rolü ile ilgili çalışmalar mevcut olsa da literatürde PCOS ile ilişkili böbrek hasarında olası etkileri irdelenmemiştir. Bu amaçla; çalışmamızda deneysel olarak oluşturulan PCOS hayvan modelinde bilinen güçlü bir antioksidan olan astaksantinin böbrek dokusunda olası tedavi edici etkilerini histopatolojik olarak göstermeyi amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Etik Kurul Onayı

"Deneysel Polikistik Over Sendromuna (PCOS) bağlı gelişen böbrek hasarında astaksantinin etkisi" adlı çalışmanın, Kafkas Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik kurulunun 2020/125 numaralı kararıyla, etik kurallara uygun olduğuna karar verilmiştir.

Deneklerin Temini ve Barınma Olanakları

Çalışmamızda kullanılacak olan toplam 80 adet ve ortalama ağırlıkları 200-250 gram olan Sprague-Dawley cinsi dişi sıçanlar, Kafkas Üniversitesi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi (ATADEM) laboratuvarından temin edilmiştir. Deney boyunca, deney hayvanlarına yeterince (ad libitum) su ve pellet yem verilmiştir. Temin edilen hayvanlar gruplar halinde normal oda sıcaklığında (24°C) laboratuvarda barındırak ve beslenmiştir.

Çalışma Hayvan Modeli ve Deney Gruplarının Oluşturulması

Deney başlamadan 21 gün önce normal östrus siklusu gösteren sıçanlar rastgele 10 gruba (n=8) ayrıldı; PCOS modeli oluşturmak için, sağlıklı grup hariç diğer sekiz gruba 21 gün boyunca 1mg/kg letrozol, 1 ml karboksimetil selüloz (CMC) içinde çözülerek oral olarak verildi. 21. günden itibaren, PCOS modelinin oluşup oluşmadığını tespit etmek amacıyla, hayvanlardan günlük vajinal smear alınacak ve östrus siklusu tekrar eden sıçanlarda PCOS modeli pozitif olarak değerlendirilip deney için seçilmiştir.

Deneyimizde normal östrus siklusu gösteren sıçanlar rastgele 10 (n:8) gruba ayrıldı. Grup 1 için 8 hayvan herhangi bir işlem uygulanmaksızın ayrıldı. Grup 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 için 21 gün boyunca 1mg/kg letrozol, 2 ml/ kg CMC içinde çözülerek perioral olarak verildi. 21 günün sonunda; Tedavi amacıyla metformin ve astaksantin birlikte ve ayrı ayrı uygulandı. Grup 4, 5, 6, 7 için metformin (20 mg/kg) 7 gün boyunca gavaj iğnesi yardımıyla oral olarak verildi. Grup 5, 6, 7 için sırasıyla astaksantin 10, 20, 40 mg/kg olacak şekilde 7 gün boyunca olarak verildi. Grup 8, 9, 10 için sırasıyla astaksantin 10, 20, 40 mg/kg olacak şekilde 7 gün boyunca olarak verildi. Metformin bu gruplarda verilmedi.

PCOS modelinin oluşup oluşmadığını tespit etmek amacıyla hayvanlardan günlük vajinal smear alınarak östrus siklusu tekrar eden ratlar PCOS modeli pozitif olarak değerlendirilip deney grubu için seçildi. Deney grupları ayrıntılı olarak Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. *Deney grupları ve yapılan işlemler*

Gruplar	Grup Adı	Yapılan İşlem
1.Grup	Sağlıklı	Herhangi bir ilaç uygulanmadan deney sonuna kadar bekletilmiştir.
2.Grup	PCOS+SUSAM+CMC	21 gün boyunca 1 mg/kg Letrozol uygulanmıştır. Akabinde 7gün boyunca Susam Yağı ve 2 ml/ kg CMC verilmiştir.
3.Grup	PCOS	21 gün boyunca 1 mg/kg Letrozol uygulanmıştır.
4.Grup	PCOS + MET	21 gün boyunca 1 mg/kg Letrozol uygulandı ve akabinde 7 gün 20 mg/kg Metformin uygulandı.
5.Grup	PCOS+ASX10	21 gün boyunca 1 mg/kg Letrozol uygulandı ve akabinde 7 gün 10 mg/kg Astaksantin uygulandı.
6.Grup	PCOS+ASX20	21 gün boyunca 1 mg/kg Letrozol uygulandı ve akabinde 7 gün 20 mg/kg Astaksantin uygulandı.
7.Grup	PCOS+ASX40	21 gün boyunca 1 mg/kg Letrozol uygulandı ve akabinde 7 gün 40 mg/kg Astaksantin uygulandı.
8.Grup	PCOS+MET+ ASX10	21 gün boyunca 1 mg/kg Letrozol uygulandı ve akabinde 7 gün 20 mg/kg Metformin ve 10 mg/kg Astaksantin uygulandı.
9.Grup	PCOS+MET+ ASX20	21 gün boyunca 1 mg/kg Letrozol uygulandı ve akabinde 7 gün 20 mg/kg Metformin ve 20 mg/kg Astaksantin uygulandı.
10.Grup	PCOS+MET+ ASX40	21 gün boyunca 1 mg/kg Letrozol uygulandı ve akabinde 7 gün 20 mg/kg Metformin ve 40 mg/kg Astaksantin uygulandı.

Cerrahi İşlemler

Çalışmanın cerrahi işlemleri Kafkas Üniversitesi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi biriminde steril ortamda, steril malzemeler ile gerçekleştirildi. Deneyin sonlandırılması için tüm hayvanlar, 100 mg/kg ketamin (*Ketalar, Pfizer*) ve 15 mg/kg Ksilazin (*Xylanzinbio, Bioveta*) karışım halinde periton içine enjekte edilerek anestezi altına alındı. Hayvanların kas gerim refleksi kontrol edildi ve bilinçsiz durumları onaylandı. Akabinde diyaftam hattan transvers, abdominal bölgenin medial hattan sagital 3 cm'lik iki kesi oluşturularak batın açıldı. Çıkarılan böbrek dokuları histolojik inceleme için %10'luk formalin çözeltisine alındı.

Histolopatolojik Analizler

Histopatolojik analizlerin tümü Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi. Analizlerde kullanılan çözeltilerin hazırlanışı aşağıdaki gibi yapıldı.

Formalin Çözeltisi (%10'luk), % 37'lik formaldehit *(Merck,* Katolog no: 104003) çözeltisi, 1/9 oranında distile su ile karıştırılarak hazırlandı.

Seyreltik Etanol Çözeltileri, % 99'luk etanol *(Merck,* Katolog no: 1009832500) ile uygun miktarlarda distile su karıştırılarak %50, %60, %70, %80'lik etanol çözeltileri hazırlandı. % 96 ve % 99'lık alkoller doğrudan kullanıldı.

Doku Takip İşlemleri ve Kesitlerin Hazırlanması

Cerrahi işlem sonunda formalin çözeltisine alınan böbrek doku örnekleri, 48 saat fiksasyonu takiben plastik doku takip kasetleri içine alınarak etiketleme yapıldı. 2 saat boyunca akan su altında yıkandıktan sonra doku örneklerinin doku takip işlemi başlatıldı. Sırasıyla; %50'lik (2 saat), %70'lik (1 saat), % 80'lik (1 saat), % 96'lık (1 saat), % 99'luk alkol (1 saat) serilerinden geçirilerek dehidratasyon işlemi yapıldı. Akabinde üç seri ksilenden (3x15 dakika) geçirerek şeffaflaştırma işlemi gerçekleştirildi. Son olarak dokular yumuşak ve sert parafin serilerinden (46-48 ^{o}C- 1 saat ve 56- 58 ^{o}C- 1 saat) geçirilerek takip işlemi tamamlandı.

Takip sonunda plastik kasetler açılmış ve doku örnekleri metal bloklama kalıbı içine kesit düzlemine uygun olarak sabitlendi. Son olarak, kalıplar eriyik 56- 58 ^{o}C'lik parafin ile doldurularak oda sıcaklığında donmaya bırakıldı ve bloklama işlemi tamamlandı.

Elde edilen bloklar yarı otomatik mikrotom cihazına yerleştirildi ve her bir bloktan 5'er mikrometre kalınlığında ardışık seri kesitler alındı. Mikrotomdan çıkan seri kesitler, sıcak su havuzu yardımıyla histopatolojik inceleme için polilizinli lamlara alındı.

Boyama Ön İşlemi

Polilizin kaplı lam üzerine alınan böbrek doku örnekleri parafinin uzaklaştırılması ve dokunun lam üzerine sabitlenmesi amacıyla 20 dakika boyunca 60^{o}C'deki etüvde tutuldu. Akabinde ise üç kez, beşer dakika ksilen serisinden geçirilerek parafin iyice uzaklaştırıldı. Ksileni dokudan uzaklaştırarak suya yaklaştırmak için lamlar azalan alkol serilerinde (%99, %96, %80, %70, %50) ikişer dakika tutuldu. Alkolün uzaklaştırılması amacıyla 5 dakika akan suda yıkama işlemi yapıldı.

Hematoksilen ve Eosin Boyama İşlemi

Boyama ön işlemi takiben üç dakika Harris hematoksilen boyası ile nükleus boyama işlemi yapıldı. Boyama işlemi sonunda fazla boyanın giderilmesi için beş dakika akan suda yıkama yapıldı. Örnekler, zıt boyama amacıyla Eozin Y solüsyonunda 2 dakika bekletildi. Fazla boyanın giderilmesi için lamlar %96'lık alkole beş kez yavaşça daldırıp çıkarıldıktan sonra %100'lük alkolde iki dakika ve üç seri ksilolde iki dakika bekletildi. Entellan yapıştırma balzamı kullanarak doku yüzeyleri lamel ile kapatıldı.

Mikroskobik İnceleme ve Fotoğraflama

Hematoksilen-eozin boyama işlemi sonunda hazırlanan preparatlar, bilgisayar destekli ve kamera eklentili mikroskop ile incelenerek fotoğraflandı. Çekilen mikrograflar karşılaştırmalı incelemenin kolay olması amacıyla, Adobe Photoshop CS6 programı ile bir araya getirildi.

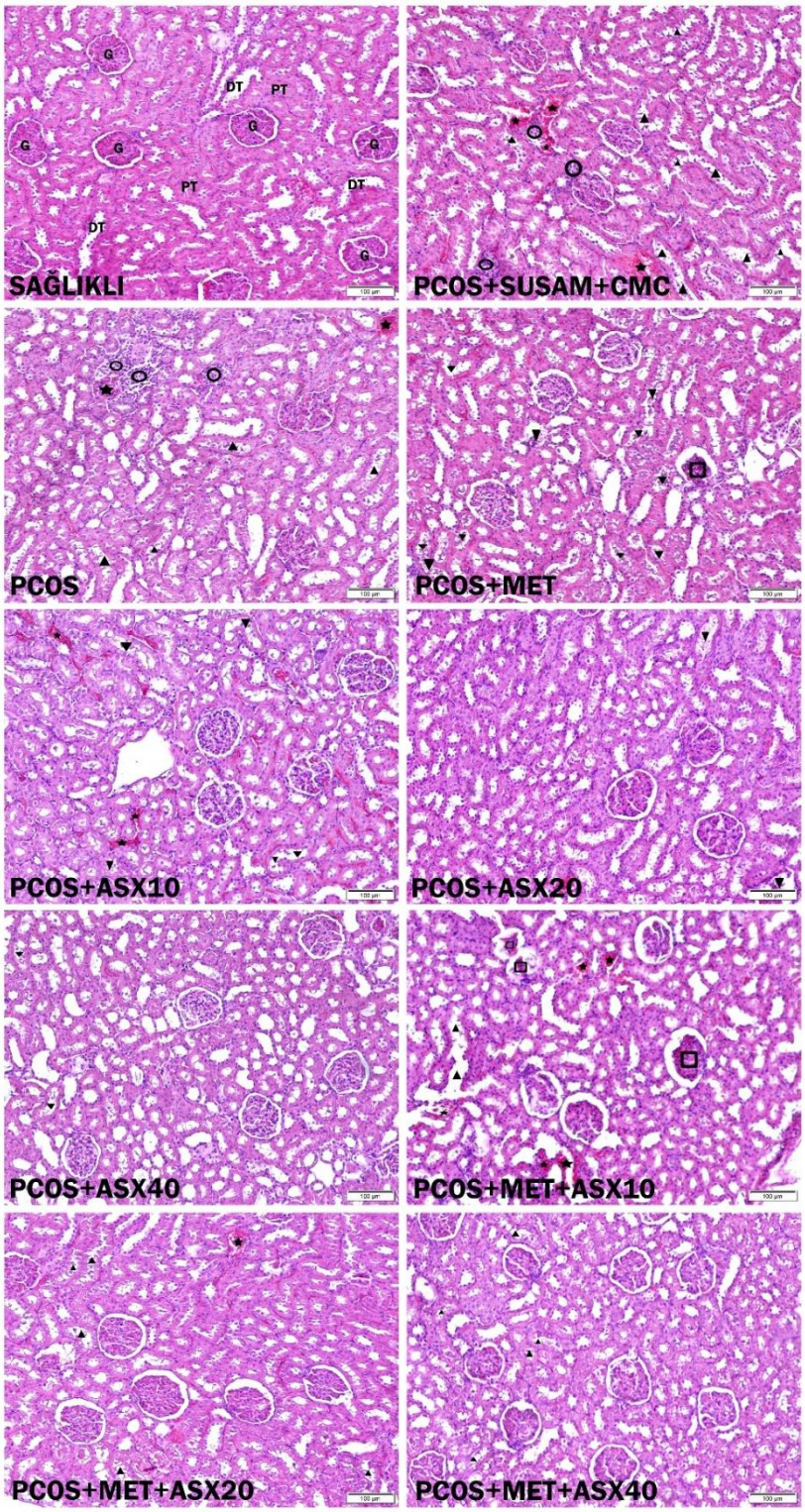
BULGULAR

Histopatolojik Bulgular

KONTROL grubunda sağlıklı görünümlü glomerül, distal ve proksimal tübüller gözlenirken PCOS+SUSAM+CMC ve PCOS grubundan tübüller hasar, doku içinde hemoraji ve enflamasyon alanları izlendi. PCOS+MET grubunda distal ve proksimal tübüllerde hasar ve bazı glomerül yapılarında büzülmeler gözlendi ancak enflamasyon gözlenmedi (Resim 1).

PCOS+ASX10 azalmış hemoraji alanları ve tübüler hasar gözlenirken enflamasyon bulgusuna rastlanmadı. PCOS+ASX20 grubuna bakıldığında nadiren böbrek tübül hasarı izlendi. PCOS+ASX40 grubu neredeyse nadiren tübüler hasar görülürken sağlıklı gruba benzer bir görünüm hâkimdi. Sağlıklı görünümlü distal ve proksimal tübüller ve glomerül yapısı izlenmekteydi (Resim 1).

PCOS+MET+ASX10 grubunda azalmış hemoraji alanı ve tübüler hasar gözlenirken enflamasyon görülmedi. PCOS+MET+ASX20 grubunda tübüler hasar görülürken hemoraji alanı ve enflamasyon izlenmedi. PCOS+MET+ASX40 grubuna bakıldığında ise nadiren tübüler hasar görülürken sağlıklı gruba benzer bir görünüm hâkimdi (Resim 1).



Resim 1. Hematoksilen ve eozin boyama bulguları (Yıldız: Hemoraji, Üçgen: Tübüler Hasar, Kare: Büzülmüş Glomerül, Yuvarlak: Enflamatuvar Alan, G: Glomerül, PT: Proksimal Tübül, DT: Distal Tübül)

TARTIŞMA

Biyolojik sistemlerde çeşitli patoloji durumlarında oluşan serbest radikaller ile bunlara karşı süpürücü etkiye sahip antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması sonucunda oksidatif stres ortaya çıkar [11, 12]. Sonuçta ortaya çıkan hücre Serbest radikaller hücre ve dokuda protein yapılara saldırarak dokuda geri dönüşümsüz veya dönüşümlü hasara yol açar. Canlı metabolizmalarında bu hasardan sorumlu pek çok sistemik problemlerden biriside PCOS' dur. PCOS toplumda yaygın olarak görülen klinik problemlerden birisidir. PCOS sırasında özellikle ovaryumda ciddi oksidatif hasar meydana gelmektedir [13]. Bunun

yanında PCOS ile beraber ortaya çıkan insülin direnci ve obezite de sistemik oksidatif hasarın bir diğer kaynağını ortaya çıkarır. Bu durum tedavi olmamış PCOS hastalarında Tip 2 diyabete ve Kronik böbrek yetmezliğine kadar gidebilir [14]. Gerçekten de histopatolojik bulgularımıza baktığımızda sadece PCOS grubunda gördüğümüz enflamasyon, tübüler hasar ve hemoraji bulgularının görülmesi PCOS ilişikli sistemik böbrek hasarını ortaya koymaktadır. Literatürde Patil ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada bu ilişki üzerine durarak PCOS' un kronik böbrek hastalığının gelişiminde önemli bir risk olduğu sonucuna varmışlardır [15].

Yaptığımız çalışmada PCOS'a bağlı ortaya çıkan oksidatif hasarın giderilmesinde astaksantinin güçlü bir antioksidan özelliğinden yararlanmak istedik. Bu amaçla PCOS grubuna uyguladığımız Astaksantinin hem metforminle birlikte hem de yalnız olarak uygulandığında doza bağlı olarak oksidatif hasarı giderdiğini gözlemledik. Astaksantinin bu özelliğini gösteren pek çok çalışma bizim çalışmamızı destekler nitelikteydi.

Sonuç olarak, PCOS toplumda sıkça rastlanan sistemik bir problemdir. Uzamış PCOS durumu bireylerde kronik böbrek hastalığı gibi problemlere yol açabilmektedir. Bu tür bir böbrek hasarı durumunda astaksantin güçlü antioksidan özelliği ile böbrek dokusunu oksidatif hasara karşı koruyabilir. PCOS'un sistemik oksidatif hasar etkisinden korunmak için astaksantin iyi bir koruyucu ek bir gıda olabilir.

KAYNAKLAR

1. Patel, S., *Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy.* J Steroid Biochem Mol Biol, 2018. **182**: p. 27-36.
2. Walters, K.A., M.J. Bertoldo, and D.J. Handelsman, *Evidence from animal models on the pathogenesis of PCOS.* Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2018. **32**(3): p. 271-281.
3. Gambineri, A., et al., *Polycystic ovary syndrome is a risk factor for type 2 diabetes: results from a long-term prospective study.* Diabetes, 2012. **61**(9): p. 2369-74.
4. Fox, C.S., et al., *Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population.* JAMA, 2004. **291**(7): p. 844-50.
5. Hurrle, S. and W.H. Hsu, *The etiology of oxidative stress in insulin resistance.* Biomed J, 2017. **40**(5): p. 257-262.
6. Henriksen, E.J., M.K. Diamond-Stanic, and E.M. Marchionne, *Oxidative stress and the etiology of insulin resistance and type 2 diabetes.* Free Radic Biol Med, 2011. **51**(5): p. 993-9.
7. Kulbacka, J., J. Saczko, and A. Chwilkowska, *[Oxidative stress in cells damage processes].* Pol Merkur Lekarski, 2009. **27**(157): p. 44-7.
8. Ambati, R.R., et al., *Astaxanthin: sources, extraction, stability, biological activities and its commercial applications--a review.* Mar Drugs, 2014. **12**(1): p. 128-52.
9. Yuan, J.P., et al., *Potential health-promoting effects of astaxanthin: a high-value carotenoid mostly from microalgae.* Mol Nutr Food Res, 2011. **55**(1): p. 150-65.
10. Wu, D., et al., *Effects of Astaxanthin Supplementation on Oxidative Stress.* Int J Vitam Nutr Res, 2020. **90**(1-2): p. 179-194.
11. Kattoor, A.J., et al., *Oxidative Stress in Atherosclerosis.* Curr Atheroscler Rep, 2017. **19**(11): p. 42.
12. Bisht, S., et al., *Oxidative stress and male infertility.* Nat Rev Urol, 2017. **14**(8): p. 470-485.
13. Macut, D., J. Bjekic-Macut, and A. Savic-Radojevic, *Dyslipidemia and oxidative stress in PCOS.* Front Horm Res, 2013. **40**: p. 51-63.
14. Moghetti, P., *Insulin Resistance and Polycystic Ovary Syndrome.* Curr Pharm Des, 2016. **22**(36): p. 5526-5534.
15. Patil, C.N., L.C. Racusen, and J.F. Reckelhoff, *Consequences of advanced aging on renal function in chronic hyperandrogenemic female rat model: implications for aging women with polycystic ovary syndrome.* Physiol Rep, 2017. **5**(20).

Presentation ID / Sunum No= 148

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Kurkumin COVID-19 İçin Potansiyel Bir Tedavi Olarak Kullanılabilir Mi?

Gülüzar ÖZBOLAT
Sinop Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi
guluzarozbolat@gmail.com

Özet

Koronavirüs dünya çapında hızla yayılan, önemli ölçüde ölümle sonuçlanan ve şuanda herhangi spesifik klinik tedavisi olmayan bir pandemidir. Hastalığın ana klinik belirtisi, solunum semptomlarının varlığıdır, ancak bazı hastalarda ciddi kardiyovasküler ve renal komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bugüne kadar hastalığa karşı aşı bulunamaması bu pandemi sorununun çözümünü zorlaştırmıştır. Günümüzde yeni terapötik arayışlarda, bitkiler biyolojik olarak aktif materyallerin başlıca kaynaklarından biri olarak kabul edilmektedir. Bu yüzden doğal bir polifenolik bileşik olan kurkuminin, koronavirüs hastaları için potansiyel bir terapötik seçenek olabilir mi? sorusunu akla getirmektedir. Kurkumin, genellikle literatür de turmerik (Curcuma longa) ya da halk arasında zerdeçal olarak bilinen antioksidan bir maddedir. Klinikteki etkileri çok popüler bir ajan olan kurkuminin; antikanserojen, antidiyabetik, antiviral, antibakteriyal, antienflamatuar, antinosiseptif ve antimutajenik özellikler gibi geniş farmakolojik aktiviteleri vardır. Kurkumin, pro-inflamatuar sitokinler IL-1β, IL-6 ve TNF-α seviyesini inhibe ettiği ve Ebola virüsü ile enfekte deneysel modellerde sitokin fırtınasını inhibe ettiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca kurkumin muamelesi virüslerdeki yüzey proteininin yapısını değiştirebildiği, böylece virüs girişini ve virüs tomurcuklanmasını engelleyebildiği gibi, SARS-CoV replikasyonunu inhibe ettiği ve etkili derişimlerinin bir proteaz inhibitörü olarak işlev gördüğü tespit edilmiştir. Bununla birlikte antiviral etkileri ve COVID-19 ile indüklenen pnömonide gözlemlenen şiddetli inflamatuar tepkileri kontrol etmekteki potansiyel rolü açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Kurkumin'in, COVID-19 hücre girişinde önemli bir yol olan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) gen reseptör ekspresyonunu açıkça regüle ettiğini gösteren, epidemiyolojik ve laboratuvar bulguları arasında tutarlılığı gösteren sağlam çalışmalar vardır. Bu sağlam preklinik çalışma verilerine rağmen, özellikle *in vitro* derişimleri ve *in vivo* hayvan dozajlarının insanlarda yeniden üretilebilir, elde edilebilir derişimlere dönüştürülmesiyle ilgili olarak kurkumin ile yapılan klinik çalışmalarla büyük eleştiriler vardır. Bu nedenle, COVID-19'da olası kurkumin yararlarını değerlendirmek için iyi ve kontrollü çalışmalar çok önemlidir. Kurkuminin klinik uygulamalarının daha fazla araştırılması ve geliştirilmesi gereklidir.

Anahtar kelimeler: Kurkumin, COVID-19, pro-inflamatuar sitokinler, ACE2

Koronavirüsler, Coronaviridae familyasına ve Nidovirales takımına ait olup, α-koronavirus, β-koronavirus, γ-koronavirus, ve δ-koronavirus'u içeren, zarflı, segmentli olmayan pozitif anlamlı RNA virüsleridir. Pozitif polariteli olduğu için RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimi içermemekte fakat genomlarında bu enzimi kodlamaktadırlar(1,2,3,4). Zarf yüzeylerinde glikoproteinden oluşan çubuksu uzantıları vardır. Bu yüzey çıkıntılarının taç benzeri görünümünden dolayı Latince'deki "corona", yani "taç" anlamından yola çıkılarak bu virüslere Coronavirus (taçlı virüs) ismi verilmiştir (5).

İnsan koronavirüs enfeksiyonlarının çoğu hafif olmasına rağmen, iki beta koronavirüsün salgını olan şiddetli akut solunum sendromu korona virüsü (SARS-CoV) ve Orta Doğu solunum sendromu korona virüsü (MERS-CoV) son yirmi yılda 10.000'den fazla kümülatif vakaya neden olmuştur, SARS-CoV için ölüm oranları % 10 iken MERS-CoV için% 37'dir. Korona virüsler zaten keşfedilecek potansiyel olarak daha yeni ve şiddetli zoonotik olaylarla birlikte buzdağının yalnızca görünen kısmı olabilir. Aralık 2019'da, klinik sunumlar viral pnömoniye büyük ölçüde benzeyen Wuhan, Hubei, Çin'de nedeni bilinmeyen bir dizi pnömoni vakası ortaya çıkmıştır. Solunum yolu örnekleri, 2019 yeni koronavirüs (2019-nCoV) olarak

adlandırılan yeni bir korona virüsü göstermiştir. Korona virüslerin (CoV'ler) öncelikle kuşlar ve memelilerde enzootik enfeksiyonlara neden olduğu düşünülüyordu. Bununla birlikte, SARS, MERS ve şimdi de COVID-19'un tekrarlayan salgınları, CoV'lerin tür engellerini aşma ve insanlar arasında bulaşma konusundaki olağanüstü yeteneği olduğunu açıkça göstermiştir (6,7) İnsanlarda Korona virus'un neden olduğu hastalık spektrumu basit soğuk algınlığından ağır akut solunum sendromuna (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) kadar değişkenlik gösterebilmektedir. İnsan ve hayvanlarda çeşitli derecelerde respiratuar, enterik, hepatik, nefrotik ve nörolojik tutumlarda seyreden klinik tablolara neden olabilmektedir(8).

Koronavirüs Hastalığı salgınından sorumlu yeni koronavirüs, COVID-19 aynı zamanda bir beta-korona virüstür. Virüsün genomu tamamen dizilenmiş ve yarasalardaki bir türe en çok benziyor gibi görünüyor, bu da onun yarasalardan kaynaklandığını göstermektedir. Virüs ayrıca SARS-korona virüse çok benzer ve bu nedenle SARS-koronavirüs 2, SARS-CoV 2 olarak adlandırılır. Bir konakçı hücreyi enfekte etmek için, virüsün sivri uçları hücre yüzeyindeki bir moleküle bağlanmalıdır. Yeni koronavirüs, insan hücrelerine girmek için SARS-koronavirüs ile aynı reseptörü kullanıyor gibi görünüyor ve bu reseptör, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2, ACE2'dir. Enfeksiyon genellikle solunum mukozasının hücreleriyle başlar, daha sonra akciğerlerdeki alveollerin epitel hücrelerine yayılır. Reseptör bağlanmasını, viral membranın konakçı hücre membranı ile füzyonu ve nükleokapsidin hücreye salınması izler (9,10,11).

KOVID-19 hastalarını tedavi etmek için antiviral ajanlar, antibiyotikler ve hidroksiklorokin dahil antiinflamatuvar ilaçlar içeren kombinasyon tedavisi, gelişmiş ülkelerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Önleyici ve destekleyici terapi bağlamında, doğal maddelerden elde edilen birkaç polifenolik bileşik ürünler, virüs konakçıya özgü etkileşimleri hedefleme, viral giriş, replikasyon ve montaj gibi çeşitli antiviral mekanizmalarla tanımlanmıştır. Bu bulgular doğrultusunda kurkumin, antiviral etkileri açısından geniş çapta araştırılan doğal bileşiklerden biridir (12,13).

Kurkuminin, doğal bir polifenolik bileşik olan rizom bitkisi Curcuma longa (Zingiberaceae familyası), antioksidan, anti-mikrobiyal, anti-proliferatif, anti-enflamatuar, nöroprotektif ve kardiyoprotektif özellikler dahil olmak üzere çok çeşitli terapötik özellikler sergiler. Kurkumin, uzun yıllardır enfeksiyon ve enflamasyonla ilişkili birçok hastalığı iyileştirmek için Hint geleneksel bitkisel ilaçlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Kurkuminin HIV, HSV-2, HPV virüsleri, İnfluenza virüsü, Zikavirüs, Hepatit virüsü ve Adenovirüs dâhil olmak üzere geniş yelpazedeki virüslere karşı antiviral aktiviteler sergilediği bir çok çalışmada bildirilmektedir(14,15,16,17,18).

Korona virüs (CoV) enfeksiyonu ile ilgili önemli bir adım, insan hücrelerinin viral spike proteini ile etkileşimidir. Son araştırmalar, orijinal SARS-CoV gibi, SARS-COV2'nin de korona virüs için bir giriş bölgesi olan Anjiyotensin dönüştürücü enzim (Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) membran reseptörünü hedefleyerek insan konak hücrelerini istila ettiğini gösterilmiştir. Bu virüs, bir hücre girişi olarak ACE2 kullanır ve ACE bloke edici bileşikler, ACE2 ekspresyonunun yukarı yönde regülasyonuna yol açabilir, böylece virüs bulaşıcılığını desteklediğinden dolayı kişiden kişiye bulaşma yeteneğini arttırdığı tahmin edilmektedir. ACE2, membrana bağlı aminopeptidazdır. ACE2 enziminin, kardiyovasküler ve bağışıklık sistemlerini etkilemede fizyolojik açıdan önemli iki farklı mekanizma ile rol oynadığı tespit edilmiştir. ACE2, anjiyotensin 1'de dahil vazodilatör peptitlerin üretimini katalize eder ve anjiyotensin II'nin güçlü vazokonstriktör etkilerinin dengelenmesinden sorumludur. ACE2'nin SARS'a neden olan koronavirüs için işlevsel bir reseptör olduğu belirlenmiştir. SARS'ın temel nedeni olan koronavirüs (SARS-CoV), ekto enzime bağlandığında membran füzyonuyla pulmoner endotel hücrelerine girmektedir. Bu etkileşime SARS-CoV spike proteini aracılık etmektedir. Daha derin analizlerde SARS-CoV-2'nin insan ACE2'sini SARS-CoV'dan daha verimli tanıdığı ve SARS-CoV-2'nin kişiden kişiye bulaşma yeteneğini arttırdığı tahmin edilmektedir. Dolayısıyla, SARS-CoV-2 başak proteininin insan ACE2'sine güçlü bir bağlanma afinitesine sahip olduğu tahmin edilmektedir. İnsan ACE2'sinin aşırı ekspresyonu, SARS-CoV enfeksiyonunun bir fare modelinde hastalık şiddetini arttırdığı, bu da hücrelere viral girişin kritik bir adım olduğunu düşündürmektedir. Farelerde yapılan bir çalışmada, SARS-CoV patojenezi için ACE2 sadece virüsün giriş reseptörü olmadığı, aynı zamanda onu akciğer hasarından da koruduğu gösterilmiştir (19,20,21,22).

Kurkuminin terapötik özelliklerine dair artan kanıtlar doğrultusunda, ACE2 reseptörünü bloke eden potansiyel inhibitör ajan olarak kurkumin kullanmanın varsayan bir tedavi stratejisi öneren çalışmalarda mevcuttur. Angiotensin II-AT1 reseptör sinyal yollarının proinflamatuar etkilerini modüle ederek bir zayıflatıcı olarak COVID19'un tedavilerinde solunum yetmezliğini azalttığı önerilmektedir. Özellikle hayvan çalışmaları, kurkuminin beyin dokusunda ve vasküler düz kas hücrelerinde ACE ve AT1R reseptör

ekspresyonunun aşağı yönde regülasyonundaki rolü ile, hayvanlarda hipertansiyon ve oksidatif stresin sırasıyla Anjiyotensin IIAT1R aracılı etkilerinin inhibisyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Başka çalışmalarda kurkumin ile tedavi edilen miyokardiyal hücrelerde yüksek seviyede AT2R ve ACE2 ekspresyonunu ortaya çıkarmıştır, böylece Angiotensin II reseptörleri AT1R ve AT2R'nin aracılık ettiği etkilerin modülasyonu yoluyla kurkuminin koruyucu mekanizmasını sergilediği tespit edilmiştir. AT2R'nin yukarı regülasyonu, NF-jB aktivitesinin inhibisyonunu ve oksidatif stresi içeren Anjiyotensin II-AT2R aracılı antiinflamatuar etkilere yol açan AT1R ekspresyonunu indükler. Bu nedenle, kurkumin ile tedavi, Angiotensin II-AT1R ekseninin indüklediği pro inflamatuar etkileri zayıflatarak pro inflamatuar sitokinler TNF-a, IL-6 ve reaktif oksijen türlerinin seviyesinde anlamlı bir düşüşe yol açmaktadır (23,24).

Kurkumin, karaciğer, kardiyovasküler sistem ve böbrek dahil olmak üzere birçok organda SARS-CoV-2'nin bağlanmasına katkıda bulunan çeşitli moleküler hedefleri modüle etme yeteneği sayesinde COVID-19 enfeksiyonuna karşı yararlı etkilere sahip olabilir. Ayrıca kurkumin inflamasyon, apoptoz ve RNA replikasyonu gibi hücresel sinyal yollarını da modüle edebilir. Curcumin, COVID-19 enfeksiyonunda pulmoner ödem ve fibrozla ilişkili yolları da baskılayabilir. Kurkuminin çeşitli hastalıklara karşı potansiyel yararlı etkilerine ve güvenlik profiline rağmen, bu zerdeçal türevli bileşiğin sınırlı biyoyararlanımı, özellikle oral uygulama yoluyla, problemli bir sorun yaratmaktadır. Birkaç klinik çalışma, kurkuminin biyoyararlanımı ile ilgili sorunun toksik olmayan sınırlar içinde daha yüksek konsantrasyonlar uygulanarak hafifletilebileceğini göstermiştir. Ek olarak, kurkuminin miseller, lipozomlar, fosfolipid kompleksleri, eksozomlar veya polimerik nano taşıyıcı formülasyonlarına manipülasyonu ve kapsüllenmesi ve ayrıca selülozik türevler, doğal antioksidanlar ve hidrofilik bir taşıyıcı ile kombinasyon halinde kurkuminin kullanılması gibi kurkuminin biyoyararlanımını iyileştirmenin çeşitli yolları gösteren birçok çalışma yapılmıştır. Dahası, birkaç çalışma, kurkuminin diğer doğal veya sentetik bileşiklerle kombinasyon halinde sinerjik terapötik etkilerini bildirmiştir. Genel olarak, kurkuminin iyi belgelenmiş anti-enflamatuar ve immünomodülatör etkileri ve bu fitokimyasalın akciğer dokusu üzerindeki anti-fibrotik ve protektif etkileri üzerindeki kanıtlar, onu COVID-19 tedavisi için umut verici bir aday haline getirmektedir. Kurkuminin NF-κB ve çeşitli pro-inflamatuar sitokinler üzerinde güçlü inhibe edici etkilere sahip olduğu bilindiğinden, ciddi vakalarda COVID-19 meydana gelen ölümcül sitokin fırtınasını tersine çevirmede yardımcı olarak özellikle yardımcı olabilir(25).

Bununla birlikte; KOVID-19 enfeksiyonu sırasında ACE2 ifadesinin alaka düzeyi ile ilgili çalışmalar olmasına rağmen yeterli düzeyde değildir. Kurkuminin in vivo ACE aktivitesini artırabileceğini veya azaltabileceğini gösteren veriler vardır. Preklinik verilere rağmen, özellikle *in vitro* derişimlerin ve *in vivo* hayvan dozajlarının insanlarda yeniden üretilebilir, elde edilebilir derişimlere dönüştürülmesiyle ilgili olarak kurkumin ile yapılan klinik çalışmalarla ilgili çeşitli eleştiriler vardır. Sonuç olarak, COVID-19'da olası kurkumin yararlarını değerlendirmek için iyi tasarlanmış klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Masters, PS. The molecular biology of coronaviruses. Adv. Virus Res.2006; 66:193-292.
2. Groot RJ et al., Order Nidovirales, p 785–795. In King AMQ, Adams MJ, Carstens EB, Lefkowitz EJ (ed), Virus taxonomy. Elsevier, Amsterdam, the Netherlands, 2012.
3. Zhou, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature, 2020; 579, 270–273.
4. Zhu, N, et al.; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N. Engl. J. Med. 2020; 382, 727–733.
5. Gürlevik SL. Koronavirüsler ve Yeni Koronavirüs SARS-CoV-2. J Pediatr Inf 2020;14(1):46-48.
6. Menachery, V.D., Graham, R.L., and Baric, R.S. Jumping species-a mechanism for coronavirus persistence and survival. Curr. Opin. Virol. 2017; 23, 1–7.
7. Huang C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020; 395: 497–506.
8. https://www.medicana.com.tr/saglik-rehberi-detay/9023/corona-korona-virusu-nedir
9. Liu WJ, Zhao M, Liu K, et al. T-cell immunity of SARS-CoV: Implications for vaccine development against MERS-CoV. Antiviral research 2017;137:82-92.
10. Sekiou O. Bouziane I. Bouslama Z. Djemel A. In-silico identification of potent inhibitors of COVID-19 main protease (Mpro) and Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) from natural products: Quercetin,

Hispidulin, and Cirsimaritin exhibited better potential inhibition than Hydroxy-Chloroquine against COVID-19 main protease active site and ACE2. ChemRxiv 2020, 1–22.
11. Liu H, Zhang H, Wan G, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio: a novel predictor for short-term prognosis in acute-on-chronic hepatitis B liver failure. Journal of viral hepatitis 2014;21:499-507.
12. Jean SS, Lee PI, Hsueh PR. Treatment options for COVID-19: the reality and challenges. J Microbiol Immunol Infect. 2020;53(3):436–43
13. Praditya D, Kirchhoff L, Bru¨ning J, Rachmawati H, Steinmann J, Steinmann E. Anti-infective properties of the golden spice curcumin. Front Microbiol. 2019;10:912.
14. Özbolat G. Yegani AA. Synthesis, characterization, biological activity and electrochemistry studies of iron(III) complex with curcumin-oxime ligand. CEPP, https://doi.org/10.1111/1440-1681.1335
15. Özbolat G. Yegani AA. Tuli A. Synthesis, characterization and electrochemistry studies of iron(III) complex with curcumin ligand. CEPP, 2020 https://doi.org/10.1111/1440-1681.12964
16. Pang XF, Zhang LH, Bai F, Wang NP, Garner RE, McKallip RJ, et al. Attenuation of myocardial fibrosis with curcumin is mediated by modulating expression of angiotensin II AT1/AT2 receptors and ACE2 in rats. Drug Des Devel Ther. 2015;9:6043–54.
17. Das S, Sarmah S, Lyndem S, Roy AS. An investigation into the identification of potential inhibitors of SARS-CoV-2 main protease using molecular docking study. J Biomol Struct Dyn. 2020;13:1–1
18. Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K. S., Goldsmith, J. A., Hsieh, C. L., Abiona, O., McLellan, J. S. (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science, 367, 1260–1263.
19. https://www.bezelyedergi.net/post/sars-cov-2
20. Vaduganathan, M., Vardeny, O., Michel, T., McMurray, J. J. V., Pfeffer, M. A., & Solomon, S. D. (2020). Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. The New England Journal of Medicine, 382, 1653–1659. https://doi.org/10.1056/NEJMsr2005760
21. Huentelman MJ, Zubcevic J, Hernández Prada JA, Xiao X, Dimitrov DS, Raizada MK, et al. Structure-Based Discovery of a Novel Angiotensin-Converting Enzyme 2 Inhibitor. Hypertension 2004;44(6):903-6.
22. Manoharan Y. Curcumin: a Wonder Drug as a Preventive Measure for COVID19 Management. Ind J Clin Biochem (July-Sept 2020) 35(3):373–375
23. Keidar S, Kaplan M, Lazarovich AG. ACE2 of the heart: from angiotensin I to angiotensin (1–7). Cardiovasc Res. 2007;73(3):463–9.
24. Rachmawati H, Soraya IS, Kurniati NS, Rahma A. In vitro study on antihypertensive and antihypercholesterolemic effects of a curcumin nanoemulsion. Sci Pharm. 2016;84(1):131–40.
25. Zahedipour F. Potential effects of curcumin in the treatment of COVID-19 infection Phytother Res;2020, 19;10.1002/ptr.6738. doi: 10.1002/ptr.6738.

Presentation ID / Sunum No= 248

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Betulinic Acid Decreases Cell Proliferation of HCT-116 and HT-29 Colorectal Carcinoma Cells and Regulates mRNA Expressions of Apoptosis Related Genes

Mücahit SEÇME[1]
[1]*Pamukkale University, Department of Medical Biology, Denizli, Turkey, mehtersecme@gmail.com*

ABSTRACT

Colorectal cancer is the third most common type of cancer in western countries and the fourth most common cause of cancer-related death. Many biological active molecules from plants are one of the most studied research areas to define their anti-cancer activity, to determine the synergistic effects of various agents and to reduce the toxic effect of chemotherapeutic agents. Betulinic acid (BA) is a pentacyclic triterpenoid that exhibits broad-spectrum anticancer activities. The underlying mechanisms of cell death induced by BA have been showed in different cancer cell types such as lung, breast and hepatocellular carcinoma. BA regulates different cellular signalling pathway such as PI3K-AKT, PINK1 / Parkin, AMPK, intrinsic and extrinsic apoptosis pathways. The aim of the study is determining therapeutic effects of BA on cell proliferation and mRNA expression changes in HT-29 and HCT-116 colorectal cancer cells under *in vitro* conditions. The effects of BA on cell viability in time and dose dependent manner was detected by XTT method. Total RNA was isolated by Trizol-reagent and subsequently mRNA cDNA was synthesized. *Bax, BCl-2 and caspase-3* expression changes between control and dose groups were evaluated by Real-Time PCR method. *GAPDH* was used as housekeeping gene in the study. BA decreased cell viability and IC_{50} value of BA in HT-29 and HCT-116 cells was determined as respectively 75 and 100 µM at 24^{th} hour. BA also increased Bax and caspase-3 mRNA expression and decreased Bcl-2 mRNA expression in both colorectal cancer cells. According to results, BA inhibits the proliferation of colorectal cancer cells and its effect mechanisms may be associated by regulating the expression of apoptosis related genes. In conclusion, this *in vitro* cell culture study can contribute further and detailed studies about BA and its therapeutic potential for colorectal cancer treatment.

Key Words: *Betulinic acid, HT-29 cells, HCT-116 cells, Colorectal cancer*

INTRODUCTION

Colorectal cancers are the third most common cause of death from cancer, after lung and prostate cancer in men and breast and lung cancer in women. Colorectal cancer is responsible for approximately 9% of cancer-related deaths, which are common worldwide, especially in developed countries such as North America, Western Europe, Scandinavia, New Zealand and Australia (1). The difference in the frequency of colorectal cancer by regions and communities in the same country suggests that this difference may be related to the effects of diet and environmental factors. In addition to environmental factors, genetic factors also play an important role in the development of colorectal cancer. For today, it is accepted that the disease occurs as a result of the complex interactions of both factors. (2-3). In recent years, it was found that many cellular signalling pathways such as WNT, RAS, p53, Akt-PI3K, NFkB and epigenetic mechanism and non-coding RNAs including miRNA and long non coding RNAs may role in pathogenesis of colorectal cancer (4).

Apoptosis is one of the most interesting targets for cancer treatment and drug discovery. Many recent and important discoveries have opened new doors into potential new classes of anticancer agents such as plant derived biological active molecules (5). Betulinic acid (BA) is one these plant molecules and exists in the bark of a variety of natural plants, principally in *Betula*. BA is a pentacyclic triterpenoid saponin and natural

product with a range of biological effects such as anti-cancer, anti-viral, anti-inflammatory, anti-angiogenic, and immunomodulatory activity. In previous studies, it has showed that BA have anticancer effects on various cancer types such as melanoma, glioblastoma, breast and lung cancers (6). The aim of the study is investigating effects of FA on cell proliferation and expressions of apoptosis related genes in HT-29 and HCT-116 colorectal cancer cells under *in vitro* conditions. The aim of the study is determining therapeutic effects of FA on cell proliferation and miRNA expression changes in MJ cutaneous T cell lymphoma cells under *in vitro* conditions.

MATERIAL and METHOD

1. Cell Culture:

In this study, HT-29 and HCT-116 colorectal cancer cell lines were used. Cells were cultured in DMEM medium supplemented with 10% FBS, 20 units/ml penicillin and 20 µg/ml streptomycin, and maintained in a humidified atmosphere of 95% air and 5% CO2 at 37 °C. Colorectal cancer cells were treated with 10 µM, 25 µM, 75 µM, 125 µM and 250 µM BA during 72 h to understand antiproliferative effects of BA with time and dose-dependent manner.

2. XTT Assay:

Cytotoxic and anti-proliferative activity of BA in HT-29 and HCT-116 colorectal cancer cells were determined by using XTT [2,3-Bis-(2-methoxy-4-Nitro-5-Sulfophenyl)-2H-Tetrazolium-5- Carboxanilide] assay according to manufacturers' instruction. Cells were seeded in 96-well plates at a number of 2×10^4 cells/well. After 24 h of incubation, the cells were treated with different concentrations of BA and incubated for 24, 48 and 72 h.. Formazan formations were quantified spectrophotometrically at 450 nM (reference wavelength 630 nM) using a microplate reader (Thermo). IC_{50} value of BA in HT-29 and HCT-116 cells were determined. Cell viability was calculated using the background-corrected absorbance as follows: Viability (%) = A of experiment well / A of control well x 100.

3. Total RNA isolation, cDNA Synthesis and RT- PCR:

Total RNA was isolated from both study groups (IC_{50} dose of betulinic acid and control) with TRIzol reagent (Invitrogen, USA) according to manufacturer instructions. Complementary DNA (cDNA) synthesis was performed using WizScript™ cDNA Synthesis Kit, according to the manufacturers' instructions. Quantitative expression analysis of *Bax, Bcl-2 and caspase-3* were determined by Real-Time PCR (StepOne Plus, Applied Biosystem). *GAPDH* was used as hosukeeping gene for normalization of RT-PCR data.

4. Statistical Analysis

RT-PCR data were analysed with the ΔΔCT method and quantitated with a online program (https://geneglobe.qiagen.com/tr/analyze/). The comparison of the groups has been performed with “Volcano Plot” analysis, from “RT2- Profiles™PCR Array Data Analysis”, which is assessed statistically using the “Student t test”. ($p< 0.05$ was evaluated as significant statistically).

RESULTS

1. XTT Assay

After the treatment of betulinic acid to the HT-29 and HCT-116 colorectal cancer cells, the % cell viability was determined via XTT assay according to time and dose dependant manner. The decrease in cell viability of the colorectal cancer cells was observed in parallel with increasing dose rate of BA. In this study, BA decreased cell viability and IC_{50} value of BA in HT-29 and HCT-116 cells was determined as respectively 75 and 100 µM at 24th hour. In the next RT-PCR assay experiment step, the IC_{50} dose was compared with the control group. Cell viability (%) of HT-29 and HCT-116 cells were given in figure 1 and 2.

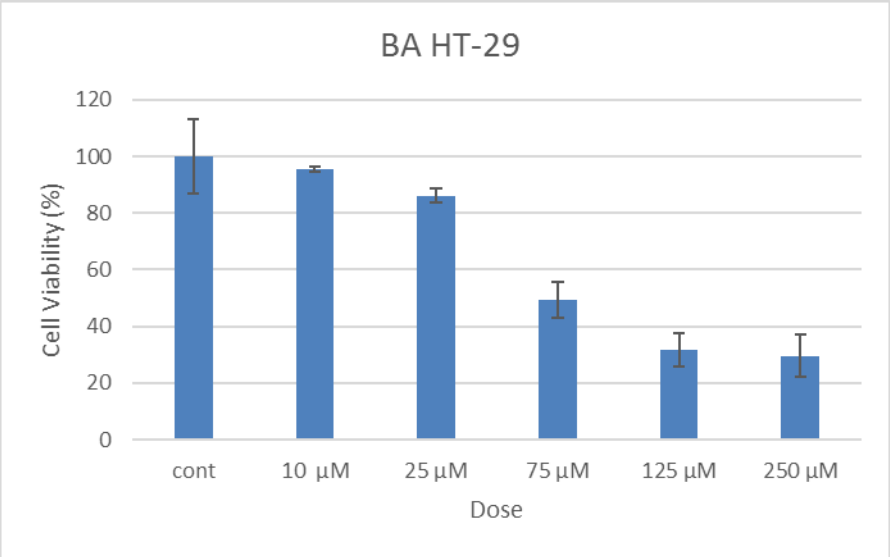


Fig 1: Cell viability of HT-29 colorectal cells after treatment with different BA concentration between 10 µM and 250 µM were measured by XTT assay

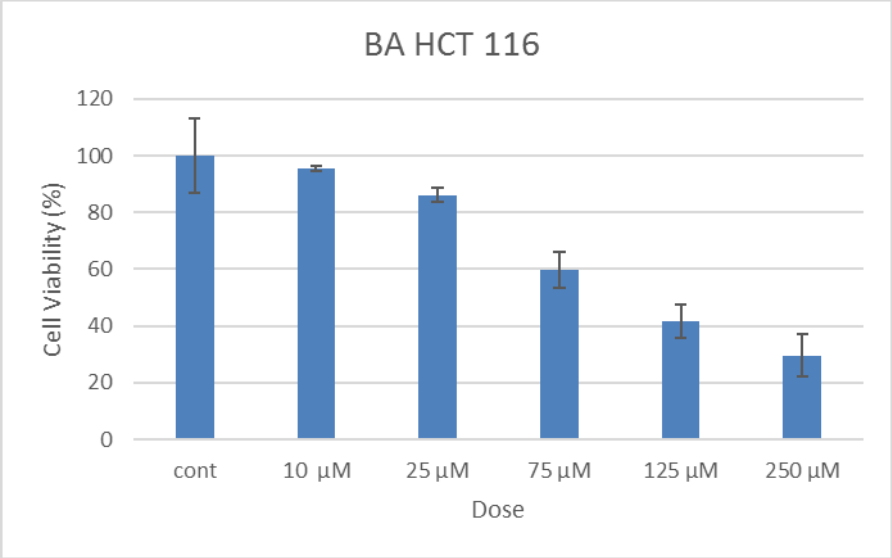


Fig 2: Cell viability of HCT-116 colorectal cancer cells after treatment with different BA concentration between 10 µM and 250 µM were measured by XTT assay

2. Real-Time PCR Assay

Following total RNA isolation from control and betulinic acid treated cells, the cDNA synthesis was performed. Real-time PCR was used to perform the expression analysis of *Bax, Bcl-2 and caspase-3* according to the WizPure™ qPCR Master (SYBR) protocol. BA increased *Bax* and *caspase-3* mRNA expression and decreased *Bcl-2* mRNA expression in both colorectal cancer cells. Relative fold changes of mRNA expressions of apoptosis related genes were given in figure 3.

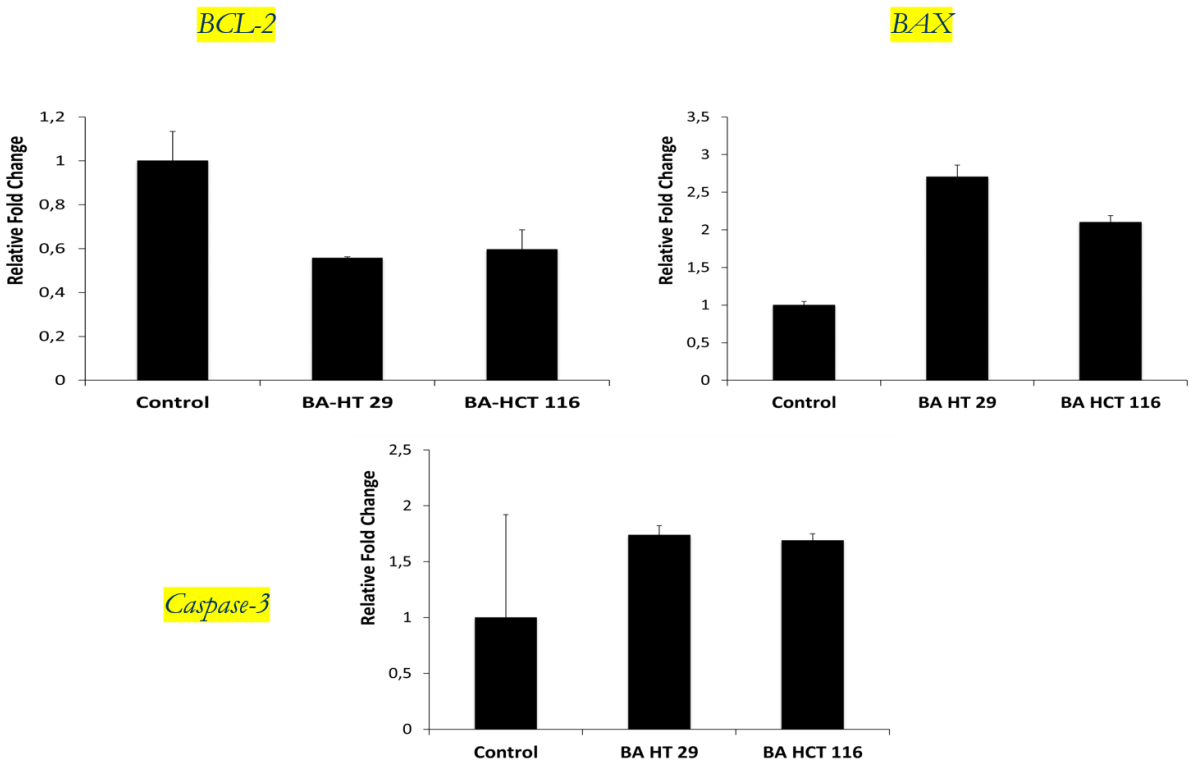


Fig 3. mRNA expression changes of *Bax, Bcl-2* and *caspase-3* genes in control and betulinic acid-treated HT-29 and HCT-116 colorectal cancer cells

DISCUSSION

Chromosomal and microsatellite instability, epigenetic mechanisms, oncogene activation, tumour-suppressor gene inactivation or mutation in DNA repair genes and expression changes in non-coding genes have role in carcinogenesis of colorectal cancer (7). In addition to surgery and radiotherapy, adjuvant chemotherapy drugs such as oxaliplatin and 5-fluorouracil (5-Fu) are widely used in the treatment of colorectal cancer (8,9). Despite the frequent use of these chemotherapy drugs, numerous undesirable side effects such as chest pain and cardiotoxicity have been observed during treatment (9,10). In addition, drug resistance can cause major problems in the treatment (9,11). Therefore, new therapeutic agents that target different cellular signalling pathways of cancer cells with fewer side effects on normal cells are being studied a lot. Therefore, natural products from plants or mushrooms are considered potential candidates due to their low side effects, high antioxidant capacity and high anti-cancer effectiveness (9,12).

The anticancer and cytotoxic activity of betulinic acid has been extensively showed in a panel of different cancer cell lines including neuroblastoma, medulloblastoma, head and neck cancer, leukaemia and lung cancer, primary tumor samples and xenograft animal models (13). In our study, betulinic acid decreased *Bcl-2* anti-apoptotic gene mRNA expression and increased *Bax* and *caspase-3* gene expressions in colorectal cancer cells. These results suggested that betulinic acid shows its anti-proliferative activity on colorectal cancer cells by regulating apoptosis related gene expressions and inducing apoptosis.

CONCLUSION

In conclusion, these results demonstrated that betulinic acid may be inhibits colorectal cancer cell proliferation via regulating mRNA expressions.BA may be important and attractive molecules for anti-tumoral therapy for colorectal cancer. These results will shed light on further detailed in vitro and in vivo studies.

ACKNOWLEDGEMENTS

None.

CONFLICTS OF INTERESTS

There is no conflict of interest.

REFERENCES

1- Siegel R, Miller KD., MPH1; Jemal A.” Cancer Statistics, 2020” CA Cancer J Clin 2020;70:7-30.
2- Kuşakçıoğlu Ö. Kolorektal Kanser Hastalıkları. Ġstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2003:1- 27. 3.
3- Gönen Ö. Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi, Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery 2004;9: 57-65
4- Colussi D et al. “Molecular Pathways Involved in Colorectal Cancer: Implications for Disease Behavior and Prevention” Int. J. Mol. Sci.2013, 14, 16365-16385
5- Rebecca SY Wong. “Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment”. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research 2011 30:87.
6- Zhang X, Hu J, Chen Y. Betulinic acid and the pharmacological effects of tumor suppression (Review). Mol Med Rep. 2016 Nov;14(5):4489-4495
7- Tariq K, Ghias K. Colorectal cancer carcinogenesis: a review of mechanisms. Cancer Biol Med. 2016 Mar;13(1):120-35
8- Tournigand, C. et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. Journal of clinical oncology 2012: 30, 3353–3360
9- Koosha S, Mohamed Z, Sinniah A, Alshawsh MA. Investigation into the Molecular Mechanisms underlying the Anti-proliferative and Anti-tumorigenesis activities of Diosmetin against HCT-116 Human Colorectal Cancer. Sci Rep. 2019: 26;9(1):5148.
10- Focaccetti, C. et al. Effects of 5-fluorouracil on morphology, cell cycle, proliferation, apoptosis, autophagy and ROS production in endothelial cells and cardiomyocytes. PloS one10, e0115686 (2015)
11- Zhang L, Song R, Gu D, Zhang X, Yu B, Liu B, Xie J. The role of GLI1 for 5-Fu resistance in colorectal cancer. Cell Biosci. 2017 Apr 13;7:17.
12- Koosha, S., Alshawsh, M. A., Looi, C. Y., Seyedan, A. & Mohamed, Z. An association map on the effect of flavonoids on the signaling pathways in colorectal cancer. International journal of medical sciences 2016:13, 374.
13- Fulda S. Betulinic Acid for cancer treatment and prevention. Int J Mol Sci. 2008;9(6):1096-1107.

Presentation ID / Sunum No= 273

Oral Presentation / Sözlü Sunum

COVID-19 Pandemi Sürecinde Uzaktan Anatomi Eğitiminin Öğrenci Başarısına Etkisi

The Impact of Remote Teaching of Anatomy During COVID-19 Pandemic

Ali Zeybek, Mazhar Özkan, Meltem Alpay
**Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı*

Özet

Amaç

Coronavirüs salgınının (COVID-19) Dünya Sağlık Örgütü tarafından "pandemi" olarak belirlenmesi sonucunda, Türkiye'de 23 Mart 2020'de yüz yüze eğitime ara verilerek "uzaktan eğitim" yöntemi ile devam edilmiştir. Diğer eğitim alanlarından farklı olarak, tıp ve sağlık eğitiminin pratik uygulamaları öğrencinin ilgili beceriyi kazanmasında çok önemlidir. Özellikle anatomi eğitiminde üç boyutlu yapıların anlaşılmasının uzaktan eğitim ile sağlanmasında kaygılar oluşmuştur. Kazanımların değerlendirilmesinde kullanılan sınavların, uzaktan çevrimiçi gerçekleştirilmesi bu kaygıları azaltmıştır.

Materyal ve Metod

Çalışmamızda pandemi sürecinde yapılan "İnsan Anatomisi" eğitimindeki öğrenci başarısı geçmiş yıllar ile kıyaslanarak uzaktan eğitimin etkisi incelenmiştir. Çalışmamızda, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi 1. ve 2.sınıf öğrencilerinin pandemi nedeniyle uzaktan eğitimi yapılan ilgili kurullarındaki ders başarılarının önceki iki yıla göre değişimi Kruskal-Wallis testi testi kullanılarak karşılaştırılmıştır.

Bulgular

Yapılan istatiksel analizler sonucunda 1. ve 2.sınıf öğrencilerinin gerek teorik gerekse pratik sınavlardaki başarısı 2019-2020 Eğitim-Öğretim döneminde geçtiğimiz iki yıla (2017-2018, 2018-2019) oranla anlamlı artış gösterdiği görülmüştür ($p<0.001$). Bununla beraber 1.sınıf öğrencilerinin ilk ders kurulunda 2.sınıflara kıyasla daha az başarı gösterdikleri (Dönem 1, 77.10 ± 1.0, $n=188$; Dönem 2, 85.45 ± 1.3, $n=143$, $p<0.001$), ikinci ders kurulunda ise başarı yüzdelerinin artarak aradaki anlamlı farkın ortadan kalktığı gözlenmiştir (Dönem 1, 84.01 ± 1.2, $n=188$, $p=0.42$).

Tartışma ve Sonuç

Anatomi eğitimi tıp eğitiminin temeli olup klinik becerilerin geliştirilmesine özellikle de cerrahi uygulamalarda önemli rol oynar. Ayrıca öğrencilerin ekip çalışması, çevresiyle uyum becerileri, öz farkındalık gibi mesleki yeterlilikleri kazanmasını, tıp etiği üzerinde düşünme ve uygulama fırsatları sağlar. Uzaktan eğitim sürecinde teorik bilgi ve laboratuvar uygulamalarında hedeflenen "anatomik yapıların tanınması" kazanımları klasik yöntemlere kıyasla daha iyi öğrenilse de ikincil kazanımların elde edilmesi ya da ölçülmesi mümkün olmamaktadır. Fakültemizde uygulanan asenkron eğitim modelinin, öğrencinin teorik ve pratik derslere hazırlanmasında öğreticiyi istediği kadar dinleyip izleyerek konuların daha iyi kavramasını sağladığı görülmektedir. Öğrenci başarısında gözlenen istatiksel artışta, bu durumun yanısıra ölçme-değerlendirmedeki sorunların da payı olabilir. Sonraki incelemelerimizde sınav güvenliğinin geliştirilerek başarının yeniden değerlendirilmesi öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, pandemi, Anatomi, uzaktan eğitim, ders başarısı

Abstract

Aim

After the determination as a pandemic of the coronavirus outbreak (COVID-19) by the World Health Organization, the face to face training was terminated in Turkey on March 23, 2020 and "distance learning" process was continued with. Unlike other fields of education, practical applications of medical and health education are very important for the student to acquire the relevant skill. Especially in anatomy education, there have been concerns about the understanding of three-dimensional structures with distance education. Conducting exams used to evaluate the gains remotely online has reduced these concerns.

Material and Methods

In our study, the effect of distance education was examined by comparing the success of students in "Human Anatomy" education during the pandemic period with the previous years.In our study, the variation of the course success of Tekirdağ Namık Kemal University Faculty of Medicine 1st and 2nd grade students in the relevant boards where distance education was given due to the pandemic compared to the previous two years was compared using the Kruskal-Wallis test.

Results

As a result of the statistical analysis made, it was seen that the success of 1st and 2nd grade students in both theoretical and practical exams increased significantly in the 2019-2020 academic year compared to the previous two years (2017-2018, 2018-2019) ($p < 0.001$). On the other hand, 1st grade students showed less success in the first course compared to the 2nd grade (Term 1, 77.10 ± 1.0, $n = 188$; Term 2, 85.45 ± 1.3, $n = 143$, $p < 0.001$). In the second course, it was observed that the percentage of success increased and the significant difference between them disappeared (Term 1, 84.01 ± 1.2, $n = 188$, $p = 0.42$).

Discussion and Conclusion

Anatomy education is the basis of medical education and plays an important role in the development of clinical skills, especially in surgical practice. It also provides opportunities for students to acquire professional competencies such as teamwork, adaptation skills, self-awareness, and to reflect on and practice medical ethics. Although the achievements of "recognition of anatomical structures" aimed at theoretical knowledge and laboratory applications in the distance education process are learned better than classical methods, it is not possible to obtain or measure secondary gains. It is seen that the asynchronous education model applied in our faculty provides a better understanding of the subjects by listening and watching the instructor as much as they want while preparing for the theoretical and practical e. In addition to this situation, problems in measurement and evaluation may also have a share in the statistical increase observed in student achievement. In our next examinations, it is foreseen to improve exam security and re-evaluate success.

Key words: COVID 19, Pandemic, Anatomy, remote teaching, lesson success

Giriş

Çin'in Hubei eyaletinin merkezi olan Vuhan şehrinde 2019 yılının Aralık ayı başında birçok hastada, tedavi ve aşılara cevap vermeyen şiddetli akut solunum yolu sendromuna (SARS) sebep olan yeni bir coronavirüs (SARS-CoV-2 ya da COVID-19) tespit edilmiştir [1-3]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 31 Aralık 2019'da bilgilendirilmesini takiben, hastalığın Dünya geneline hızla yayılması sonucunda, 11 Mart 2020'de pandemi ilan edilmiştir [1, 4, 5]. Günümüz itibariyle yüzde otuzu aktif olan yaklaşık otuz milyon vakanın bulunduğu salgın nedeniyle dokuz yüz altmış bini aşkın kişi vefat etmiştir. Ülkemizde Mart 2020'de gözlenen ilk vakadan bu yana üç yüz binin üzerinde kişi enfekte olmuş ve yedi bin beş yüzün üzerinde insan ise vefat etmiştir [6]. Virüsün temel bulaş yolunun hasta bireylerin öksürük ve hapşırması gibi solunum yollarını terk eden basınçlı hava içerisindeki su damlacıkları olduğu tespit edilmiş, bu nedenle tedbir amaçlı maske takılması, mesafeli olunması ve kişisel hijyene önem verilmesi tavsiye edilmiştir[7]. Bununla beraber yapılan çalışmalar sonucu virüsün iyi havalandırılmayan kapalı ortamlarda uzun süre boyunca havada asılı kalabildiği ve çeşitli yüzeylerde uzun süre bulaşıcı özelliğini koruduğu görülmüştür. Bu nedenlerle çok sayıda kişinin bir arada bulunduğu kamu alanlarını ve işyerleri tüm Dünya'da çeşitli süreliğine geçici olarak kapatılmıştır.

Ülkemizde ise Yüksek Öğretim Kurumu'nun (YÖK) aldığı karar ile üniversiteler öncelikle iki haftalığına geçici olarak kapatılmıştır. 19 Mart 2020 tarihinde aldığı karar ile 2019-2020 Eğitim-Öğretim Yılı Bahar Dönemi derslerinin 30 Mart 2020 tarihi itibari ile üniversitelerin altyapısının imkân verdiği düzeyde "uzaktan eğitim" ile gerçekleştirilmesi istenmiştir [8]. Fakültemizde ise uzaktan eğitim, Tıp Eğitimi Akreditasyonu çerçevesinde kullanımına başladığı Kurumsal Eğitim Yönetim ve Planlama Sistemi (KEYPS) isimli web uygulaması üzerinden gerçekleştirilmiştir. Eğitim yaklaşık on hafta boyunca öğretim üyeleri tarafından Microsoft PowerPoint kullanılarak hazırlanan ders videolarının sisteme yüklenmesi ve öğrenciler tarafından indirilerek asenkron olarak istedikleri zaman ve gereksinim duydukları kadar izlemesi ile gerçekleşmiştir. Derslerin sona ermesinin ardından değerlendirme için, yine KEYPS üzerinden her bir kurul için ayrı ayrı ve yılsonu sınavı (final sınavı) şeklinde çevrimiçi sınavlar uygulanmıştır. Daha önceki yıllarda olduğu gibi ders kurulu sınavlarında pratik sınav mahiyetinde işaretli yapıların bulunduğu görsel sorulara yer verilmiş ve Anatomi pratik notu olarak değerlendirilmeye alınmıştır.

Çalışmamızda irdelediğimiz Anatomi eğitimi, Tıp eğitimin temellerinden biri olup anlaşılmasında görsel materyallerin (spesimenler ve maketler) yanısıra kadavra diseksiyonu ve incelemesinin yer aldığı oldukça zorlayıcı bir alandır. Her ne kadar teknolojinin gelişmesiyle çalışma materyalleri dijital ortamda üç boyutlu kullanılabilir olsa da öğrenmede bireyin farklı duyu organlarının kullanımına bağlı deneyimlerin sağlanması mümkün olmamıştır[9].

Uzaktan eğitim, öğreticinin bilgiyi ya da bilgiye ulaşma yollarını sınıf dışı ortamdan öğrenciye ulaştırdığı uzaktan öğretim ve öğrencinin bulunduğu ortamda eş zamanlı ya da farklı zamanlarda kendisini kontrol ederek öğrenmeyi gerçekleştirdiği uzaktan öğrenim kavramlarının bir arada bulunduğu bir eğitim çeşididir [10]. Son yıllarda yaygınlaşarak örgün eğitim programlarının içine entegre olmuşken, COVID-19 pandemisi nedeniyle Dünya'nın birçok ülkesindeki tüm eğitim programlarında zorunlu hale gelmiştir[11].

Bu çalışmada yüz yüze eğitimin gerçekleştirildiği daha önceki yıllar ve uzaktan eğitimin yapıldığı pandemi döneminde öğrencilerin yapılan sınavlardaki başarıları incelenerek, öğrenci başarısına etki eden faktörler irdelenmiştir.

Gereç ve Yöntem

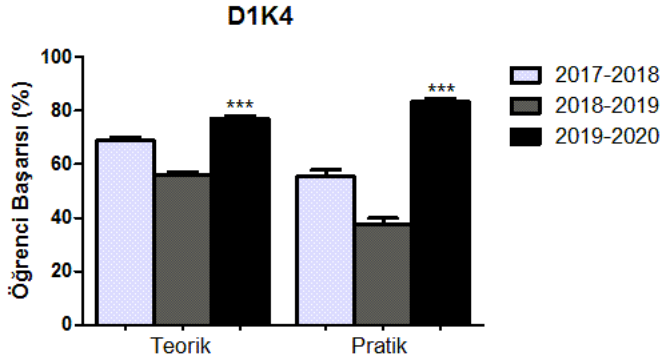
Çalışmamızda, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi 1. (Dönem 1) ve 2.sınıf (Dönem 2) öğrencilerinin (123 ile 188 arasında değişen sayıda) pandemi nedeniyle uzaktan eğitimi yapılan (2019-2020 Eğitim-Öğretim Yılı) ilgili kurullarındaki (Dönem 1, 4.Kurul-İskelet Sistemi ve 5.Kurul-Hareket Sistemi; Dönem 2, 5.Kurul-Nöroanatomi) ders başarılarının, teorik ve pratik sınavlar aracılığıyla önceki iki yıla (2017-2018 ve 2018-2019 Eğitim-Öğretim yılları) göre değişimi GraphPad Prism Windows versiyonu 5.0 (San Diego, ABD) Kruskal-Wallis testi ve Dunn's post-hoc testleri kullanılarak karşılaştırılmıştır. Ayrıca kadın ve erkek öğrenciler arasında yapılan karşılaştırmalar için aynı yazılım kullanılarak iki kuyruklu Mann-Whitney testi kullanılmış ve tüm sonuçlar grafikler haline getirilmiştir. Ayrıca pandemi dönemi 1.sınıf öğrencilerinin iki farklı kurul sınavı sonuçlarındaki başarıları paired-t-test ile karşılaştırılmıştır. Sonuçlar ortalama±standart hata ortalaması şeklinde verilmiştir. Testlerin güvenilirlik aralığı %95 olup, anlamlılıkları *, $p<0.05$; **, $p<0.01$ ve ***,$p<0.005$ şeklinde ifade edilmiştir.

Bulgular

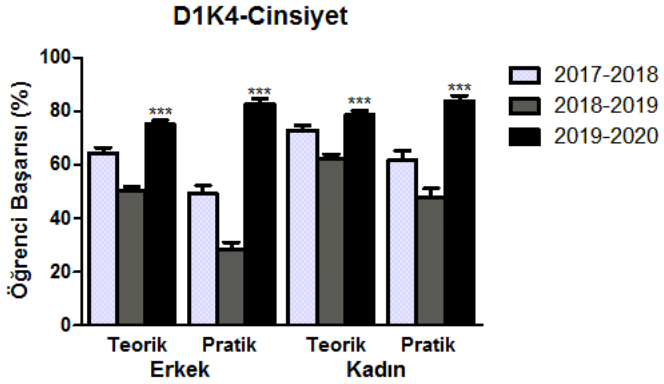
Dönem 1

1.sınıf öğrencilerinin ilk Anatomi dersleri her yıl Mart ayında başlayan İskelet Sistemi isimli 4.ders kurulunda verilir. Bu kurul içerisinde Anatomi ile ilgili temel kavramlar, terminoloji, üst ve alt ekstremite kemikleri anatomisi dersleri mevcuttur. Pandemi nedeniyle yüz yüze yapılan birkaç teorik dersin ardından 16 Mart 2020 tarihi itibariyle ara verilmiş, 30 Mart 2020 tarihinden itibaren ise asenkron uzaktan eğitime geçilmiştir. Geçmiş yıllardan farklı olarak takvimdeki aksamalar nedeniyle ders kurulları sınavları, kurullardan hemen sonra yapılmak yerine, yılsonunda gerçekleştirilmiştir.

2019-2020 Eğitim-Öğretim yılında 1.sınıfta eğitim gören 188 öğrencinin 4. ders kurulundaki Anatomi teorik ve pratik sorularındaki başarısı (teorik %77.1±1; pratik %83.2±1.5), 2017-2018'de eğitim almış 123 öğrenciden (teorik, %68.8±1.4; pratik, %55.5±2.4) ve 2018-2019 döneminde eğitim almış 143 öğrenciden (teorik, %55.8±1.4; pratik, %37.6±2.3) anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (Şekil 1, $p<0.001$). Bu farklılığın hem kadın hem de erkek öğrencilerde benzer şekilde olduğu gözlenmiştir (Şekil 2, $p<0.001$).

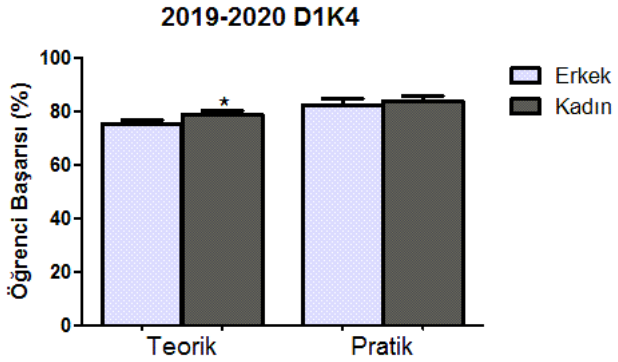


Şekil 1 Dönem 1 Kurul 4'e ait son üç yıl öğrenci başarılarının karşılaştırılması



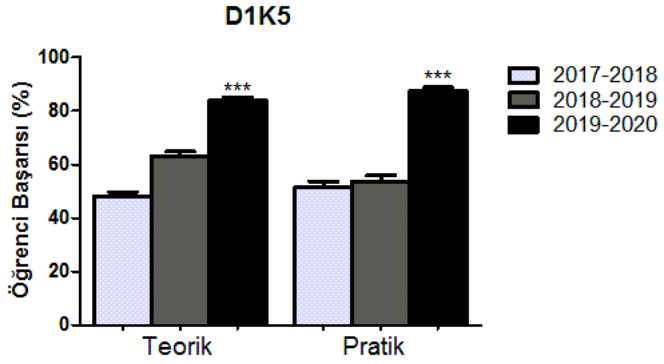
Şekil 2 Dönem 1 Kurul 4 sınav başarılarının cinsiyetlere göre yıllar içindeki değişimi

2019-2020 Eğitim-Öğretim Yılı 4. ders kurulu içerisinde cinsiyete göre başarı değişimleri incelendiğinde teorik sınavda kadın öğrencilerin (%78.7±1.5) erkeklere göre (%75.3±1.3) istatiksel olarak anlamlı derecede başarılı oldukları görülmüştür (Şekil 3, p=0.012). Pratik sınav sorularını yanıtlamada ise bu anlamlılık gözlenmemiştir (Şekil 3, p=0.75).



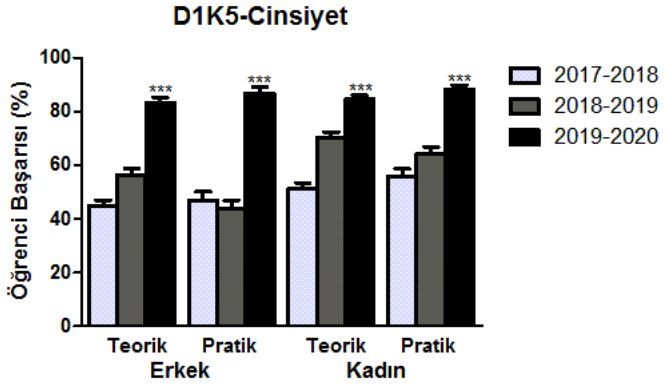
Şekil 3 Pandemi döneminde 1.sınıf ilk kurul Anatomi eğitiminde öğrenci başarıları ve cinsiyet ilişkisi

5. ders kurulu olan Hareket Sistemi Anatomisinin içeriğinde columna vertebralis, costa ve sternum ile kafa kemikleri dersleri yer almaktadır. Bu ders kurulunda da pandemi sürecinde uzaktan eğitim alan öğrencilerin (teorik, %84±1.2; pratik, %87.6±1.3) başarısının geçmiş yıllara göre (2017-2018, teorik, %48.2±1.5; pratik, %51.7±2; 2018-2019, teorik, %63.1±1.7; pratik, %53.8±2.1) daha fazla olduğu saptanmıştır (Şekil 4, p<0.001).



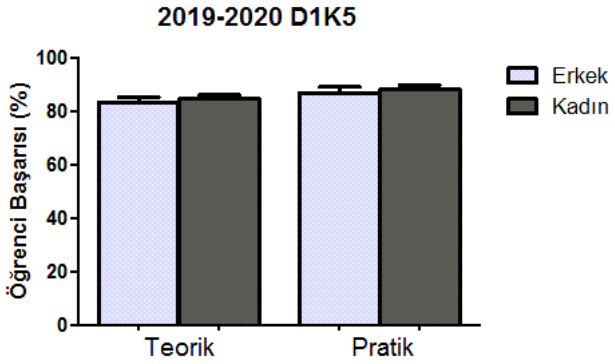
Şekil 4 Dönem 1 Kurul 5'e ait son üç yıl öğrenci başarıları

Yıllara göre gerek teorik gerekse pratik sınavlarda gözlenen başarı yüzdelerindeki artış her iki cinsiyet için benzer bir seviyede gerçekleşmiştir (Şekil 5, $p<0.001$).



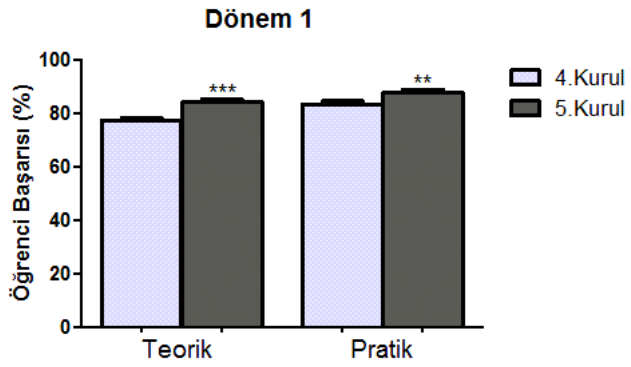
Şekil 5 Dönem 1 Kurul 5'e ait son üç yıla ait sınav başarıların cinsiyetler açısından değerlendirilmesi

Pandemi sürecinde gözlenen başarı artışının cinsiyetler arası bir farklılık göstermediği, erkek ve kadın öğrencilerin birbirlerine yakın seviyelerde notlar aldığı gözlenmiştir (Şekil 6).



Şekil 6 Dönem 1 öğrencilerinin pandemi döneminde cinsiyet farkı olmaksızın ders başarısı yüksektir.

Pandemi döneminde uzaktan Anatomi eğitimi alan 1.sınıf öğrencileri ilk kurula kıyasla ikinci kurullarında daha başarılı olmuşlardır (Paired-t test, teorik, $p<0.001$; pratik, $p=0.004$)

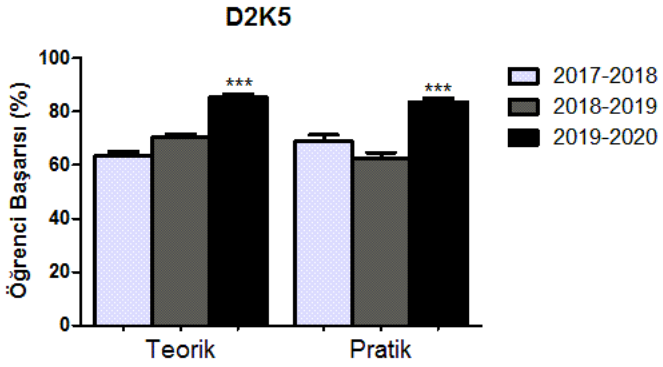


Şekil 7 Dönem 1 Kurul 4 ve Kurul 5 sınav sonuçlarının karşılaştırılması

Dönem 2

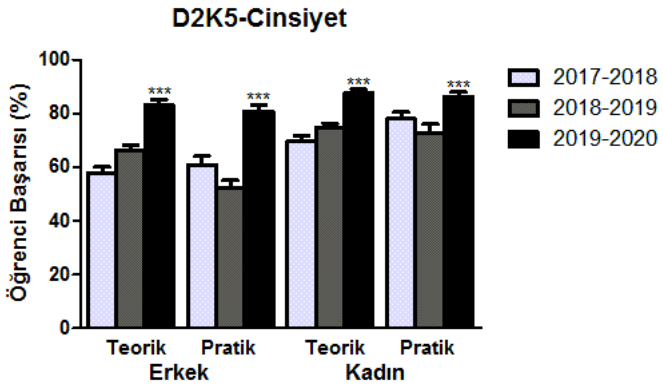
Tıp Fakültesi 2.sınıf öğrencileri Pandemi öncesinde 6 farklı kurulda Anatomi eğitimi almış, salgın nedeniyle eğitime ara verildiğinde ise son kurullarına ait derslerine başlamışlardı. Bu öğrencilerin yeni sisteme adaptasyonları hakkında ciddi endişeler duyulmuştur. Buna rağmen 5.ders kurulu sınavında öğrencilerin başarısının oldukça yüksek olduğu görüldü.

İstatiksel karşılaştırma sonrasında, 2.sınıf öğrencilerinin 5.kurul ders başarıları (teorik, %85.5±1.3; pratik, 83.7±1.5) geçtiğimiz iki yıla oranla son derece yüksek çıkmıştır (2017-2018, teorik, %63.5±1.6; pratik, %69.1±2.2; 2018-2019, teorik, %70.4±1.3; pratik, %62.5±2.2, Şekil 8)



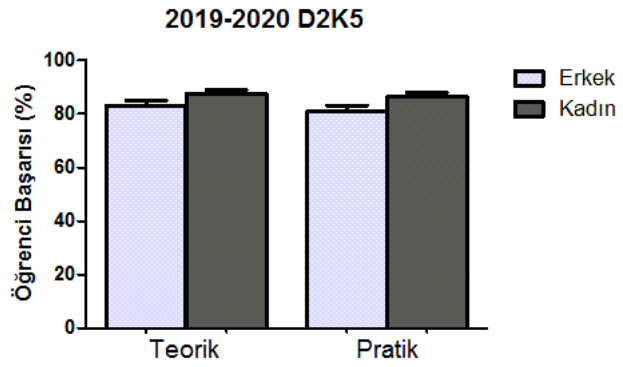
Şekil 8 Dönem 2 Kurul 5'e ait son üç yıl öğrenci başarıları

Uzaktan eğitim sürecindeki teorik ve pratik soruların doğru yanıtlanmasındaki bu artışın her iki cinsiyette de benzer şekilde olduğu gözlenmiştir (Şekil 9, $p<0.001$).



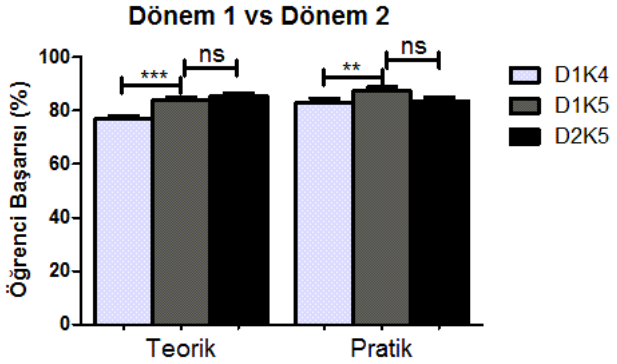
Şekil 9 Dönem 2 öğrencilerinin üç yıllık ders başarı durumlarında cinsiyetin rolü

Önceki yıllarda yüz yüze eğitimde gerek teorik gerek pratik sınavlarda daha başarısız olan erkek öğrencilerin (Şekil 9) uzaktan eğitim sürecinde kadın öğrencileri yakaladıkları ve aradaki anlamlı farkı ortadan kaldırdıkları (teorik, $p=0.124$; pratik, $p=0.093$) görülmüştür (Şekil 10).



Şekil 10 Dönem 2 öğrencilerinin pandemi döneminde cinsiyet farkı olmaksızın ders başarısı yüksektir.

Tıp fakültesi 1.sınıf öğrencilerinin ilk kez Anatomi dersi ile karşılaştıkları 4.kurula ait sorulardaki başarıları, sonraki kurulda artış göstermiştir. 2.sınıf öğrencilerinin ise daha önce yüz yüze aldıkları Anatomi eğitimi nedeniyle başarılarının yüksek olduğu gözlenmiştir. Başarılarının teorik sorularda daha fazla olduğu gözlenmiştir.



Şekil 11 Dönem 1 ve Dönem 2 öğrencilerinin ders başarılarının karşılaştırılması

Tartışma

Anatomi eğitimi, teorik bilgiyle birlikte, maket ve spesimen incelemesi ve kadavra diseksiyonu ile birçok farklı duyu kullanılarak insan bedeninin öğrenilmesini sağlayan tıp eğitimin temel taşlarından biridir [12-14]. Tıp eğitiminin sonraki dönemlerinde klinik becerilerin kazanılmasında kolaylık sağlamasının yanı sıra öğrencilerin ekip çalışması, çevresiyle uyum becerileri, öz farkındalık gibi mesleki yeterlilikleri kazanmasını, tıp etiği üzerinde düşünme ve uygulama fırsatı doğurur [15, 16].

Meta analizler ve çeşitli çalışmalardan elde edilen sonuçlar çevrimiçi eğitimin yüz yüze eğitimden daha iyi ve verimli olduğunu göstermiştir [17-19]. Çalışmamız öğrencilerin sınav başarısı açısından uzaktan eğitimin daha etkili olduğunu göstermiştir.

Uzaktan eğitimde, laboratuvar ve uygulama eğitimlerinin öğretilmesi teorik derslere kıyasla daha zor olduğu belirtilmiştir [20]. Hâlbuki yaptığımız analizlerde öğrencilerin pratik sınav sorularını yanıtlama oranlarının yüz yüze eğitim verilen dönemlere kıyasla daha fazla olduğu görülmüştür.

Uzaktan eğitimde öğrenmenin, cinsiyetler ve yaş grupları arasında farklılık gösterebileceği, özellikle yaşı daha fazla olan kadın öğrencilerin diğerlerine kıyasla zorlandığı bildirilmiştir[21]. Yaptığımız analizlerde cinsiyetler arası anlamlı bir fark görülmemiş olup, yüz yüze eğitimde daha az başarıya sahip olan erkek öğrencilerin uzaktan eğitimde daha yüksek başarı göstererek kadın öğrenciler ile arasındaki anlamlı farkı giderdiği gözlenmiştir. Bu durumun literatürle uyumlu olduğu görülebilir.

Sonuç

Uzaktan eğitim son yıllarda hızla yaygınlaşmakla birlikte, 2020 yılının başında ortaya çıkan COVID-19 salgını nedeniyle tüm Dünya'da bir gereklilik halini almıştır. Özellikle sosyal medya ve internet kullanıcısı

olan günümüz gençleri bu durumu kendi avantajlarına çevirmiş ve sınav başarılarını arttırmışlardır. Bu artışın sebebi olarak uzaktan eğitimle gelen ortam ve yöntem değişikliğinin olumlu etkisi olduğu düşünüldü. Ancak sınav güvenliğinin tam olarak yeterince sağlanamamasının olumsuz etkisinin de payı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Sonuç olarak, devam eden pandemi sürecinin bundan sonraki kısmında, farklı uzaktan eğitim yöntemlerinin uygulanması ve sınav güvenliği ile ilgili teknik önlemlerin daha yeterli alınabilmesi ile doğruya daha yakın değerlendirme yapılabilmesi ile uzaktan eğitimin başarıya etkisinin araştırılmasına devam edilmelidir.

Kaynaklar

1. Chan JF-W, Kok K-H, Zhu Z, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerging microbes & infections*. 2020;9(1):221-236.

2. Peiris J, Lai S, Poon L, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *The Lancet*. 2003;361(9366):1319-1325.

3. Yeung M-L, Yao Y, Jia L, et al. MERS coronavirus induces apoptosis in kidney and lung by upregulating Smad7 and FGF2. *Nature microbiology*. 2016;1(3):1-8.

4. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*. 2020;395(10223):497-506.

5. Franchi T. The Impact of the Covid-19 Pandemic on Current Anatomy Education and Future Careers: A Student's Perspective. *Anatomical Sciences Education*. 2020;13(3):312-315.

6. Worldometers. Coronavirus. Accessed 21.09.2020, https://www.worldometers.info/coronavirus/

7. Bakanlığı TCS. COVID-19 Nedir? Accessed 22.09.2020, https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66300/covid-19-nedir-.html

8. Yükseköğretim Kurulu Y. COVID-19 Yükseköğretim Yol Haritası. Accessed 22.09.2020, https://covid19.yok.gov.tr/Documents/AnaSayfa/covid-19-yuksekogretim-yol-haritasi.pdf

9. Swinnerton BJ, Morris NP, Hotchkiss S, Pickering JD. The integration of an anatomy massive open online course (MOOC) into a medical anatomy curriculum. *Anatomical Sciences Education*. 2017;10(1):53-67. doi:10.1002/ase.1625

10. Kaya Z. *Uzaktan Eğitim*. Pegem A Yayıncılık; 2002.

11. Ahmed H, Allaf M, Elghazaly H. COVID-19 and medical education. *The Lancet Infectious Diseases*. doi:10.1016/S1473-3099(20)30226-7

12. Turney BW. Anatomy in a modern medical curriculum. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England*. 2007;89(2):104-107.

13. Drake RL, McBride JM, Lachman N, Pawlina W. Medical education in the anatomical sciences: The winds of change continue to blow. *Anatomical sciences education*. 2009;2(6):253-259.

14. Kurt E, Yurdakul SE, Ataç A. An overview of the technologies used for anatomy education in terms of medical history. *Procedia-Social and Behavioral Sciences*. 2013;103:109-115.

15. McDaniel KG, Brown T, Radford CC, et al. Anatomy as a Model Environment for Acquiring Professional Competencies in Medicine: Experiences at Harvard Medical School. *Anatomical Sciences Education*. 2020;

16. Ghosh SK. Cadaveric dissection as an educational tool for anatomical sciences in the 21st century. *Anatomical sciences education*. 2017;10(3):286-299.

17. Glazier RA, Hamann K, Pollock PH, Wilson BM. Age, Gender, and Student Success: Mixing Face-to-Face and Online Courses in Political Science. *Journal of Political Science Education*. 2020/04/02 2020;16(2):142-157. doi:10.1080/15512169.2018.1515636

18. Means B, Toyama Y, Murphy R, Bakia M, Jones K. Evaluation of evidence-based practices in online learning: A meta-analysis and review of online learning studies. 2009;

19. Ni AY. Comparing the effectiveness of classroom and online learning: Teaching research methods. *Journal of Public Affairs Education*. 2013;19(2):199-215.

20. Hampton C. Teaching practical skills. *Perspectives on distance education: Skills development through distance education*. 2002:83-91.

21. Alghamdi A, Karpinski AC, Lepp A, Barkley J. Online and face-to-face classroom multitasking and academic performance: Moderated mediation with self-efficacy for self-regulated learning and gender. *Computers in Human Behavior*. 2020/01/01/ 2020;102:214-222. doi:https://doi.org/10.1016/j.chb.2019.08.018

Presentation ID / Sunum No= 307

Oral Presentation / Sözlü Sunum

1,25-Dihidroksi Vitamin D_3'ün Kronik Etanol Uygulanan Sıçanlarda Karaciğerde Antioksidan Sistem, İnflamasyon ve Stellat Hücre Aktivasyonu Üzerine Etkisi

The Effect of 1,25-dihydroxy vitamin D_3 on Antioxidant System, Inflammation and Stellate Cell Activation in the Liver of Chronic Ethanol-treated Rats

İlknur Bingül
Öğretim Görevlisi, PhD.
Öğr. Gör. Dr., İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,
E-mail:ilknur.bingul@istanbul.edu.tr

ÖZET

Giriş ve Amaç: Vitamin D_3 ($VitD_3$) ve onun aktif şekli olan 1,25-dihidroksi vitamin D_3 [$1,25(OH)_2VitD_3$] temel görevi olan kalsiyum homeostazını sürdürmesinin yanısıra birçok fizyolojik fonksiyona sahiptir. Vit D_3'ün birçok genin ifadesini düzenlediği, immün yanıt, hücre çoğalması ve farklılaşmasında, oksidatif stres, protein glikasyonu, inflamasyon ve apoptozu etkilediği bildirilmektedir. Alkolik karaciğer hastalığı (ALD) karaciğer disfonksiyonunun en yaygın nedenlerinden biridir. Steatoz, reaktif oksijen türleri oluşumunda artış, toksik asetaldehit birikimi ve mitokondri hasarı gibi faktörler ALD patojenezinde rol oynamaktadır. Çalışmamızda 1,25 (OH)2$VitD_3$'ün kronik etanol uygulanan sıçanlarda antioksidan sistem, inflamasyon ve stellat hücre aktivasyonu üzerine etkisi araştırılmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmamızda erkek Wistar sıçanlar (140-160 g) kullanıldı. Normal ticari yem ile beslenen sıçanlara içme suyunda giderek artan konsantrasyonlarda EtOH (%5-20; v/v) 8 hafta süre ile uygulandı. 1,25 $(OH)_2D_3$ (5µg/kg) ise haftada 2 kez periton içi yolla injekte edildi. Sıçanların karaciğer dokusunda vitamin D uygulamasının antioksidan sistem üzerine etkisi Nrf2 (nükleer faktör eritroid 2-ilişkili faktör) transkripsiyon faktörü ile superoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve katalaz (KAT)'ın mRNA ekspresyonları, bu enzimlerin aktiviteleri ve glutatyon (GSH) düzeyleri ölçülerek incelendi. İnflamasyon karaciğer tümor nekroz faktör-alfa (TNF-α) düzeyleri ve miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesi ölçümleri ile, stellat hücre aktivasyonu ise matriks metalloproteinaz doku inhibitörleri (TIMP-1, TIMP-2) ve matriks metalloproteinaz-2 (MMP-2)'nin mRNA ekspresyonları ve hidroksiprolin düzeyleri ile belirlendi.

Bulgular: $1,25(OH)_2VitD_3$ kronik EtOH uygulanan sıçanlarda Nrf2 ve KAT'ın mRNA ekspresyonlarındaki azalmayı etkilemedi, ancak SOD ve GSH-Px'ın mRNA ekspresyonlarını ve aktivitelerini arttırdı. ETOH grubunda artan TNF-α düzeylerini ve MPO aktivitesini azalttı. Ayrıca TIMP1 ve TIMP2 ve MMP2 ekspresyonlarındaki ve Hyp düzeylerindeki artışın azaldığı saptandı.

Sonuç: Sonuçlarımız 1,25 $(OH)_2Vit\ D_3$'in bilinen direkt antioksidan etkinliğinin dışında, indirekt olarak karaciğerde antioksidan genlerin ekspresyonunu arttırarak da etki ettiğini, ayrıca antiinflamatuvar ve antifibrotik bir ajan olarak etkili olabileceğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Alkolik karaciğer hastalığı, Vitamin D_3, Antioksidan, İnflamasyon, Stellat hücre aktivasyonu

ABSTRACT

Background and Aim: Vitamin D_3 ($VitD_3$) and its active form 1,25-dihydroxy vitamin D_3 [1,25 $(OH)_2VitD_3$] have many physiological functions in addition to maintaining calcium homeostasis, which is its

main function. $VitD_3$ may regulates several genes, influence immune response, cell proliferation and differentiation, oxidative stress, protein glycation, inflammation and apoptosis. Alcoholic liver disease (ALD) is one of the most common causes of liver dysfunction. Several factors such as steatosis, increases in production of reactive oxygen species (ROS), accumulation of toxic acetaldehyde (AA) and mitochondrial damage play a role in the pathogenesis of ALD. In our study, the effect of $1,25(OH)_2VitD_3$ on antioxidant system, inflammation and stellate cell activation in chronic ethanol-treated rats was investigated.

Materials and Methods: Male Wistar rats (140-160g) were treated with EtOH (5-20%; v/v) in drinking water in increasing concentrations for 8 weeks. $1,25\ (OH)_2D_3$ (5µg/kg) was injected to rats intraperitoneally twice a week. Effect of vitamin D on the antioxidant system in liver tissue of rats was evaluated by the determinations of mRNA expressions of Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px) and catalase (KAT), activities of these enzymes and glutathione (GSH) levels. Inflammation was evaluated by determinations of liver tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) level and myeloperoxidase (MPO) activity. Stellate cell activation was examined by the determinations of mRNA expressions of matrix metalloproteinase tissue inhibitors (TIMP-1, TIMP-2) and matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), and hydroxyproline (Hyp) levels.

Results: $1,25\ (OH)_2VitD_3$ did not affect the decreases in mRNA expressions of Nrf2 and KAT in EtOH-treated rats, but it increased mRNA expressions and activities of SOD and GSH-Px. Significant increases in TNF-α levels and MPO activity in the ETOH group were decreased by $1,25\ (OH)_2VitD_3$ treatment. In addition, increases in TIMP1 and TIMP2 and MMP2 expressions and Hyp levels were decreased.

Conclusion: Our results indicate that $1,25\ (OH)_2D_3$ exerts an indirect effect by increasing the expression of antioxidant genes in the liver in addition to its known direct antioxidant activity. It may also be effective as an anti-inflammatory and antifibrotic agent.

Keywords: Alcoholic liver disease, Vitamin D_3, Antioxidant, Inflammation, Stellate cell activation

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Vitamin D (VitD)'nin iki ana şekli bulunmaktadır. Bunlar $VitD_2$ (ergokalsiferol) and $VitD_3$ (kolekalsiferol)'dür. $VitD_2$ diyetle sağlanır, $VitD_3$ ise cildde ultraviyole ışık etkisiyle 7-dehidrokolesterolden sentez edilir. Her iki kaynakla sağlanan Vit D hidroksilasyon reaksiyonları ile önce karaciğerde 25-hidroksi vitamin D [25(OH)VitD]'ye, daha sonra böbrekte VitD'nin aktif şekli olan 1,25-dihidroksi vitamin D [$1,25(OH)_2VitD_3$]'ye dönüşür (1).

$1,25(OH)_2D_3$ etkisini nukleusda yer alan Vit D reseptörleri (VDR) aracılığı ile yapar. Temel görevi organizmada kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenlemektir. Ancak bunun dışında birçok fizyolojik görevi bulunmaktadır. Birçok genleri etkileyerek immun fonksiyonlar, hücre çoğalması ve farklılaşması, oksidatif stres, protein glikasyonu , inflamasyon ve apoptozun düzenlenmesinde görev alır. Bu özellikleri nedeniyle yaşlanmada, diabetes mellitus, hipertansiyon, kalp-damar hastalıkları, otoimmun hastalıklar ve kanserin önlenmesinde etkin bir rol oynadığı ileri sürülmektedir (1,2).

$VitD_3$ ve $1,25(OH)_2VitD_3$'ün antioksidan etkiye sahip olduğu, in vitro ortamda liposomal lipit peroksidasyonunu inhibe ettiği ve bu etkisinin kolesterol ve ergosterole yapısal benzerliğinden kaynaklandığı bildirilmiştir (3). Aynı yıllarda sıçanlarda yapılan in vivo bir çalışmada $VitD_3$'ün Vit E'ye benzer ve hatta daha güçlü bir antioksidan etkinliğe sahip olduğu saptanmıştır (4). Bununla birlikte, $VitD_3$ ve aktif şeklinin sadece direkt etkili bir antioksidan olmadığı, nukleusta VDR aktivasyonu ile antioksidan sistemde görevli proteinlerin/enzimlerin gen ekspresyonlarını arttırarak da etkili olduğu ileri sürülmüştür (2,5,6). Gerçekten, son yıllarda farklı deney modellerinde $VitD_3$ ve $1,25(OH)_2VitD_3$'ün antioksidan sistemin düzenlenmesinde etkili Nrf2 (nuclear factor-erythroid-2-related factor 2) transkripsiyon faktörü (7,8) ile superoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve katalaz (KAT) gibi antioksidan enzimlerin protein ve gen ekspresyonları (9,10) ve enzim aktiviteleri (11) üzerine etkisi araştırılmış ve antioksidan sistemin baskılandığı koşullarda Vit D uygulamasının yararlı olabileceği bildirilmiştir (7-11).

VitD3 ve aktif şekli aynı zamanda antiinflamatuvar (11,12) ve antifibrotik etkinliğe (13) sahiptir. $VitD_3$'ün karaciğerde asetaminofen uygulamasına bağlı olarak inflamasyon göstergeleri olan TNF-α (tümor nekroz faktör-alfa) düzeyleri ile NfκB (nuclear factor kappa B) protein ekspresyonunu azalttığı saptanmıştır. (11,12). .Öte yandan, tiyoasetamit uygulaması ile karaciğer fibrozu oluşturulan sıçanlarda

$1,25(OH)_2VitD_3$'ün fibroz oluşumunda etkili gibi bazı protein/enzimlerin protein ve mRNA ekspresyonlarını azalttığı bulunmuştur (13).

Alkolik karaciğer hastalığı (ALD) kronik karaciğer hastalığı nedenlerinden biridir ve günümüzde önemli bir sağlık sorunudur. Lipit metabolizmasında değişimler, reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumunda artış, toksik asetaldehit birikimi, inflamasyon ve mitokondri hasarı ALD'de etkin rol oynar (13,14). Kronik etanol (EtOH) kullanımı karaciğerde steatoz, alkolik steatohepatit (ASH), fibroz ve siroz gibi daha ileri lezyonların oluşumuna neden olur (15). Deneysel çalışmalar kronik EtOH uygulamasının rodentlerde karaciğerde yağlanmaya, lipit ve protein oksidasyon ürünlerinde artışa, antioksidan sistemde baskılanmaya ve sitokin düzeylerinde artışa neden olduğu bildirilmiştir (16-20). Bu çerçevede birçok antioksidanın etkinliği ALD'de araştırılmaktadır (16-20).

ALD'de Vit D'nin etkisini araştıran bir deneysel çalışma bulunmamaktadır. Bu yöndeki çalışmalar ALD'li hastalarda yapılmış olup sonuçlar çelişkilidir (21-23). Bu bilgiler ışığında, çalışmamızda $1,25(OH)_2VitD_3$'ün kronik alkol uygulanan sıçanlarda özellikle antioksidan, antiinflamatuvar ve antifibrotik göstergeler üzerindeki etkisi incelenmek istendi. Bu çerçevede Nrf2 transkripsiyon faktörü ile SOD, GSH-Px ve KAT enzimlerinin mRNA ekspresyonları ve bu enzimlerin aktiviteleri incelendi Ayrıca karaciğerde glutatyon (GSH) düzeyleri ölçüldü. İnflamasyon karaciğer (TNF-α) düzeyleri ve miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesi ölçümleri ile, karaciğerde fibrotik değişimlerde etkili stellat hücre aktivasyonu ise matriks metalloproteinaz doku inhibitörleri (TIMP-1, TIMP-2) ve matriks metalloproteinaz-2 (MMP-2)'nin mRNA ekspresyonları ile araştırıldı ve karaciğerde hidroksiprolin düzeyleri ölçüldü.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Kimyasallar

Etanol (EtOH) ve diğer kimyasal maddeler Sigma Aldrich (Saint Louis, Missouri, ABD) firmasından temin edildi. $1,25(OH)_2D_3$ (Ostriol, 2µg/mL) VEM İLAÇ SAN. A.Ş. (İstanbul, Türkiye) tarafından bağışlandı.

2.2. Deney Hayvanları

Çalışmamızda İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırmaları Enstitüsü'nden sağlanan 140-160 g ağırlığında Wistar soyu erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar 12 saat karanlık ve 12 saat aydınlık olacak şekilde, ısı ve ışık kontrollü olarak paslanmaz çelik kafes içerisinde bakıldı. Tüm işlemler İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu prosedürlerine uygun olarak gerçekleştirildi (Onay tarihi ve numarası: 29.03.2018- 2018/28)

2.3. Deney Grupları

Sıçanlar rastgele seçildi ve 3 gruba ayrıldı: Kontrol grubu (n=6): Sıçanlara 8 hafta boyunca standart ticari yem ve içme suyu verildi. EtOH grubu (n=6): Standart ticari yem ile beslenen sıçanlara içme suyunda giderek artan konsantrasyonlarda EtOH 8 hafta süre ile uygulandı. Bu amaçla, sürenin başlangıcında hayvanların etanole adaptasyonunu sağlamak için ilk hafta %5'lik, ikinci hafta %10'luk ve üçüncü haftadan itibaren deney sürecinin sonuna kadar %20'lik EtOH (v/v; içme suyunda) verildi. EtOH+$1,25(OH)_2D_3$ (n=6): 8 hafta süre ile standart ticari yem ile beslenen sıçanlara içme suyunda EtOH uygulamasıyla birlikte $1,25(OH)_2D_3$ (5µg/kg; haftada 2 kez, periton içi) injeksiyonu yapıldı.

2.4. Kan ve Doku Örneklerinin Hazırlanması

Uygulamaların sonunda tüm hayvanlara ksilazin (15 mg/kg; i.p.; Bioveta, Czech Republic) ve ketamin (35 mg/kg; i.p.; Pfizer, USA) injeksiyonu yapılarak anestezi altında deney sonlandırıldı. Karaciğer dokuları soğutulmuş %0.9 NaCl ile yıkandı ve soğuk PBS (tamponlanmış tuzlu su; 0.01 M, pH: 7.4) ile homogenize edildi. Doku homojenatları 600 xg'de 10 dakika santrifüj edilerek parçalanmamış doku örnekleri ve nükleer fraksiyon uzaklaştırıldı, elde edilen postnükleer fraksiyon (PNF) karaciğerde yapılan biyokimyasal analizlerde kullanıldı. PNF'nin bir bölümü ependorf santrifüjünde 10000 xg, +4°C'de 20 dakika santrifüj edildi ve elde edilen postmitoondri fraksiyonu (PMF) enzimaktiviteleri tayininde kullanıldı. Serum ve dokular deneyler yapılana kadar -80°C'de saklandı.

Karaciğerde Yapılan İncelemeler

Matriks metalloprateinaz (MMP-2) ve metalloproteinaz doku inhibitörleri (TIMP-1, TIMP-2) mRNA ekspresyonları

Ekstrasellüler matriks yapısındaki değişimleri incelemek amacıyla karaciğer dokusundan, RNA izolasyon kiti (NucleoSpin RNA Kit, #740955, Macherey-Nagel, Almanya) ile total RNA izole edildi. 5 ng RNA kalıp olarak kullanılarak Script cDNA sentez kiti (#PCR511, Jena Bioscience, Almanya) ile cDNA sentezi gerçekleştirildi. MMP-2, TIMP-1 ve TIMP-2'nin primerleri ve qPCR Sybr Master Mix (#PCR372, Jena Bioscience, Almanya) kiti ile Biorad CFX Connect cihazında Real-Time PCR gerçekleştirildi. Hedef genlerinin ifadelerine ait sonuçlar housekeeping gen olarak çalışmada kullanılan gliseraldehit-3P-dehidrojenaz (GAPDH)'e göre 2-ΔΔCT metodu ile normalize edildi.

Nükleer faktör E-2 ilişkili faktör-2 (Nrf2), Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) mRNA ekspresyonları

Karaciğerde antioksidan sistem parametrelerindeki değişiklikleri incelemek için karaciğer dokusundan, RNA izolasyon kiti (NucleoSpin RNA Kit, #740955, Macherey-Nagel, Almanya) ile total RNA izole edildi. 5 ng RNA kalıp olarak kullanılarak Script cDNA sentez kiti (#PCR511, Jena Bioscience, Almanya) ile cDNA sentezi gerçekleştirildi. Nrf2, SOD, GSHPx ve KAT'ın primerleri ve qPCR Sybr Master Mix (#PCR372, Jena Bioscience, Almanya) kiti ile Biorad CFX Connect cihazında Real-Time PCR gerçekleştirildi. Hedef genlerinin ifadelerine ait sonuçlar housekeeping gen olarak çalışmada kullanılan gliseraldehit-3P-dehidrojenaz (GAPDH)'e göre 2-ΔΔCT metodu ile normalize edildi.

Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesi Tayini

SOD aktivitesi, riboflavin ile duyarlandırılmış o-dianisidinin fotooksidasyon hızını arttırma yeteneğine dayanan yöntem ile ölçüldü (24). Sonuçlar U/mg protein olarak verildi.

Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px) Aktivitesi

Kümen hidroperoksitinsubstrat olarak kullanıldığı reaksiyonla spektrofotometrik olarak tayin edildi ve sonuçlar nmol/dk/mg protein olarak verildi (25).

Katalaz (KAT) Aktivitesi Tayini

Hidrojen perositin substrat olarak kullanıldığı reaksiyonla ölçüldü. H2O2'deki azalma 240 nm'de sğektrofotometrik olarak takip edildi. Sonuçlar ekstinksiyon katsayısı (40 M-1cm-1) kullanılarak hesaplandı ve µmol/dk/mg protein olarak verildi (26).

Glutatyon (GSH) Düzeyleri

Homojenatlarda Ellman ayıracı (5,5-dithiobis-(2-nitrobenzoate) kullanılarak 412 nm'de spektrofotometrik olarak tayin edildi (27). Sonuçlar nmol/mg protein olarak ifade edildi.

Tümör Nekroz Faktörü-alfa (TNF-α) Düzeyleri

ELISA yöntemi ile ticari kit (#SEA133Ra, Rat Tumor Necrosis Factor-alfa, USCN) kullanılarak çalışıldı.

Miyeloperoksidaz (MPO) Aktivitesi Ölçümü

Peroksidaz içeren bir solüsyonla hidrojen peroksit varlığında orto-dianisidinin oksitlenmesi prensibine dayanarak ölçüldü (28).

Hidroksiprolin (Hyp) Düzeyleri

ELISA yöntemi ile ticari kit (Rat Hydroxyproline, Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, China) kullanılarak çalışıldı.

Protein tayini

Doku homojenatlarında bişinkoninik asit kullanılarak mikroplaka okuyucuda spektrofotometrik olarak ölçüldü (29).

2.5. İstatistik İncelemeler

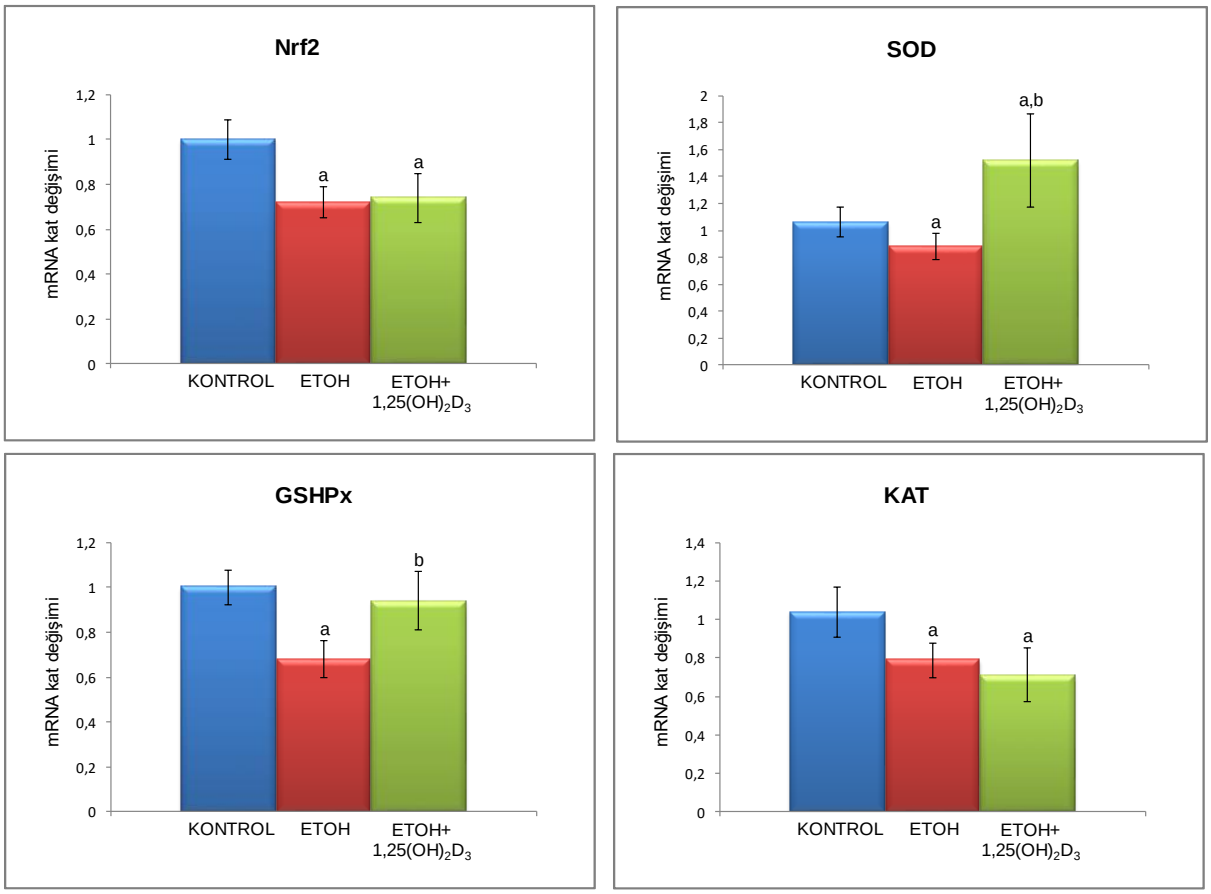
İstatistik analizler SPSS programı (21.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama ± SD olarak verildi. Grup dağılımları Levene's testi kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılım gösteren parametreler için tek yönlü ANOVA (post-hoc Tukey HSD), normal dağılım gösterneyen parametreler için ise Kruskal-Wallis (post hoc Mann-Whitney U) testi kullanıldı.

3. BULGULAR

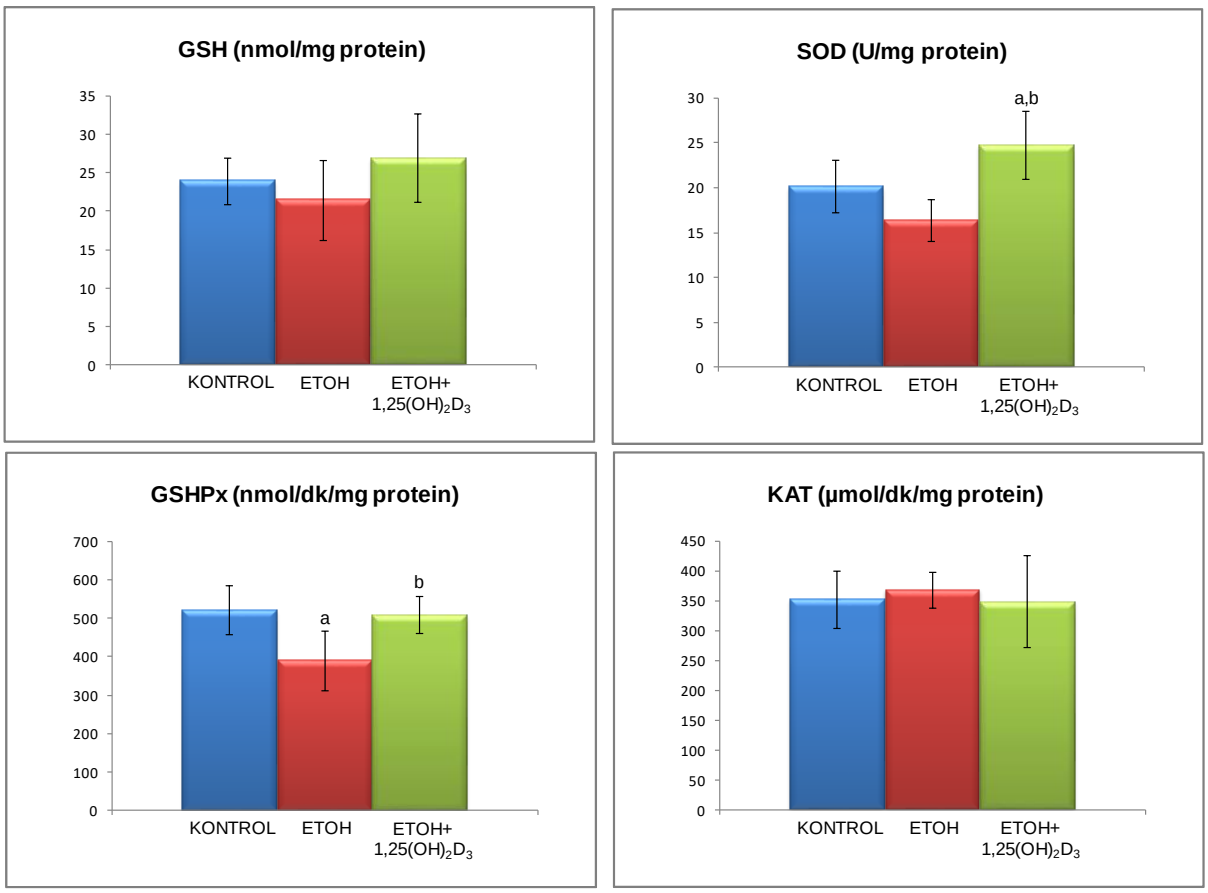
3.1. 1,25$(OH)_2D_3$'in Antioksidan Etkisi

Etanol Nrf2 ve SOD, GSHPx ve KAT'ın mRNA ekspresyonlarında anlamlı bir azalmaya neden oldu. (1,25$(OH)_2D_3$) uygulaması EtOH'e bağlı bu azalmaları Nrf2 ve KAT'ın mRNA ekspresyonlarında etkilemedi, ancak SOD ve GSHPx'de mRNA ekspresyonlarını anlamlı olarak arttırdı (Şekil 1).

GSH düzeylerinde gruplar arası bir farklılık görülmedi. EtOH uygulamasına bağlı olarak SOD, GSHPx ve KAT aktivitelerinde azalmalar görüldü. (1,25$(OH)_2D_3$), KAT'ın aktivitesini değiştirmezken, SOD ve GSHPx aktivitelerini anlamlı olarak arttırdı (Şekil 2).



Şekil 1. Vitamin D [1,25 $(OH)_2D_3$]'nin kronik etanol (EtOH) uygulanan sıçanlarda karaciğer nükleer faktör ilişkili faktör-2 (Nrf2), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (KAT) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) mRNA ekspresyonları üzerine etkisi (ort±SD). $^{a}p<0.05$ kontrol grubu ile; $^{b}p<0.05$ EtOH grubu ile karşılaştırıldığında.

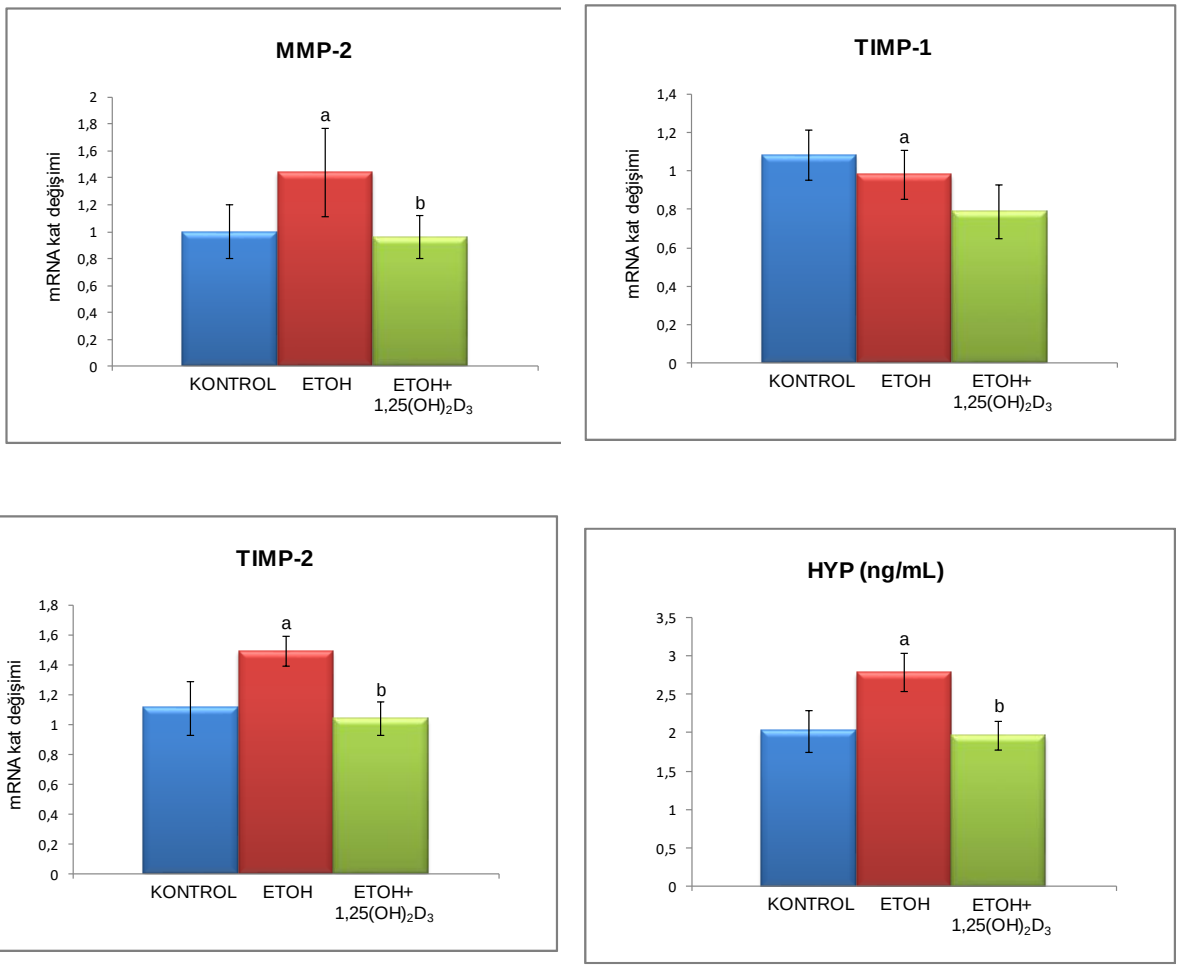


Şekil 2. Vitamin D [1,25 $(OH)_2D_3$]'nin kronik etanol (EtOH) uygulanan sıçanlarda karaciğerde glutatyon (GSH) düzeyleri ile süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (KAT) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) enzim aktiviteleri üzerine etkisi (ort±SD). $^{a}p<0.05$ kontrol grubu ile; $^{b}p<0.05$ EtOH grubu ile karşılaştırıldığında.

3.2. 1,25$(OH)_2D_3$'in Antifibrotik Etkisi

TIMP-2 ile MMP-2 mRNA ekspresyonları EtOH uygulaması ile artış gösterdi ve (1,25$(OH)_2D_3$) bu artışları çarpıcı bir şekilde azalttı. Ancak, EtOH uygulaması ile azalan TIMP-1 mRNA ekspresyonunda (1,25$(OH)_2D_3$ uygulaması bir değişiklik oluşturmadı.

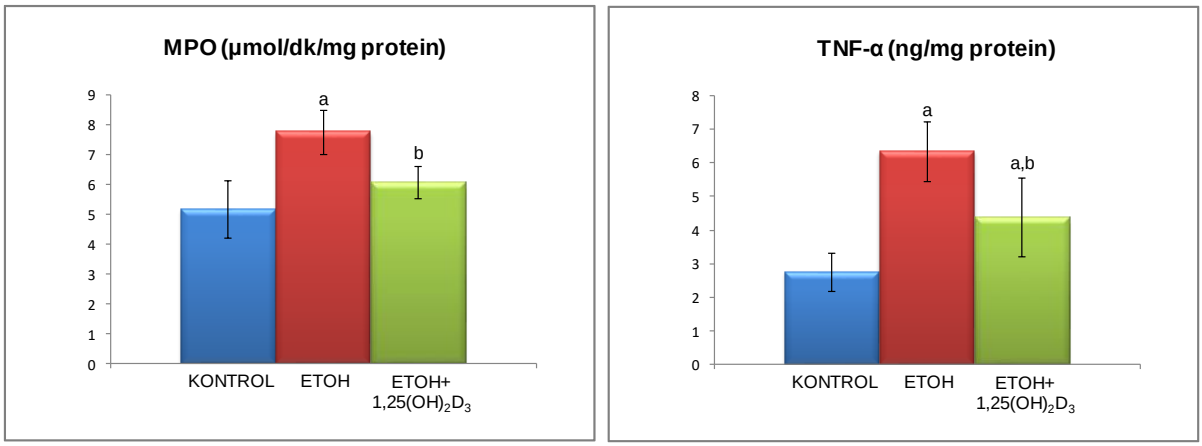
EtOH Hyp düzeylerinde anlamlı artışlar oluştururken, (1,25$(OH)_2D_3$) uygulaması bu artmış düzeyleri anlamlı olarak azalttı (Şekil 3).



Şekil 3. Vitamin D [1,25 $(OH)_2D_3$]'nin kronik etanol (EtOH) uygulanan sıçanlarda karaciğer matriks metalloprotinazları (MMP-2) ve metalloproteinaz doku inhibitörleri (TIMP-1 ve TIMP-2) mRNA ekpresyonları ile hidroksiprolin (Hyp) düzeyleri üzerine etkisi (ort±SD). $^{a}p<0.05$ kontrol grubu ile; $^{b}p<0.05$ EtOH grubu ile karşılaştırıldığında.

3.3. 1,25$(OH)_2D_3$'in Antiinflamatuvar Etkisi

Karaciğerde EtOH uygulamasına bağlı olarak MPO aktivitesinde ve TNF-α düzeylerinde anlamlı artışlar saptandı. 1,25$(OH)_2D_3$ ile inflamasyon çarpıcı bir şekilde azaldı (Şekil 3).



Şekil 3. Vitamin D [1,25 $(OH)_2D_3$]'nin kronik etanol (EtOH) uygulanan sıçanlarda karaciğer tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α) düzeyleri ve miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesi üzerine etkisi (ort±SD). [a]p<0.05 kontrol grubu ile; [b]p<0.05 EtOH grubu ile karşılaştırıldığında.

4. TARTIŞMA ve SONUÇ

$VitD_3$ ve 1,25$(OH)_2D_3$'ün sadece direkt etkili bir antioksidan olmadığı, nukleusta VDR aktivasyonu ile antioksidan sistemde görevli proteinlerin/enzimlerin gen ekspresyonlarını arttırarak da etkili olduğu ileri sürülmüştür (2,5,6). Gerçekten, son yıllarda farklı deney modellerinde $VitD_3$ ve 1,25$(OH)_2VitD_3$'ün antioksidan sistemin düzenlenmesinde etkili Nrf2 transkripsiyon faktörü ile SOD, GSHPx ve KAT gibi antioksidan enzimlerin protein ve gen ekspresyonları (9,10) ve enzim aktiviteleri (11) üzerine etkisi araştırılmış ve antioksidan sistemin baskılandığı koşullarda Vit D uygulamasının yararlı olabileceği bildirilmiştir (7-11).

1,25$(OH)_2D_3$'in kronik EtOH uygulamasındaki etkisini incelediğimiz çalışmamızda karaciğerde antioksidan sistemdeki değişiklikler Nfr2, SOD, GSHPx, KAT'ın mRNA ekspresyonları ile değerlendirildi. EtOH uygulaması ile azalan mRNA ekspresyonları, 1,25 $(OH)_2D_3$ uygulaması ile Nrf2 ve KAT parametrelerinde değişmedi, ancak SOD ve GSHPx'in mRNA ekspresyonlarında artış görüldü. Benzer şekilde antioksidan enzimlerin aktivitelerinde de 1,25$(OH)_2D_3$, EtOH'a bağlı azalmaları SOD ve GSHPx'te belirgin bir şekilde arttırdı. Bu bulgular 1,25$(OH)_2D_3$'ün direkt antioksidan etkisinin yanında antioksidan sistemde görevli proteinlerin/enzimlerin gen ekspresyonlarını arttırarak da etkili olduğunu göstermektedir.

1,25$(OH)_2D_3$'ün MMP-2 ve TIMP-2 mRNA ekspresyonları ile Hyp düzeylerinde EtOH'un oluşturduğu değişiklikleri çarpıcı bir şekilde azaltması, stellat hücre aktivasyonun baskılandığını ve karaciğerin ekstrasellüler matrik yapısında iyileşmeye yol açtığına işaret etmektedir. Bu bulgulara ek olarak, TNF-α düzeyi ve MPO aktivitesindeki azalmalar yine 1,25$(OH)_2D_3$'ün inflamatuvar yanıtı baskıladığını göstermektedir.

Sonuçlarımız, 1,25$(OH)_2D_3$'in bilinen direkt antioksidan etkinliğinin dışında, indirekt olarak karaciğerde antioksidan genlerin ekspresyonunu arttırarak etki ettiğini, ayrıca antiinflamatuvar ve antifibrotik bir ajan olarak etkili olabileceğini göstermiştir.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 30443.

KAYNAKLAR

1. Wang H, Chen W, Li D, Yin X, Zhang X, et al. (2107). Vitamin D and chronic diseases. *Aging and Disease*, 8: 346-353.
2. Sepidarkish M, Farsi F, Akbari-Fakhrabadi M, Namazi N, Almasi-Hashiani A, et al. (2019). The effect of vitamin D supplementation on oxidative stress parameters: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Re*, 139: 141-152.

3. Sardar S, Chakraborty A, Chatterjee M. (1996). Comparative effectiveness of vitamin $D_3$and dietary vitamin E on peroxidation of lipids and enzymes of the hepatic antioxidant system in Sprague-Dawley rats. *Int J Vitam Nutr Res,* 66: 39-45.

4. Mokhtari Z, Hekmatdoost A, Nourian M. (2017). Antioxidant efficacy of vitamin D. *J Parathyroid Di,* 5: 11-16.

5. Berridge MJ. (2015). Vitamin D signalling in health and disease. *Biochem Biophys Res Commun,* 460: 53-71.

6. Nakai K. Nakai, H. Fujii, K. Kono, et al. (2014). Vitamin D activates the Nrf2-Keap1 antioxidant pathway and ameliorates nephropathy in diabetic rats, *Am J Hyperten,* 27 : 586-595.

7. Zhu CG, Liu YX, Wang H, Wang BP, Qu HQ, Wang BL, Zhu M. (2017. Active form of vitamin D ameliorates non-alcoholic fatty liver disease by alleviating oxidative stress in a high-fat diet rat model. *Endoc J,* 64: 663-673.

8. George N, Kumar TP, Antony S, Jayanarayanan S, Paulose CS. (2012). Effect of vitamin D3 in reducing metabolic and oxidative stress in the liver of streptozotocin-induced diabetic rats. *Br J Nutr,* 108: 1410-1418.

9. El-Boshy M, BaSalamah MA, Ahmad J, Idris S, Mahbub A, Abdelghany AH, Almaimani RA, Almasmoum H, Ghaith MM, Elzubier M, Refaat B. (2019). Vitamin D protects against oxidative stress, inflammation and hepatorenal damage induced by acute paracetamol toxicity in rat. *Free Radic Biol Med,* 141: 310-321.

10. Almasmoum H, Refaat B, Ghaith MM, Almaimani RA, Idris S, Ahmad J, Abdelghany AH, BaSalamah MA, El-Boshy M. (2019) .Protective effect of Vitamin D3 against lead induced hepatotoxicity, oxidative stress, immunosuppressive and calcium homeostasis disorders in rat. *Environ Toxicol Pharmacol,* 72:103246.

11. El-Magd NFA, Eraky SM. (2020). The molecular mechanism underlining the preventive effect of vitamin D against hepatic and renal acute toxicity through the NrF2/ BACH1/ HO-1 pathway. *Life Sci,* 244:117331.

12. Abramovitch S, Sharvit E, Weisman Y, Bentov A, Brazowski E, Cohen G, Volovelsky O, Reif S. (2015). Vitamin D inhibits development of liver fibrosis in an animal model but cannot ameliorate established cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol,* 308: G112-120.

13. Szabo G, Mandrekar P. (2010). Focus on: Alcohol and the liver. *Alcohol Res Health,* 33: 87-96.

14. Cederbaum AI. (2012). Alcohol metabolism. *Clin Liver Dis,* 16: 667-685.

15. Sakaguchi S , Takahashi S, Sasaki T, Kumagai T, Nagata K. (2011). Progression of alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis: Common metabolic aspects of innate immune system and oxidative stress. *Drug Metab Pharmacokine,* 26: 30-46.

16. Balkan J, Kanbağlı Ö, Aykaç-Toker G, Uysal M. (2002). Taurine treatment reduces hepatic lipids and oxidative stress in chronically ethanol-treated rats. *Biol Pharmaceut Bul,* 25: 1231-1233.

17. Liu J, Wang X, Liu R, Liu Y, Zhang T, Fu H, Hai C. (2014). Oleanolic acid co-administration alleviates ethanol-induced hepatic injury via Nrf-2 and ethanol-metabolizing modulating in rats. *Chem Biol Interact*, 221: 88-98.

18. Lu C, Zhang F, Xu W, Wu X, Lian N, Jin H, Chen Q, Chen L, Shao J, Wu L, Lu Y, Zheng S. (2015). Curcumin attenuates ethanol-induced hepatic steatosis through modulating Nrf2/FXR signaling in hepatocytes. *IUBMB Life,* 2015; 67: 645-658.

19. Yao YL, Han X, Song J, Zhang J, Li YM, Lian LH, Wu YL, Nan JX. (2017).Acanthoic acid protects against ethanol-induced liver injury: Possible role of AMPK activation and IRAK4 inhibition. *Toxicol Lett*, 281: 127-138.

20. Nagappan A, Kim JH, Jung DY, Jung MH. (2020). Cryptotanshinone from the *Salvia miltiorrhiza* Bunge attenuates ethanol-induced liver injury by activation of AMPK/SIRT1 and Nrf2 signaling pathways. *Int J Mol Sci*, 21: 265.

21. Trepo E, Ouziel R, Pradat P, Momozawa Y, Quertinmont E, Gervy C, et al. (2013). Marked 25-hydroxyvitamin D deficiency is associated with poor prognosis in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol*, 59: 344-350.

22. Anthy R, Canivet CM, Patouraux S, Ferrari-Panaia P, Saint-Paul MC, et al. (2015). Severe vitamin D deficiency may be an additional cofactor for the occurrence of alcoholic steatohepatitis. *Alcohol Clin Exp Re*, 39: 1027-1033.

23. Tardelli VS, do Lago MPP, da Silveira DX, Fidalgo TM. (2017).Vitamin D and alcohol: A review of the current literature. *Psychiatry Res* 2017; 248: 83-86.

24. Mylorie, A.A., Collins, H., Umbles, C., Kyle, J. (1986). Erythrocyte superoxide dismutase activity and other parameters of copper status in rats ingesting lead acetate. *Toxicol Appl Pharmacol*, 82, 512–520.

25. Lawrence, R.A., Burk, R.F. (1976). Glutathione peroxidase activity in selenium–deficient rat liver. *Biochem Biophys Res Commun*, 71, 952–958.

26. Worthington, V. (1993). Catalase, Worthington Enzyme Manual: Enzymes and Related Biochemicals, Worthington Biochem. Corp., N.J. 77–80.

27. Beutler E, Duron O, Kelly BM. (1963). Improved method for the determination of blood glutathione. J Lab Clin Med, 61: 882–888.

28. Rachmilewitz D, Stamler JS, Karmeli F, Mullins ME, Singel DJ, Loscalzo J, Xavier RJ, Podolsky DK (1993). Peroxynitrite-induced rat colitis—a new model of colonic inflammation. *Gastroenterology*, 105: 1681-1688.

29. Smith PK, Krohn RI, Hermanson GT, Mallia AK, Gartner FH, Provenzano MD, Fujimoto EK, Goeke NM, Olson BJ, Klenk DC. (1985). Measurement of protein using bicinchoninic acid. *Anal Biochem*, 150: 76-85.

Presentation ID / Sunum No= 326

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Effects of Astaxanthin on Hydrogen Peroxide and Hypochlorous Acid Induced Cell Death in *Saccharomyces cerevisiae*

Dr. Nur KALUÇ[a], Assist. Prof. Dr. Pınar B. DEMİREL[a]
[a]Department of Medical Biology and Genetics, Faculty of Medicine, Maltepe University, Marmara Eğitim Köyü, Istanbul, 34857, Turkey

Introduction

Excessive amounts of reactive oxygen species (ROS) damage various important cellular biomolecules such as nucleic acids, lipids, and proteins, by causing oxidative stress, which is defined as the imbalance between the production of free radicals and antioxidant defense mechanisms in cells in the favor of the former. Oxidative stress has been reported to be involved in several diseases including diabetes mellitus, neurodegenerative disorders, cardiovascular and respiratory diseases as well as various types of cancer (Phaniendra et al., 2014; Subramaniyan et al., 2019). Thus, cells have to cope with the ROS production by activating its enzymatic or non-enzymatic antioxidant defense mechanisms in order to prevent oxidative damage.

Antioxidant-based therapies are clinically preferable strategies to protect the organism from ROS-induced damage and they are reported as a promising approach against development and/or progression of oxidative related pathologies such as cardiovascular, respiratory and digestive diseases, neurodegenerative disorders, cancer and aging (Liu et al., 2018). Astaxanthin (ATX), a naturally occurring, lipid-soluble xanthophyll carotenoid, is a non-enzymatic antioxidant with a significantly higher antioxidant capacity when compared to other carotenoids (Dalle-Donne et al., 2006). Well-established health promoting effects of ATX is mostly attributed to its powerful antioxidant properties (Kim et al., 2018).

Hypochlorous acid (HOCl) and hydrogen peroxide (H_2O_2) are non-radical ROS, which induce oxidative stress at high concentrations. H_2O_2 is generated in cells to reduce hazardous superoxide anion radical via nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase and superoxide dismutase (SOD) enzymes. HOCl can only be generated in cells by the myeloperoxidase enzyme (MPO). During inflammation, active neutrophils produce H_2O_2 by NADPH oxidase and SOD enzymes. Then, MPO catalyzes H_2O to HOCl in the presence of the chlorine ion (Babior, 1984; Knight, 2000). Differening from many other ROS, excessive HOCl results in not only oxidative damage, but also chlorinative damage to cells via chlorinating cellular proteins, lipids and nucleic acids. For example, 3-chlorotyrosine (Stamp et al., 2012), chlorohydrin (Winterbourn et al., 1992), 5-chloroadenine and 5-chlorocytosine (Whiteman et al., 2002) are important chlorinated biomolecules which are associated with many pathologies.

ATX treatment has been shown to prevent cell death by reducing ROS levels in alveolar epithelial cells type II (AECs-II) (Song et al., 2014) as well as prostate (RWPE-1 and PC-3) (Meng et al., 2017) and human proximal renal tubular epithelial (HK-2) cells (Gao et al., 2019). However, to the best of our knowledge, there are no previous studies examining the effect of ATX treatment on HOCl-induced cell death. Here, we aimed to investigate the cyto-protective effects of ATX against H_2O_2 and HOCl-treatments in *Saccharomyces cerevisiae*.

MATERIALS AND METHODS

Yeast Strain and cultivation

Wild type (*MATa his3Δ1 leu2Δ0 met15Δ0 ura3Δ0*) *S. cerevisiae* stain was used in the study. Yeast cells were cultured in YPD medium (yeast extract (1%), peptone (2%), and glucose (2%) in distillated water) in a shaking incubator at 180 rpm at 30°C.

Astaxanthin (ATX) pretreatment

Wild type yeast cells were grown up to early-logarithmic phase ($OD_{600=}$~0.3). The culture was divided into two and incubated with (30 µM) or without ATX for 3 hours. Following the 3-hour incubation, both ATX-treated and untreated cultures were centrifuged, media were removed and cells were washed once with sterile phosphate buffered saline (PBS).

Exposure of cells to H_2O_2 or HOCl

For the H_2O_2 treatment, both ATX-pretreated or untreated cells ($OD_{600=}$~1.0) were resuspended in media with or without 1 mM H_2O_2 and incubated for 1 hour. For HOCl treatment, cells were resuspendend in sterile PBS or 170 µM HOCl solution in PBS and incubated for 5 minutes.

Colony forming unit (CFU) and spotting assays

CFU and spotting assays were performed as described previously (Atalay et al., 2020). Briefly, 10-fold serial dilutions of each sample were prepared in sterile dH_2O. For the CFU assay, appropriate dilutions of samples were chosen and 100 µL of dilution were spread onto YPD plates. Then, incubated for 2 days at 30°C or for 4 days at 23°C. To determine the number of CFU/mL in the sample, colonies on each plate were counted and divided by the spread volume (0,1 mL) and dilution factor. The percentage of cell viabilities was calculated by normalizing the CFU/mL values of the samples (T_5 or T_{60}) to CFU/ mL values before the treatment (T_0) and the average of % cell viability value of at least three experiments were graphed with standard deviation (SD).

For the spotting assay, 5 µL of the 10-fold serial dilutions of the samples were spotted onto YPD plates. The plates were photographed following their incubation at 30°C for 2 days or at 23°C for 4 days.

Statistical Analysis

All experiments were repeated at least three times. Data are presented as mean ± standard deviation (SD). The differences between two groups were analyzed by two tailed student's T-test and considered as significant at $p < 0.05$.

RESULTS

ATX prevents budding yeast cells from H_2O_2-induced cell death

In order to investigate the effect of ATX on the viability of cells exposed to HOCl, we evaluated the viabilities of 30 µM ATX pretreated and untreated cells exposed to 1 mM H_2O_2 for 1 hour. ATX pretreatment effectively prevented cells from H_2O_2-induced cell death as the relative cell viability of 1 mM H_2O_2 incubated ATX pretreated culture (69.52%) was significantly higher compared to the 1 mM H_2O_2 incubated ATX untreated culture (32.61%) ($p<0.05$, Fig. 1A and 1B). These data suggest that ATX treatment protects cells against H_2O_2-induced cell death in yeast.

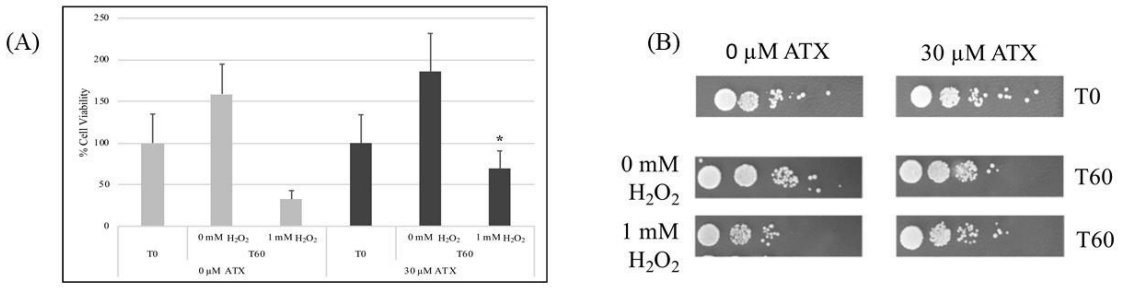


Figure 1. Effect of ATX pretreatment on the viability of yeast cells exposed to H_2O_2. (A) Relative cell viability ratios of 30 µM ATX pretreated or untreated cells exposed to 1 mM H_2O_2 for 1 hour by the CFU assay (* $p<0.05$; Student's t-test). (B) Viabilities of ATX pretreated or untreated cells exposed to 1 mM H_2O_2 for 1 hour by the spotting assay.

ATX does not prevent cells from HOCl-induced apoptosis

Next, we investigated whether ATX prevents cells from HOCl-induced cell death. For this purpose, we evaluated the viabilities of 30 µM ATX pretreated and untreated yeast cells exposed to a lethal HOCl concentration for 5 minutes. As expected, ATX untreated cells died within 5 minutes in response to the 170 µM HOCl treatment. Relative cell viabilities in ATX pretreated (0%) and untreated cultures (0%) in response to 170 µM HOCl were not significantly different ($p>0.05$; Fig. 2A and 2B), revealing that ATX pretreatment did not effectively prevent HOCl-induced cell death. These data together suggest that ATX treatment protects cells against H_2O_2-induced but not HOCl-induced cell death in budding yeast.

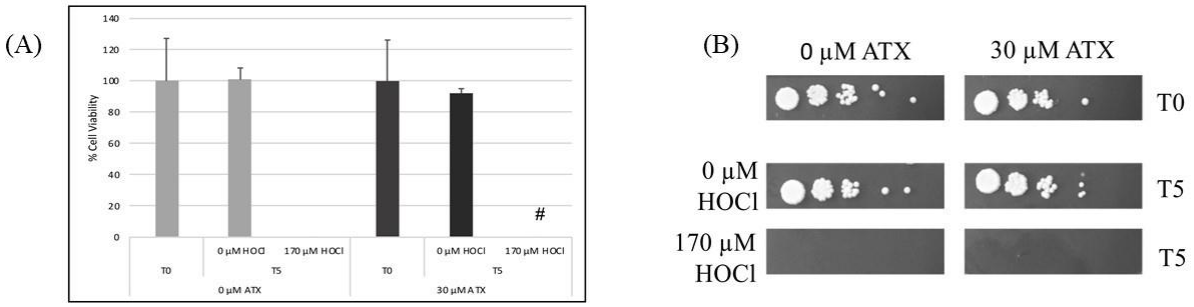


Figure 2. Effect of ATX pretreatment on the viability of yeast cells exposed to HOCl. (A) Relative cell viability ratios of 30 µM ATX pretreated or untreated cultures exposed to HOCl by the CFU assay (# $p>0.05$; Student t-test). (B) Viabilities of ATX pretreated or untreated cells in response to 170 µM HOCl by the spotting assay.

DISCUSSION

ATX possesses strong antioxidant, anti-apoptotic and anti-inflammatory properties. Anti-apoptotic properties of ATX previously reported in several in vivo and in vitro studies (Song et al., 2014; Ikeda et al., 2008; Guo et al., 2015; Xue et al., 2017), are mediated by the activation of survival pathways such as PI3K/AKT, downregulation of cytochrome c, caspase 3 and 9 through regulation of mitogen-activated protein kinase/p38 (p38 MAPK), and by inhibition of oxidative stress (Fakhri et al., 2018). Here, we investigated the effects of ATX on cell death induced by two different types of ROS, HOCl and H_2O_2. Our data revealed that ATX pretreatment does not prevent HOCl-induced cell death, while it effectively protects cells from H_2O_2-induced cell death. The different effects of ATX on HOCl- and H_2O_2-induced cell death may be due the differences in its HOCl and H_2O_2 scavenging activities. ATX has a high capacity for H_2O_2 scavenging as it reduces H_2O_2 levels by 95.2% by the luminol-H_2O_2 assay (Chang et al., 2013). ATX has also been reported to effectively scavenge HOCl in liposomes within 30 minutes (Rodrigues et al., 2012). In our experiments, we exposed the ATX- pretreated cultures to HOCl for 5 minutes. Therefore, ATX might be more efficiently scavenging H_2O_2 during the 1-hour treatment than it scavenges HOCl in 5 minutes. Both H_2O_2 and HOCl have been reported to cause oxidative damage to cellular biomolecules (Whiteman et al.,

2012; Hawkins et al., 2003; Hazell et al., 1999; Anand et al., 2009; Kirkland, 1991). However, HOCl differs from H_2O_2 by its ability to chlorinate biomolecules (Whiteman et al., 2002; Stamp et al., 2012; Winterbourn et al., 1992), which may explain why ATX is more protective against oxidative stress than chlorinative stress.

CONCLUSIONS

ATX does not protect yeast cells from HOCl-induced cell death, however it can effectively protect cells from H_2O_2-induced cell death which may possibly be explained by its rapidly damaging and/or chlorinative properties.

Acknowledgements

The authors would like to thank NPS Biosidal, Istanbul, Turkey, for their kind gift of HOCl solution and Dr. Daniel J. Burke for his kind gift of WT yeast strain.

Conflict of Interest

The authors declare there is no conflict of interest.

REFERENCES

Anand, P., Kwak, Y., Simha, R., & Donaldson, R. P. (2009). Hydrogen peroxide induced oxidation of peroxisomal malate synthase and catalase. Archives of biochemistry and biophysics, 491(1-2), 25-31.

Atalay, P. B., Kaluc, N., & Cavusoglu, E. E. (2020). Effect of Mitosis on the Resistance to Oxidative and Osmotic Stresses in Yeast. Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 24(1), 265-271.

Babior, B. M. (1984). Oxidants from phagocytes: agents of defense and destruction.

Chang, C. S., Chang, C. L., & Lai, G. H. (2013). Reactive oxygen species scavenging activities in a chemiluminescence model and neuroprotection in rat pheochromocytoma cells by astaxanthin, beta-carotene, and canthaxanthin. The Kaohsiung journal of medical sciences, 29(8), 412-421.

Dalle-Donne, I., Rossi, R., Colombo, R., Giustarini, D., & Milzani, A. (2006). Biomarkers of oxidative damage in human disease. Clinical chemistry, 52(4), 601-623.

Fakhri, S., Abbaszadeh, F., Dargahi, L., & Jorjani, M. (2018). Astaxanthin: A mechanistic review on its biological activities and health benefits. Pharmacological research, 136, 1-20.

Gao, D., Yao, S., Sun, Y., Zheng Di, Z. Q., & Li, W. (2019). Astaxanthin attenuate iohexol-induced human proximal renal tubular epithelial cells injury via the ROS/NLRP3 inflammasome signal pathway. SDRP Journal of Food Science & Technology, 4(3).

Guo, S. X., Zhou, H. L., Huang, C. L., You, C. G., Fang, Q., Wu, P., ... & Han, C. M. (2015). Astaxanthin attenuates early acute kidney injury following severe burns in rats by ameliorating oxidative stress and mitochondrial-related apoptosis. Marine drugs, 13(4), 2105-2123.

Hawkins, C. L. (2003). Pattison D.I., Davies M.J. Hypochlorite-induced oxidation of amino acids, peptides and proteins. Amino Acids, 25, 259-274.

Hazell, L. J., Davies, M. J., & Stocker, R. (1999). Secondary radicals derived from chloramines of apolipoprotein B-100 contribute to HOCl-induced lipid peroxidation of low-density lipoproteins. Biochemical Journal, 339(3), 489-495.

Ikeda, Y., Tsuji, S., Satoh, A., Ishikura, M., Shirasawa, T., & Shimizu, T. (2008). Protective effects of astaxanthin on 6-hydroxydopamine-induced apoptosis in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. Journal of neurochemistry, 107(6), 1730-1740.

Kim, S. H., & Kim, H. (2018). Inhibitory effect of astaxanthin on oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction-a mini-review. Nutrients, 10(9), 1137.

Kirkland, J. B. (1991). Lipid peroxidation, protein thiol oxidation and DNA damage in hydrogen peroxide-induced injury to endothelial cells: role of activation of poly (ADP-ribose) polymerase. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research, 1092(3), 319-325.

Knight, J. A. (2000). Free radicals, antioxidants, and the immune system. Annals of Clinical & Laboratory Science, 30(2), 145-158.

Liu, Z., Ren, Z., Zhang, J., Chuang, C. C., Kandaswamy, E., Zhou, T., & Zuo, L. (2018). Role of ROS and nutritional antioxidants in human diseases. Frontiers in physiology, 9, 477.

Meng, H. Z., Ni, X. F., Yu, H. N., Wang, S. S., & Shen, S. R. (2017). Effects of astaxanthin on oxidative stress induced by Cu 2+ in prostate cells. Journal of Zhejiang University-SCIENCE B, 18(2), 161-171.

Phaniendra, A., Jestadi, D. B., & Periyasamy, L. (2015). Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. Indian journal of clinical biochemistry, 30(1), 11-26.

Rodrigues, E., Mariutti, L. R., & Mercadante, A. Z. (2012). Scavenging capacity of marine carotenoids against reactive oxygen and nitrogen species in a membrane-mimicking system. Marine drugs, 10(8), 1784-1798.

Song, X., Wang, B., Lin, S., Jing, L., Mao, C., Xu, P., ... & Zuo, J. (2014). Astaxanthin inhibits apoptosis in alveolar epithelial cells type II in vivo and in vitro through the ROS-dependent mitochondrial signalling pathway. Journal of cellular and molecular medicine, 18(11), 2198-2212.

Song, X., Wang, B., Lin, S., Jing, L., Mao, C., Xu, P., ... & Zuo, J. (2014). Astaxanthin inhibits apoptosis in alveolar epithelial cells type II in vivo and in vitro through the ROS-dependent mitochondrial signalling pathway. Journal of cellular and molecular medicine, 18(11), 2198-2212.

Stamp, L. K., Khalilova, I., Tarr, J. M., Senthilmohan, R., Turner, R., Haigh, R. C., ... & Kettle, A. J. (2012). Myeloperoxidase and oxidative stress in rheumatoid arthritis. Rheumatology, 51(10), 1796-1803.

Subramaniyan, S., Alugoju, P., SJ, S., Veerabhadrappa, B., & Dyavaiah, M. (2019). Magnolol protects Saccharomyces cerevisiae antioxidant-deficient mutants from oxidative stress and extends yeast chronological life span. FEMS microbiology letters, 366(8), fnz065.

Whiteman, M., Hong, H. S., Jenner, A., & Halliwell, B. (2002). Loss of oxidized and chlorinated bases in DNA treated with reactive oxygen species: implications for assessment of oxidative damage in vivo. Biochemical and biophysical research communications, 296(4), 883-889.

Winterbourn, C. C., van den Berg, J. J., Roitman, E., & Kuypers, F. A. (1992). Chlorohydrin formation from unsaturated fatty acids reacted with hypochlorous acid. Archives of biochemistry and biophysics, 296(2), 547-555.

Xue, X. L., Han, X. D., Li, Y., Chu, X. F., Miao, W. M., Zhang, J. L., & Fan, S. J. (2017). Astaxanthin attenuates total body irradiation-induced hematopoietic system injury in mice via inhibition of oxidative stress and apoptosis. Stem Cell Research & Therapy, 8(1), 1-14.

Presentation ID / Sunum No= 351

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Kardiyopulmoner Bypass Cerrahisi Geçiren Hastalarda Atriyal Fibrilasyon Gelişimi İle Operasyon Öncesi ve Sonrası Bazı Kan Parametrelerinin İlişkilerinin İncelenmesi

Ertuğrul Emre Güntürk[1], Gönül Şeyda Seydel[2], Rıfat Özmen[3]

[1] *Uzman Doktor, Özel Türkmenbaşı Tıp Merkezi, Kardiyoloji Bölümü, Adana*

[2] *Dr. Öğr. Üyesi, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, Niğde*

[3] *Dr. Öğr. Üyesi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Bölümü, Kayseri*

ÖZET

Kalp cerrahisinde ortaya konulan yeni gelişmelerle birlikte cerrahi sırasında mortalite anlamlı oranda azalmış ancak, postoperatif morbidite ve mortalite hala sıklıkla ortaya çıkan bir durumdur. Kardiyovasküler cerrahi sırasında kardiyopulmoner bypass (KPB) kullanımı özellikle sistemik enflamatuvar yanıtı tetiklediğinden birçok komplikasyonun da nedeni olarak gösterilmektedir. Bu komplikasyonlar arasında en sık karşılaşılan klinikte de en sık görülen aritmi tipi olan atrial fibrilasyondur (AF). Özellikle KPB sonrası ilk 48 saatte ortaya çıkan AF, kalp yetmezliği, renal yetmezlik, sistemik emboli ve artmış hastanede yatış süresi ve mortalite ile ilişkilidir. Enflamatuvar yanıtın erken dönemde değerlendirilebilmesi dolayısıyla post operatif komplikasyonların tahmin edilebilmesi hastalara uygulanacak tedavi yaklaşımı açısından önem taşımaktadır. Bu konuda literatürde farklı parametreler değerlendirilmiş olmakla birlikte, bu çalışmada diğer belirteçlerle karşılaştırıldığında maliyet açısından çok daha uygun olması ve rutin olarak klinikte uygulanabilirliği açısından bazı tam kan sayımı parametrelerinin AF gelişimi ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

KPB altında opere edilen 50 hasta çalışma kapsamına alındı. Hastalar AF gelişip gelişmemesine göre iki gruba ayrıldı. Kronik böbrek hastalığı olanlar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlar, konjestif kalp yetersizlikliği olan hastalar ve yakın zamanda miyokard infarktüsü geçirenler çalışma dışında tutuldu. Tüm hastalarda operasyon öncesi ve sonrası platelet, nötrofil, lenfosit ve monosit değerlerinin yanısıra platelet/lenfosit, nötrofil/lenfosit ve monosit/lenfosit oranları hesaplandı.

Sonuç olarak sadece operasyon sonrası platelet sayısı ile AF gelişimi arasında anlamlı bir ilişki ortaya konulurken diğer parametreler açısından anlamlı bir fark gözlenmedi.

Anahtar Kelimeler: Kardiyopulmoner bypass,atrial fibrilasyon, nötrofil/lenfosit oranı, trombosit lenfosit oranı

GİRİŞ

Atrial Fibrilasyon (AF), dissenkronize atrial kontraksiyon ve eş zamanlı düzensiz ventriküler eksitasyon ile sonuçlanan, atriumun yüksek frekanslı eksitasyonları ile karakterize bir ritim bozukluğu olarak tanımlanmaktadır (1). Postoperatif atriyal fibrilasyon (POAF), kardiyovasküler cerrahi sonrası hastaların %20-%40'ında ortaya çıkan (farklılığın nedeni; tanı, takip ve ölçümlerdeki farklılıklar) sık görülen bir komplikasyondur. Bu komplikasyon genellikle operasyondan sonraki ilk birkaç gün içinde ortaya çıkmaktadır (2). POAF, genellikle çoğu olguda spontan olarak düzelebilir ve iyi bir prognoz sergiler durumda olsa da, sistemik embolizasyon ve hemodinamik bozulma gibi mortaliteye kadar gidebilen önemli komplikasyonları beraberinde taşımakta, ayrıca maliyette ve hastanede kalış süresinde (yaklaşık 5 gün daha) artmaya neden olmaktadır (2).

POAF'ın ortaya çıkışında inotropik ilaçların kullanımı, operasyon öncesi β blokörlerin kesilmesi, cerrahi lezyonlar ve postoperatif perikardit gibi lokal enflamasyon, uzamış mekanik ventilasyon, pulmoner enfeksiyonlar ve sistemik enflamatuvar yanıt gibi faktörlerin etkili olduğu bilinmektedir. Özellikle kardiyovasküler cerrahide sıklıkla kullanılan kardiyopulmoner bypassın sistemik enflamasyona katılarak POAF gelişimini indüklediği gösterilmiştir (2). Her ne kadar patofizyolojik mekanizması tam olarak anlaşılamasa da enflamatuvar yanıt gelişimi AF'yi tetiklediği gibi, doğrudan trombogenezise neden olan endotel disfonksiyonu, platelet aktivasyonu ve koagülasyon aktivasyonu gibi etkilerle AF'nin tromboembolik komplikasyonlarına da zemin hazırlamaktadır (3,4). POAF'ın ortaya çıkışının ve prognozunun enflamatuar biyobelirteçlerin serum seviyelerindeki değişiklikler ile uyumlu olduğu ve birkaç antienflamatuar ajanla tedavinin POAF prevalansını azalttığı bildirilmiştir (4). Dolayısıyla hastalarda preoperatif ya da postoperatif erken dönemde AF gelişimi için risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve önleyici, antienflamatuvar bir tedavinin (statinler, kortikosteroidler, PUFA'lar vb) başlanması önem taşımaktadır (5).

Bu çalışmada kardiyopulmoner bypass kullanılarak cerrahi işlem uygulanan koroner ve kapak hastalarında operasyon sonrası AF gelişimi ile nötrofil/lenfosit oranı (NLO), platelet/lenfosit oranı (PLO) ve monosit/lenfosit oranlarının (MLO) ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Araştırmanın evrenini Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Bölümüne başvuran hastalar oluşturmuştur. Çalışmaya KPB altında opere edilen 50 hasta alındı. Operasyonlar aynı merkezde ve aynı ekip tarafından gerçekleştirildi. Standardize şartlarda opere edilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Kronik böbrek hastalığı olanlar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlar, konjestif kalp yetersizlikliği olan hastalar ve yakın zamanda miyokard infarktüsü geçirenler çalışma dışında tutuldu. Hastalar POAF gelişimine göre iki gruba ayrıldı; POAF (+) ve POAF (-). Tüm hastalarda operasyon öncesi ve sonrası 1. saatte platelet, nötrofil, lenfosit ve monosit değerlerinin yanısıra platelet/lenfosit, nötrofil/lenfosit ve monosit/lenfosit oranları hesaplandı. Tam kan parametrelerinin ölçümü için kan numuneleri EDTA'lı tüplere alındı ve 30 dakika içinde otoanalizörle (Siemens Advia 2120i) çalışıldı.

İstatistiksel analiz

Veriler "IBM SPSS Statistics 23.0" istatistik paket programında değerlendirildi. Çalışma gruplarının yaş dağılımına göre karşılaştırmalarında; *Mann-Whitney U* testi kullanıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu *Shapiro-Wilk* testi ile kontrol edildi; veriler normal dağılıma uymadığından *Mann Whitney U* testi kullanıldı. Tüm istatistiki karşılaştırmalarda, anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Tablo 1'e göre, POAF gelişimi açısından değerlendirildiğine gruplar arasında yaş açısından anlamlı bir fark olmadığı, ancak kadınlarda sıklığın çok daha az olduğu görülmektedir. Tablo 2'ye bakıldığında sadece preoperatif platelet değerlerinde POAF (+) hasta grubunda anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir.

Tablo 1. Çalışma Grubunun Yaş ve Cinsiyet Durumu

	n	**Total** **Yaş (yıl)**	**n**	**Erkek** **Yaş (yıl)**	**n**	**Kadın** **Yaş (yıl)**
POAF (+)	19	61.79 ± 9,30	18	62.17 ± 9.37	1	54.00
POAF (-)	31	57.48 ± 12.88	15	61.93 ± 8.80	16	53.31 ± 14.87
p		0.239		0.815		-

Veriler, ortalama ± standart sapma (X ± SD) olarak gösterildi.

Tablo 2. Çalışma Grubunun Pre-/Post-Operatif Hematolojik Parametre Ölçüm Sonuçları

	GRUP		
Hematolojik Parametreler	**POAF (+)**	**POAF (-)**	**P Değeri**
Pre-operatif			
Platelet Sayısı (*10^3/µL)	**140 (89-166)**	**182 (138-233)**	**0.008**
Nötrofil Sayısı (*10^3/µL)	**10.90 (9.59-14.16)**	**12.47 (8.38-17.13)**	0.610
Lenfosit Sayısı (*10^3/µL)	**1.53 (1.21-2.07)**	**2.08 (1.17-3.05)**	0.162
Monosit Sayısı (*10^3/µL)	**0.56 (0.40-0.85)**	**0.71 (0.39-1.23)**	0.219
PLO	**93 (66-106)**	**93 (69-145)**	0.407
NLO	**6.95 (6.12-9.25)**	**5.98 (4.48-9.69)**	0.342
MLO	**0.38 (0.28-0.48)**	**0.38 (0.24-0.63)**	0.772
Post-operatif			
Platelet Sayısı (*10^3/µL)	**223 (203-269)**	**256 (214-299)**	0.103
Nötrofil Sayısı (*10^3/µL)	**4.2 (3.71-5.76)**	**5.15 (3.79-6.70)**	0.503
Lenfosit Sayısı (*10^3/µL)	**1.98 (1.67-2.22)**	**2.42 (1.78-2.88)**	0.074
Monosit Sayısı (*10^3/µL)	**0.64 (0.52-0.74)**	**0.63 (0.56-087)**	0.810
PLO	**127 (98-147)**	**106 (83-168)**	0.697
NLO	**2.12 (1.94-2.76)**	**1.95 (1.32-2.78)**	0.294
MLO	**0.34 (0.26-0.39)**	**0.28 (0.20-0.36)**	0.099

Veriler medyan ve çeyrekler arası aralık olarak sunuldu %50 (%25-%75).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Enflamasyon AF ilişkisi hem klinik hem deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Literatürde bazı kohort çalışmalarda enflamasyonu doğrudan cerrahinin kendisinin tetiklediği öne sürülürken, bir kısmında gelişen AF'nin enflamatuvar yanıtı tetiklediği öne sürülmektedir (3). Her iki durum da genel olarak geçerliliği gösterilmiş, kabul gören mekanizmalardır.

Kardiyovasküler cerrahi sonrası POAF gelişimi ile ilişkili olarak yapılan çalışmalarda IL-2, IL-6 gibi enflamatuvar belirteçlerde artış saptanmıştır (2, 4, 6). Ancak bu belirteçler rutin kullanımı genelde olmayan, maliyeti daha yüksek testlerdir. Dolayısıyla klinikte rutin uygulaması olan, hem ucuz hem de ölçüm hatasının daha az olduğu tanı testlerinin seçilmesi önemlidir. Toplam beyaz küre, nötrofil ve lenfosit sayıları gibi hücresel parametreler kardiyovasküler olayların tahmininde kullanılsa da bu parametrelerin komplike rolleri ve diğer değişkenlerle ilişkileri kafa karıştırıcıdır. Örneğin, artmış nötrofil sayısı non-spesifik bir enflamatuvar duruma işaret ederken, azalmış lenfosit sayısı, deprese olmuş immün cevap, genel sağlık durumunun bozulması ve artmış psikolojik stres ile ilişkilendirilebilir. Dolayısıyla bu parametrelerin birbirine oranlanarak kullanılması birbirine zıt da çalışabilen farklı yolakları bir arada değerlendirmeye olanak sağlamaktadır (7). Bununla birlikte beyaz küre ve alt-tipleri, platelet, CRP, NLO ve PLO oranları gibi çeşitli enflamatuvar biyobelirteçlerin de kardiyovasküler hastalıklarda prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir (8). Ancak literatürde bu konuda yapılan çalışmalarda uyumsuzluk dikkat çekmektedir. En olası farklılık AF gelişiminin değerlendirilmesi ile ilişkili olabilir. Asemptomatik ve tekrarlı olmayan AF'lerin doğru şekilde değerlendirilememesi karışıklığın nedeni olabilir.

Bu çalışmada iki grup arasında sadece pre-operatif platelet sayısındaki fark anlamlı olarak ortaya çıkmaktadır. POAF (+) grupta pre-operatif platelet sayıları POAF (-) grupla karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Güngör ve ark. (9), bu çalışma ile uyumlu olacak şekilde POAF tanısı alan hastalarda postoperatif platelet, nötrofil ve lökosit düzeylerinde anlamlı bir fark gözlenmezken; bu çalışmadan farklı olarak PLO'da anlamlı bir artış olduğunu rapor etmişlerdir. Yine bu çalışmaya benzer

şekilde literatürde NLO ve diğer hücre sayılarında POAF açısından anlamlı bir fark olmadığı da gösterilmiştir (10,11).

KAYNAKLAR

1. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res*. 2017;120(9):1501-1517. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.309732.

2. Dobrev D, Aguilar M, Heijman J, Guichard JB, Nattel S. Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(7):417-436. doi:10.1038/s41569-019-0166-5.

3. Rienstra M, Sun JX, Magnani JW, et al. White blood cell count and risk of incident atrial fibrillation (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 2012;109(4):533-537. doi:10.1016/j.amjcard.2011.09.049.

4. Harada M, Van Wagoner DR, Nattel S. Role of inflammation in atrial fibrillation pathophysiology and management. *Circ J*. 2015;79(3):495-502. doi:10.1253/circj.CJ-15-0138.

5. Jacob KA, Nathoe HM, Dieleman JM, van Osch D, Kluin J, van Dijk D. Inflammation in new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic review. *Eur J Clin Invest*. 2014;44(4):402-428. doi:10.1111/eci.12237.

6. Thambidorai SK, Parakh K, Martin DO, et al. Relation of C-reactive protein correlates with risk of thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2004;94(6):805-807. doi:10.1016/j.amjcard.2004.06.011.

7. Weedle RC, Da Costa M, Veerasingam D, Soo AWS. The use of neutrophil lymphocyte ratio to predict complications post cardiac surgery. *Ann Transl Med*. 2019;7(23):778. doi:10.21037/atm.2019.11.17.

8. Oylumlu M, Yıldız A, Oylumlu M, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is a predictor of in-hospital mortality patients with acute coronary syndrome. *Anatol J Cardiol*. 2015;15(4):277-283. doi:10.5152/akd.2014.5366.

9. Gungor H, Babu AS, Zencir C, et al. Association of Preoperative Platelet-to-Lymphocyte Ratio with Atrial Fibrillation after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Med Princ Pract*. 2017;26(2):164-168. doi:10.1159/000453614.

10. Cerit L, Kemal H, Gulsen K, Ozcem B, Cerit Z, Duygu H. Relationship between Vitamin D and the development of atrial fibrillation after on-pump coronary artery bypass graft surgery. *Cardiovasc J Afr*. 2017;28(2):104-107. doi:10.5830/CVJA-2016-064.

11. Anatoĺevna RO, Veniaminovich FO, Mikhaylovich KS. Predictors of new-onset atrial fibrillation in elderly patients with coronary artery disease after coronary artery bypass graft. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(5):444-449. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2016.05.017.

Presentation ID / Sunum No= 5

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Effects of Energy Drink on Alveolar Bone Tissue in Experimental Periodontitis in Rats

Tuğçe Paksoy[1*], Muhsin Özdem[2], Tülin Fırat[3], Sıddık Malkoç[4], and Olgu Alperat Kılıç[5]

[1] Department of Periodontology/Faculty of Dentistry/Beykent University, Istanbul, Turkey http://orcid.org/0000-0001-6204-7304*

[2] Private Practice in Periodontology, Istanbul, Turkey http://orcid.org/0000-0001-7061-2879

[3] Department of Histology and Embryology/Faculty of Medicine/Bolu Abant Izzet Baysal University, Bolu, Turkey http://orcid.org/0000-0002-8317-7092

[4] Private Practice in Orthodontics, Istanbul, Turkey http://orcid.org/0000-0003-4132-0986

[5] Department of Periodontology/Alanya Oral and Dental Health Center, Alanya, Turkey http://orcid.org/0000-0003-4164-2141

**Corresponding author:*

Tuğçe PAKSOY

Beykent University, Faculty of Dentistry, Department of Periodontology

Cumhuriyet Mah. Turgut Özal Bulvarı Beykent Üniversitesi Büyükçekmece, Külliyesi, 34500 Büyükçekmece/İstanbul,

E mail: tugcepaksoy@beykent.edu.tr , tugceakap86@hotmail.com

Tel: +90 4441997

Abstract

Aim: The aim of this study was to evaluate the effects of regular consumption of energy drinks (EDs) on alveolar bone loss (ABL) in experimental periodontitis in rats.

Materials and Methods: Thirty-two Wistar Albino rats were allocated to one of the subsequent groups as non-ligatured distilled water (DW) group (H-DW), non-ligatured ED group (H-ED), ligatured DW group (EP-DW), ligatured ED group (EP-ED). In the ligature groups, a 4.0 silk suture was placed submarginally around the second molars in both maxillary quadrants. The animals were sacrificed after 14 days. Bone loss was evaluated using micro-computed tomography and histometry. Bone metabolism was assessed using immunohistochemistry against osteoprotegerin (OPG) and Receptor Activator of NF-κB Ligand (RANKL).

Results: In terms of Bone Volume/Tissue Volume (BV/TV) ratio, bone mineral density (BMD) and ABL levels, no significant difference was found between the ED and DW groups. For both non-ligatured and the ligatured groups, the levels of ABL in the ED group were significantly higher than the DW groups. RANKL levels in the EP-ED group were found to be significantly higher than the H-DW, H-ED, and EP-DW groups ($p<0.05$) and RANKL levels of EP-DW group were significantly higher than those of the H-DW and H-ED groups ($p<0.05$). RANKL/OPG levels of EP-ED group were higher than those of the EP-DW group ($p<0.05$).

Conclusion: Regular consumption of ED may have a negative effect on the induction and progression of experimental periodontitis.

Keywords: Alveolar bone, Animal model, Periodontal disease, Osteoclast, Radiography

Özet:

Amaç: Bu çalışmanın amacı deneysel periodontitis oluşturulan şıçanlarda düzenli enerji içeceği (Eİ) tüketiminin alveoler kemik kaybı (AKK) üzerindeki etkilerini değerlenmektir.

Materyal ve Metot: Otuz iki Wistar albino sıçan 4 gruba ayrılmıştır: ligatürlenmeyen periodontal olarak sağlıklı distile su (DS) grubu (S-DS), ligatürlenmeyen periodontal olarak sağlıklı Eİ grubu (S-Eİ), ligatürlenerek deneysel periodontitis (DP) oluşturulmuş DS grubu (DP-DS), ligatürlenerek DP oluşturulmuş Eİ grubu (DP-Eİ). Ligatür gruplarında, her iki maksiller kadranın 2. molar dişleri etrafına submarjinal olarak 4.0 ipek sütur yerleştirilmiştir. İşlemden 14 gün sonra hayvanlar sakrifiye edilmiştir. Kemik kaybı mikro-bilgisayarlı tomografi ve histometrik ölçümler kullanılarak değerlendirilmiştir. Kemik metabolizması osteoprotegerin (OPG) ve reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand (RANKL) ile immunohistokimyasal yöntemler kullanılarak değerlendirilmiştir.

Veriler: Kemik Hacmi (Bone Volume, BV) / Doku Hacmi (Tissue Volume, TV) oranı, kemik mineral yoğunluğu (Bone mineral density, BMD) ve AKK düzeyleri açısından Eİ ve DS grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Hem ligatürlenen hem de ligatürlenmeyen gruplar için, Eİ grubundaki AKK seviyeleri DS gruplarından anlamı derecede yüksektir (p<0.05). DP-Eİ grubundaki RANKL seviyesi; S-DS, S-Eİ ve DP-DS gruplarından anlamlı derecede fazladır (p<0.05) ve DP-DS grubundaki RANKL seviyesi de S-DS ve S-Eİ gruplarından anlamlı derecede yüksektir (p<0.05). DP-Eİ grubunun RANKL / OPG seviyeleri DP-DS grubundan daha yüksek bulunmuştur (p<0.05).

Sonuç: Düzenli Eİ tüketimi, deneysel periodontitisin indüksiyonu ve ilerlemesi üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabilir.

Anahtar kelimeler: Alveolar Kemik, Hayvan modeli, Periodontal hastalık, Osteoklast, Radyografi

1. Introduction

Energy drinks (EDs) have been consumed to accelerate metabolism, increase body resistance and give energy especially among young people and young adults as a worldwide target audience, because of internet, advertising and television campaigns [1, 2]. ED often contain a wide variety of substances, often including caffeine, taurine, sucrose / glucose, vitamins, and herbal supplements such as guarana, ginseng, and gingko biloba. The effects of these components on ED are not fully understood. Caffeine increases performance and improves concentration and alertness, but may have negative effects on the bones, including decreases in bone calcium contents, bone mineral density, and bone mineral loss [3]. It was shown that caffeine reduces renal reabsorption and calcium absorption, resulting in an increased urinary calcium excretion [4, 5]. Caffeine damages alveolar bone tissue, resulting in periodontitis [6, 7].

Periodontitis is an inflammatory disease of chronic nature in the supporting tissues of the teeth that affects almost 50% of adults older than 30 years of age and biofilms of dysbiotic plaques take the lead in initiating the disease (8). Systemic (*e.g.*, diabetes mellitus) and environmental risk factors (e.g., tobacco smoking, poor oral hygiene) may regulate periodontal disease development and severity. In the literature, there is an experimental study evaluating the effect of ED on bone formation in the expanded inter-premaxillary suture [9], and the authors found that consumption of an ED throughout the initial phases of the orthopedic expansion of the inter-maxillary suture areas may stimulate bone formation and shorten the period necessitated for retention. However, any study investigating its effects on the alveolar bone tissue in periodontitis has not been performed so far.

Based on this shortcoming in the literature, this study aimed to evaluate the effects of a widely used ED¶ on alveolar bone tissue in rats who had experimental periodontitis.

2. Materials & methods

2.1. Animals

In the study, 32 male 10-12- week- old Albino Wistar rats weighing between 200-300 grams were obtained from the KOBAY Experimental Animals Laboratory (Ankara, TURKEY). All animals were housed in the same conditions, in standard humidity, 12 hour- light / 12 hour dark cycle, and under 25 ± 3^0 C ambient temperature in groups of 8 in plastic-based wire mesh cages, and fed *ad libitum* with food and water.

The study was carried out at Abant Izzet Baysal University Experimental Animal Research and Application Center and approved by Abant Izzet Baysal University Experimental Animal Ethics Committee with the protocol number 2015 / 39. The study protocol and the manuscript were created in accordance with the Guidelines laid down by the National Institute of Health (NIH) in the USA regarding the care and use of animals for experimental procedures.

2.2. Experimental design

A total of 32 rats were randomly divided into four groups: 1) Non-ligatured distilled water (DW) group (H-DW Group) (n=8), 2) Non-ligatured ED group (H-ED Group) (n=8), 3) Ligatured distilled water group (EP-DW Group) (n=8), 4) Ligatured ED group (EP-ED Group) (n=8). The experimental periodontitis model was realized bu application of a ligature. The study was completed with 31 rats because one of the rats in the ligatured ED group was lost due to complications of anesthesia. Groups received DW or ED orally (with gavage).

2.3. Induction of periodontitis

The rats were anesthetized by intramuscular administration of 40-50 mg/kg ketamine (Ketalar, Pfizer, New York, NY, USA) and 2-5 mg/kg xylazine (Rompun, Bayer Laboratories, Istanbul, Turkey) to create an experimental periodontitis model. To confirm the depth of anesthesia, the reflexes of rats against skin and finger pinching were checked. For each rat, the experimental periodontitis model was established by placing 4.0 silk sutures submarginally around the cervix of the right and left upper 2. molar teeth. Ligatures were kept in the region for 14 days and were checked twice a week without using anesthesia [10].

2.4. Adjustment and administration of energy drinks

Energy drink was given by oral gavage one day after ligature application for 14 days. Considering the possible local effects of drinking the energy of the rats, some ED was left in the rat mouth while the injector was taken out of the mouth. Dose adjustment was made assuming that an adult person (approximately 70 kg), consumes 1 can of 250 ml ED[¶] (~ 3.6 ml/kg) per day [11]. The other groups were also started to have DW at the same time, at the same dose, and in the same way.

2.5. Sacrifice of the animals and preparation of the samples

Rats were sacrificed on the 15th day after ligature placement. After dissecting the upper jaw of each rat, the right and left jaws were separated and evaluated randomly, following the midline between the central incisors. The micro-tomographic evaluation was performed on a half jaw and histometric and immunohistochemical analysis was performed on the other half-jaw.

2.6. Micro-Computed tomography nalysis

The samples were placed in SkyScan1172 compact Micro CT (Skyscan NV, Kontich, Belgium) with 100 kV and 100 mA power, 0.5 mm aluminum filter and 11 Mega Pixels camera. A total of 13-14 microns in thickness were scanned with 400-450 sections taken from the sample. Digital Imaging and Communication in Medicine (DICOM) compatible images were converted to Bit Map Picture (BMP) format. The image impurities and radiological artefacts were eliminated and prepared for mathematical analysis using the N Recon 1.6.9.4 SkyScan, Kontich, Belgium program in the crude radiological images obtained after the M-CT scan. In the first stage, the number of sections in the selected section range was taken into account and the distances between Mesial Enamel-Cement Border (MECB)-Mesial Crestal Bone (MCB)- Furcation Roof (FR)-Furcation Crestal Bone (FCB) and Distal Enamel-Cement Border (DECB)-Distal Crestal Bone (DCB) were measured using the linear distance measurement function of the program in 6 sections. Meanings of 3 measurements from each sample were taken and Alveolar Bone Loss (ABL) was calculated. In the second step, the region of interest was determined by selecting the Region of Interest function in the CTAN program of the alveolar bone region. Afterward, Binary Page was moved to, bone areas were determined with appropriate Thresholding function and bone mineral density and microstructure were determined. Bone Volume / Tissue Volume (BV / TV), bone mineral density (BMD) and ABL were measured by this method. 3D models were created by using the obtained radiological image series CT VOX 2.6.0 (SkyScan, Kontich, Belgium). Measurements were performed by one examiner in a masked manner.

2.7. Histometric analysis

The samples were fixed in 10% neutral formaldehyde solution for 24-72 hours. The bone tissue was decalcified in decalcification solution with formic acid (Merck Formic acid 98-100% for analysis EMSURE®

ACS) until the bone tissue reached ideal softness for examination, tissue follow up was made and embedded in paraffin blocks. Three μm thick sections were taken by a microtome (Leica RM 2125, Wetzlar, Germany) in mesiodistal direction on the sagittal axis. Paraffin sections were stained with hematoxylin-eosin after waiting at 60 °C. The linear changes in the respective areas of stained sections evaluated by light microscopy (Nikon ECLIPSE 80i, Nikon Instruments Europe BV, Amsterdam, Nederlands). The loss of alveolar bone was measured by taking the distance from the enamel-cement junction to the alveolar bone crest. Measurements were evaluated at three points on both the mesial and distal sides to measure the alveolar bone level. A mean value of six measurements was recorded and calculated. The histometric evaluation of alveolar bone loss was performed by an experienced histopathologist.

2.8. Immunohistochemical analysis

Deparaffinization and dehydration of the sections were performed. The sections were pretreated in 10 mM sodium citrate buffer (pH 6.0) using a microwave for antigen retrieval. The sections were then treated with 3% hydrogen peroxide for endogenous peroxidase activity. After incubation with UV block for 10 minutes, samples were incubated with primary antibodies overnight. The antibodies were used as follows: anti-Receptor Activator of NF-κB Ligand (RANKL) (polyclonal goat antibody sc:7628; Santa Cruz Biotechnology Inc., Santa Cruz, CA, USA; diluted 1:100) and anti-osteoprotegerin (OPG) (polyclonal goat antibody n-20 sc:8468; Santa Cruz Biotechnology Inc., Santa Cruz, CA, USA; diluted 1:100). After washing three times with phosphate-buffered saline, the sections were incubated with secondary antibody for 30 minutes, washed three times with phosphate-buffered saline, and reacted with streptavidin-horseradish peroxidase-reagent for 30 minutes. Following three times washes with phosphate-buffered saline, samples were incubated with a 3,30-diaminobenzidine chromogen to visualize the immunoreactivity. Sections were counterstained with hematoxylin and analyzed by light microscopy. Alveolar bone areas around the roots of the second molars were evaluated. The expression of RANKL and OPG examined as the RANKL+ cells and OPG + cells of the bone surrounding the teeth. All sections were evaluated from six different areas (three from mesial aspect and three from the distal aspect) under 1,000x magnification and the ROI was adjusted to 10,000 μ m2 area to standardize measurements.

2.9. Statistical analysis

The SPSS® 22.0 program (SPSS, Chicago, IL, USA) was used for statistical analysis. The consistency of the parameters to normal distribution was assessed by the Shapiro Wilks test. The Kruskal Wallis test was used to compare the parameters that did not show the normal distribution in the comparison of quantitative data between the groups while the post hoc Mann Whitney U test was used to determine the group causing the difference. Significance was evaluated at $p < 0.05$ level.

3. Results

Experimental periodontitis was successfully achieved, and ligation caused periodontal destruction and alveolar bone loss around maxillary second molar teeth.

3.1. Micro CT analyses

As seen in Figure1a and 1b, there was a statistically significant difference between the groups in terms of BV / TV, ABL and BMD levels ($p < 0.05$). BV / TV and BMD levels of non-ligatured groups were found to be significantly higher than the ligatured groups ($p < 0.05$). As seen in Figure 1c, ABL levels of ligatured groups were found to be significantly higher than the non-ligatured groups ($p < 0.05$). However, there was no statistically significant difference between the ED and DW groups in terms of BV / TV, BMD and ABL levels.

3.2. Histological and immunohistochemical analyses

As shown in Figure 2, there was a statistically significant difference between the groups in terms of ABL levels ($p < 0.001$). For both non-ligatured and the ligatured groups, the levels of ABL in the ED group were found to be significantly higher than the DW groups ($p <0.05$). The highest level of ABL was detected in EP-ED groups.

As shown in Figure 3a, OPG levels of H-DW and H-ED groups were significantly higher than those of the EP-DW and EP-ED groups ($p < 0.05$).

As seen in Figure 3b, RANKL levels in the EP-ED group were found to be significantly higher than those of the H-DW, H-ED and EP-DW groups (p_1: 0.001; p_2: 0.001; p_3: 0.012; $p < 0.05$). RANKL levels of EP-DW

group were found to be significantly higher than those of the H-DW and H-ED groups (p_1: 0.001; p_2: 0.004; $p < 0.05$). There was no statistically significant difference between the H-DW and H-ED groups in terms of RANKL levels ($p > 0.05$).

As seen in Figure 3c, there was a statistically significant difference between the groups in terms of RANKL / OPG levels ($p < 0.001$). RANKL / OPG levels of H-DW and H-ED groups were found to be significantly lower than those of the EP-DW and EP-ED groups (p_1: 0.002; p_2:0.001; $p < 0.05$). RANKL / OPG levels of EP-ED group were found to be significantly higher than those of the EP-DW group ($p < 0.05$). There was no statistically significant difference between the other groups in terms of RANKL / OPG levels ($p > 0.05$).

4. Discussion

In this study, the effects of the widely used ED on alveolar bone tissue in experimental periodontitis in rats were investigated by microtomographic, histometric, and immunohistochemical methods. Although there is a study in the literature showing that administration of an ED throughout the initial phases of the orthopedic expansion of the inter-maxillary suture areas may stimulate bone formation and reduce the period necessitated for retention [10], so far any study have not evaluated the possible consequences of ED on alveolar bone tissue in periodontitis.

According to the findings of our study, it was found that although it could not be proved by microtomography, ED was found to cause alveolar bone loss in the light of histological findings. In our study, when the results of histologically predicted alveolar bone loss were examined, EP groups showed statistically significantly greater bone loss than healthy groups. Statistically significant excess bone loss was found among ED groups compared to DW groups. These results are consistent with immunohistochemically calculated RANKL levels and RANKL / OPG ratio of the groups. Numerous animal studies have shown that the increase in mechanical trauma and plaque accumulation caused by ligatures applied induce periodontal inflammation which ensues in alveolar bone resorption as a result of increased osteoclast activity [12, 13, 14]. Although the distribution of RANKL / OPG ratio differed from study to study, it is generally higher in individuals with periodontitis compared to healthy controls [15, 16, 17, 18, 19]. In our study, it is thought that the experimental periodontitis model is formed due to the increase in RANKL release and a decrease in OPG secretion.

In our study, Micro-CT was preferred among other radiographic techniques, due to the advantages it offers. The significant intergroup difference in the microtomographic BV / TV and ABL values was created by the disease model we used; and accordingly the bone volume decreased in the test groups. Similar to our study, other studies have reported that the alveolar bone height decreases in the experimental periodontitis groups and that there is degradation in the parameters that express the microarchitectural structure of the trabecular bone [20, 21, 22]. Caffeine is the main ingreident of ED and is found in increased amounts (150 mg/L) in EDs. It is reported that caffeine indirectly affects bone resorption through stimulation of inflammatory mediators, increases cyclooxygenase/prostaglandin E_2-associated RANKL-mediated osteoclastogenesis, and may induce inhibitory effects of prostaglandin E_2 on osteoblast-like cells [23, 24]. The results of Bezerra JP et al. study showed that caffeine intake was associated with increased bone loss and RANKL / OPG cell rate in the presence of ligatured teeth [25].

In terms of BMD, bone mineral density was found to be lower in ED groups. In the literature, while some studies concluded that increased coffee consumption decrease BMD [23, 26], some studies showed that caffeine intake was not a significant risk factor for low BMD [27, 28]. In a study of Duerta et al., the authors evaluated the effects of the daily intake of high doses of caffeine in the early stages of bone healing and on bone density on a surgically created critically large defect in the tibia of rats by histometric analysis [28]. They concluded that increased amounts of caffeine intake every day might disturb the early stages of bone healing but does not alter bone density after 56 days of consumption

In one of the studies on the effects of taurine, that is found within ED, on the bone; it was stated that osteoclast formation and bone resorption were prevented by the use of a taurine agent which inhibits inflammatory bone resorption in periodontal disease [29]. It has also been found that taurine inhibits experimental bone resorption, osteoclast formation and decreases survival [30]. In our study, the possible positive effects of taurine are thought to be suppressed by the high content of caffeine in bone metabolism.

As a limitation of our study, the blood glucose values of rats were not examined. To reach a definite conclusion on the negative effects of EDs on alveolar bone metabolism, further animal and human studies

should be performed in which the ED is used for longer periods, its ingredients are examined one by one and the cause of its adverse effect is investigated.

In conclusion, the negative effects of ED on alveolar bone is supported by the results of immunohistochemical and histological analysis.

Footnote

¶ RedBull®, Turkey

Acknowledgments

This study was supported by the Scientific Research Projects Unit of Bolu Abant Izzet Baysal University (Project number: 2015.06.05.940).

Disclosure Statement

No potential conflict of interest was reported by the authors.

Funding Sources

This study was supported by the Scientific Research Projects Unit of Bolu Abant Izzet Baysal University (Project number: 2015.06.05.940).

References

[1] Seifert SM, Schaechter JL, Hershorin ER, Lipshultz SE. Health effects of energy drinks on children, adolescents, and young adults. Pediatrics 2011; 127(3): 511-28. DOI: 10.1542/peds.2009-3592

[2]. Hurlock L, Lee MG. Potential health problems with the use of energy drinks. The West Indian medical journal 2012; 61(1): 1-2. DOI: 10.7727/wimj.2012.106

[3] O'Brien MC, McCoy TP, Rhodes SD, Wagoner A, Wolfson M. Caffeinated cocktails: energy drink consumption, high-risk drinking, and alcohol-related consequences among college students. Academic Emergency Medicine 2008; 15(5): 453-60. DOI:10.1111/j.1553-2712.2008.00085.x

[4] Pennay A, Lubman DI. Alcohol and energy drinks: a pilot study exploring patterns of consumption, social contexts, benefits and harms. Biomed Central Research Notes 2012; 5: 369. DOI: 10.1186/1756-0500-5-369

[5] Massey LK, Whiting SJ. Caffeine, urinary calcium, calcium metabolism and bone. *The* Journal of Nutrition 1993;123(9):1611-4. DOI: 10.1093/jn/123.9.1611

[6] Han K, Hwang E, Park JB. Association between Consumption of Coffee and the Prevalence of Periodontitis: The 2008-2010 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. PLos One 2016; 11(7): e0158845. DOI: 10.1371/journal.pone.0158845

[7] Bezerra JP, da Silva LR, de Alvarenga Lemos VA, Duarte PM, Bastos MF. Administration of high doses of caffeine increases alveolar bone loss in ligature-induced periodontitis in rats. Journal of Periodontology 2008; 79(12): 2356-60. DOI: 10.1902/jop.2008.080204

[8] Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. Journal of Periodontology 2018; 89(Suppl 1): S173-S82 doi: 10.1002/JPER.17-0721.

[9] Birlik M, Kazancioglu HO, Aydin MS, Aksakalli S, Ezirganlı S. Effect of Energy Drink on Bone Formation in the Expanded Inter-Premaxillary Suture. Journal of Craniofacial Surgery 2017; 28(1): 285-9. DOI:10.1097/SCS.0000000000003244

[10] Li X, Wu X, Ma Y, Hoa Z, Chen S et al. Oral administration of 5-hydroxytryptophan aggravated periodontitis-induced alveolar bone loss in rats. Archives of Oral Biology 2015; 60(5): 789-98 DOI: 10.1016/j.archoralbio.2015.01.015

11] Tek M, Toptas O, Akkas I, Kazancioğlu H, Firat T, Ezirganlı S, et al. Effects of energy drinks on soft tissue healing. Journal of Craniofacial Surgery 2014; 25(6): 2084-8. doi: 10.1097/SCS.0000000000001013.

[12] Carvalho Rde S, de Souza CM, de Souza Neves JC, Holanda-Pinto SA, Pinto LMS, Brito GAC, de Andrade GM. Vitamin E does not prevent bone loss and induced anxiety in rats with ligature-induced periodontitis. Archives of Oral Biology 2013; 58(1): 50–58. doi: 10.1016/j.archoralbio.2012.04.020.

[13] Toker H, Ozdemir H, Eren K. N-Acetylcysteine, a thiol antioxidant, decreases alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats. Journal of Periodontology 2009; 80(4): 672–678. doi: 10.1111/j.1600-0765.2012.01497.x.

[14] Yang H, Wen Q, Xue J, Ding Y. Alveolar bone regeneration potential of a traditional Chinese medicine, Bu-Shen-Gu-Chi-Wan, in experimental periodontitis. Journal of Periodontal Research. 2014; 49(3): 382–389 doi: 10.1111/jre.12117.

[15] Crotti T, Smith MD, Hirsch R, Soukoulis S, Weedon H et al. Receptor activator NF kappaB ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG) protein expression in periodontitis. Journal of Periodontal Research 2003; 38(4): 380–387. DOI: 10.1034/j.1600-0765.2003.00615.x

[16] Kawai T, Matsuyama T, Hosokawa Y, Makihira S, Seki M et al. B and T lymphocytes are the primary sources of RANKL in the bone resorptive lesion of periodontal disease. The American Journal of Pathologists 2006; 169(3): 987–998. DOI: 10.1002/jor.21326

[17] Wara-aswapati N, Surarit R, Chayasadom A, Boch JA, Pitiphat W. RANKL upregulation associated with periodontitis and Porphyromonas gingivalis. Journal of Periodontology 2007; 78(6): 1062–1069. DOI:10.1002/jor.21326

[18] Bostanci N, Ilgenli T, Emingil G, Afacan B, Han B et al. Differential expression of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin mRNA in periodontal diseases. Journal of Periodontal Research 2007; 42(4): 287–293. DOI:10.1002/jor.21326

[19] Lu HK, Chen YL, Chang HC, Li CL, Kuo MYP. Identification of the osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand system in gingival crevicular fluid and tissue of patients with chronic periodontitis. Journal of Periodontal Research 2006; 41(4):354–360. DOI: 10.1002/jor.21326

[20] Bae SH, Ha MH, Choi EY, Choi JI, Choi IS et al. Effects of daidzein on alveolar bone loss and internal microstructures of bone in a rat model of experimental periodontitis: a study using micro-computed tomography. Journal of Periodontal Research 2016; 51(2): 250–256. DOI: 10.1111/jre.12304

[21] Liu YF, Wu LA, Wang J, Wen LY, Wang XJ. Micro-computerized tomography analysis of alveolar bone loss in ligature- and nicotine-induced experimental periodontitis in rats. Journal of Periodontal Research 2010; 45(6): 714–719. DOI: 10.1111/j.1600-0765.2010.01290.x

[22] Seto H, Toba Y, Takada Y, Kawakami H, Ohba H et al. Milk basic protein increases alveolar bone formation in rat experimental periodontitis. Journal of Periodontal Research 2007; 42(1): 85–89. DOI: 10.1002/jor.21326

[23] Liu SH, Chen C, Yang RS, Yen YP, Yang YT et al. Caffeine enhances osteoclast differentiation from bone marrow hematopoietic cells and reduces bone mineral density in growing rats. Journal of Orthopaedic Resarch 2011; 29(6): 954–960. DOI:10.1002/jor.21326

[24] Kamagata-Kiyoura Y, Ohta M, Cheuk G, Malektaj Y, Saltzman MJ et al. Combined effects of caffeine and prostaglandin E2 on the proliferation of osteoblast-like cells (UMR106-01). Journal of Periodontal Research 1999; 70(3):283–288. DOI:10.1902/jop.1999.70.3.283

[25] Bezerra JP, de Siqueira, A, Pires AG, Marques MR, Duarte P et al. Effects of Estrogen Deficiency and/or Caffeine Intake on Alveolar Bone Loss, Density and Healing: A study in rats. Journal of Periodontology 2013; 84(6): 839–849 doi: 10.3892/mmr.2015.3875

[26] Hallstrom H, Byberg L, Glynn A, Lemming EW, Wolk A et al. Long-term coffee consumption in relation to fracture risk and bone mineral density in women. American Journal of Epidemiology 2013;178(6):898-909. doi: 10.1093/aje/kwt062.

[27] Conlisk AJ, Galuska DA. Is caffeine associated with bone mineral density in young adult women? Preventive Medicine 2000; 31(5): 562-8. DOI:10.1006/pmed.2000.0742

[28] Duarte PM, Marques MR, Bezerra JP, Bastos MF. The effects of caffeine administration on the early stage of bone healing and bone density A histometric study in rats. Archives of Oral Biology 2009; 54(8): 717-22 DOI: 10.1016/j.archoralbio.2009.05.001

[29] Kim SJ, Lee HW, Gupta RC. Taurine, Bone Growth and Bone Development. Current Nutrition & Food Science 2008: 4(2): 135–144 DOI: 10.2174/157340108784245911

[30] Koide M, Okahashi N, Tanaka R, Kazuno K, Shibasaki K et al. Inhibition of experimental bone resorption and osteoclast formation and survival by 2-aminoethanesulphonic acid. Archives of Oral Biology 1999; 44(9): 711–719. DOI: 10.1016/S0003-9969(99)00067-9

Figure legends

Figure 1 Evaluation of Micro CT parameters between groups.

a) BV / TV, bone volume / tissue volume;

b) BMD; bone mineral density;

c) ABL, alveolar bone loss, (The values are shown as median ± standard deviation).

*$p < 0.05$ *vs.* H-DW

†$p < 0.05$ *vs.* H-ED

Figure 2 Evaluation of histologically calculated alveolar bone loss. ABL, alveolar bone loss (The values are shown as median ± standard deviation).

*$p < 0.05$ *vs.* H-DW

†$p < 0.05$ *vs.* H-ED

‡ $p < 0.05$ *vs.* EP-DW

Figure 3 Evaluation of immunohistochemical parameters

a) OPG, Osteoprotegerin;

b) RANKL, Receptor Activator of NF-κB Ligand;

c) RANKL / OPG, Receptor Activator of NF-κB Ligand / Osteoprotegerin (The values are shown as median ± standard deviation).

*$p < 0.05$ *vs.* H-DW

†$p < 0.05$ vs. H-ED

‡ $p < 0.05$ *vs.* EP-DW

Figure 1a

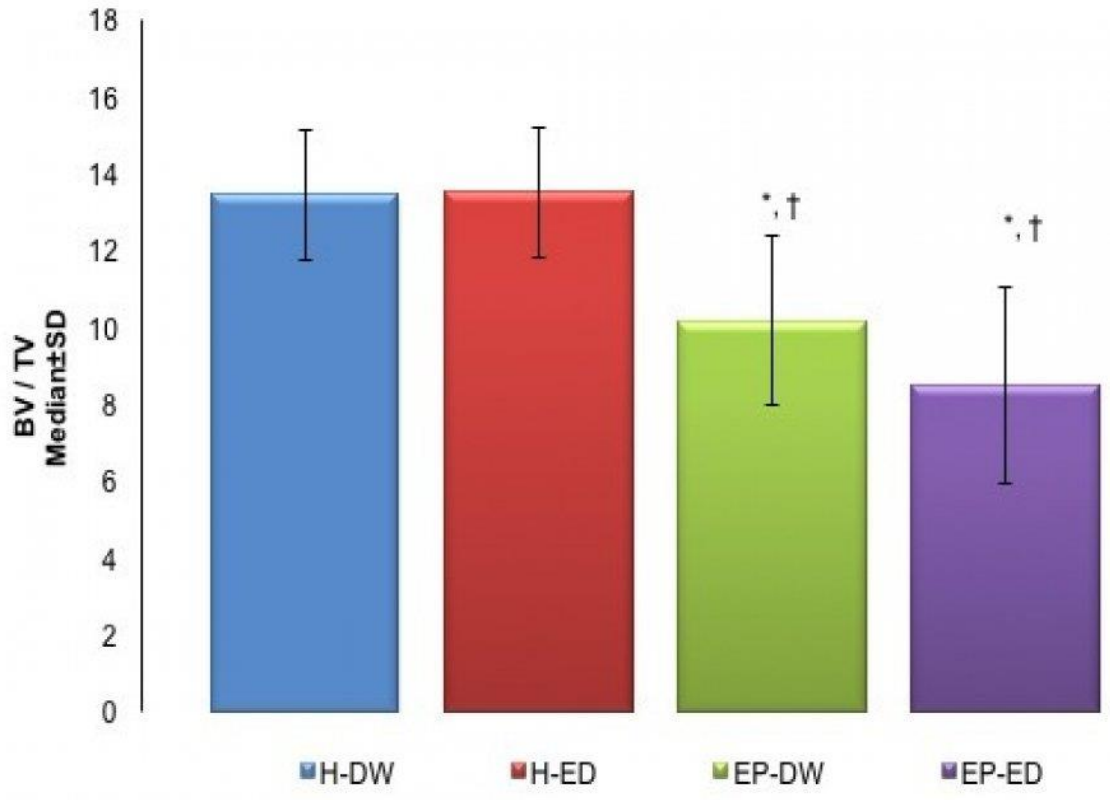


Figure 1b

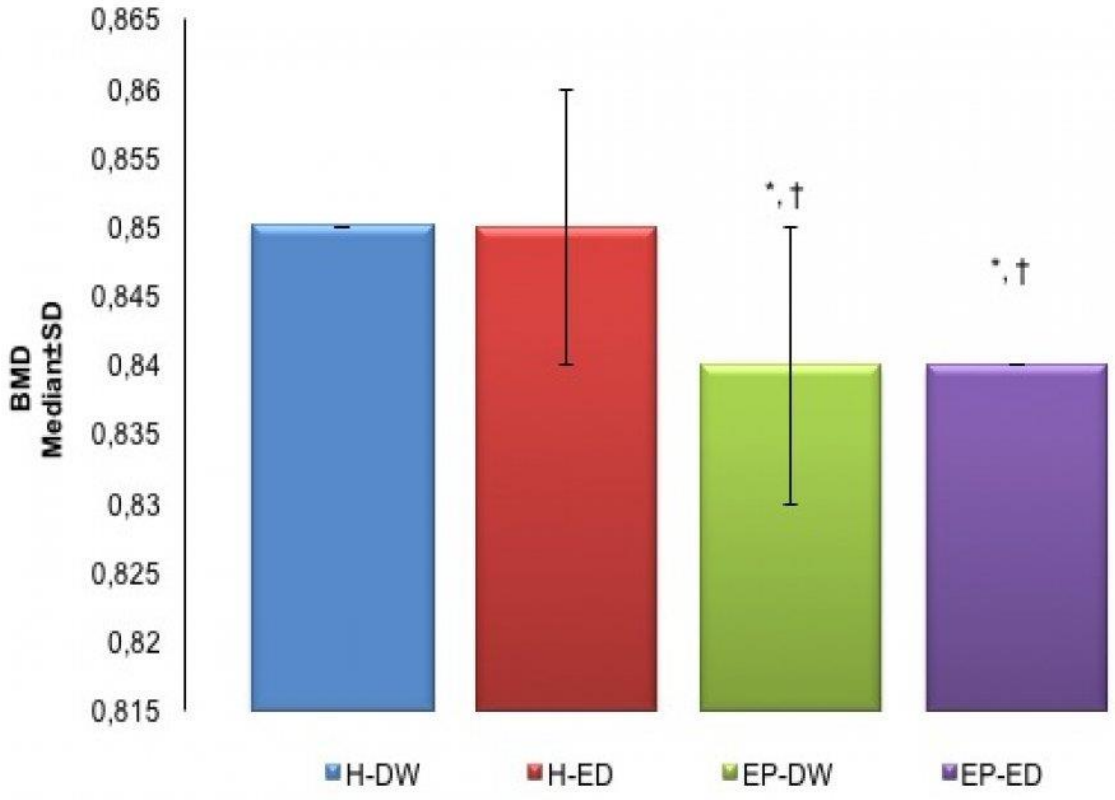


Figure 1c

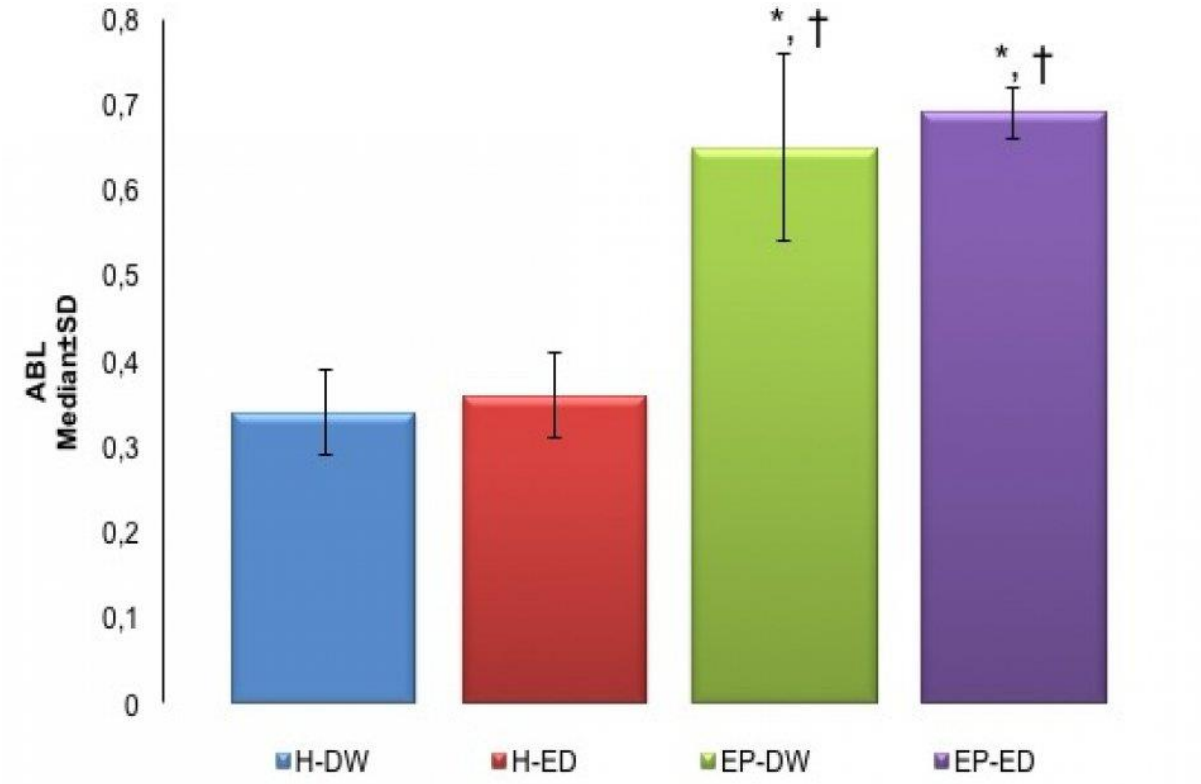


Figure 2

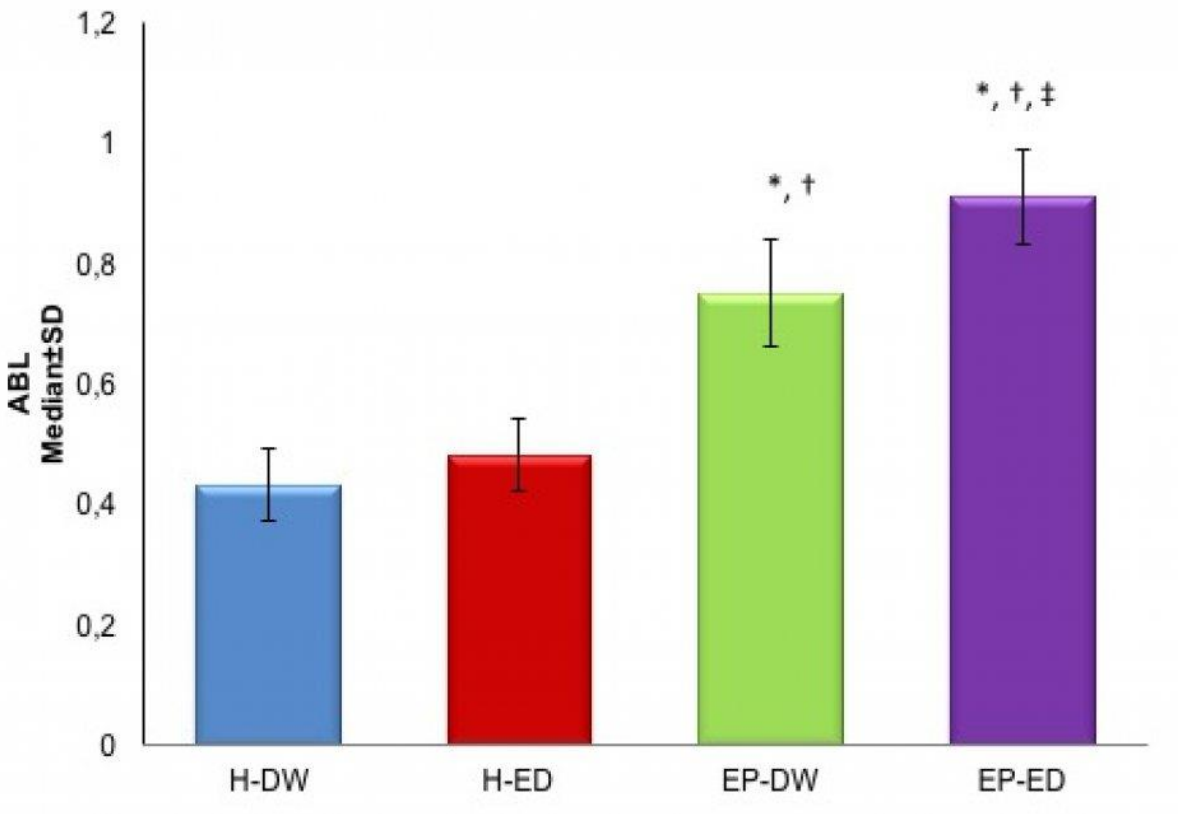


Figure 3a

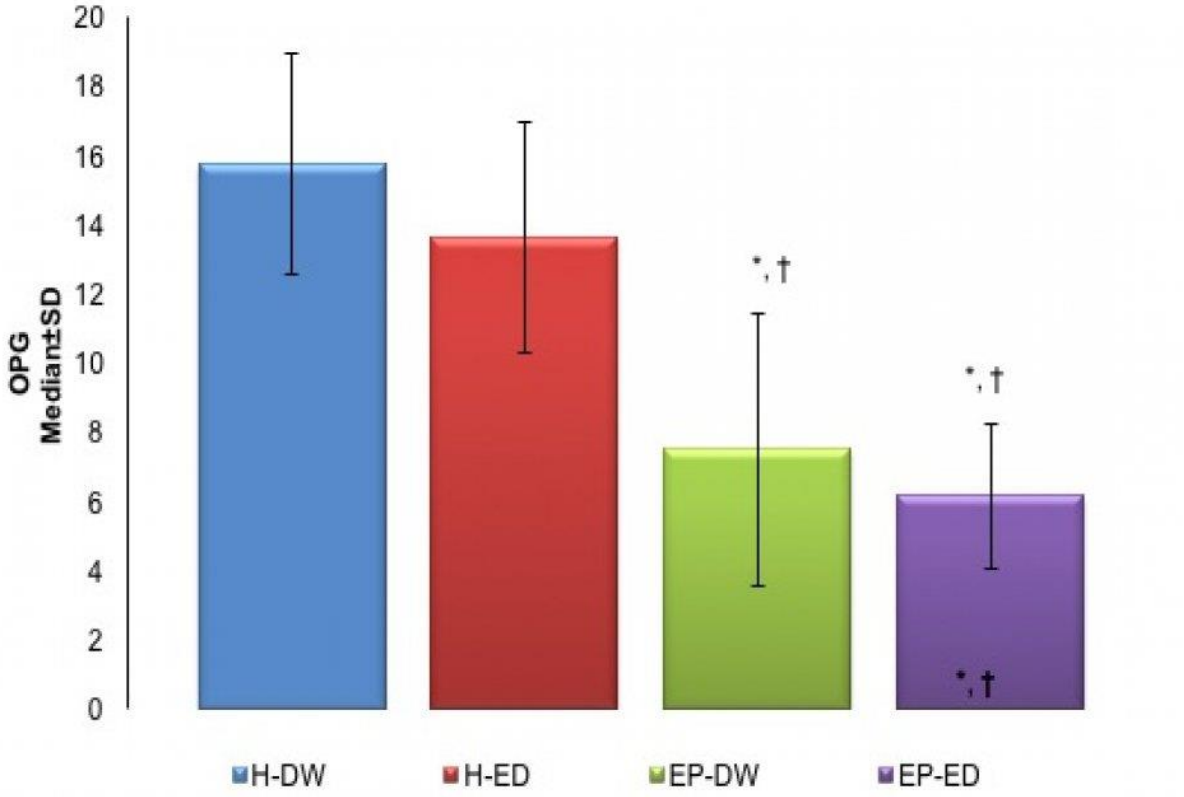


Figure 3b

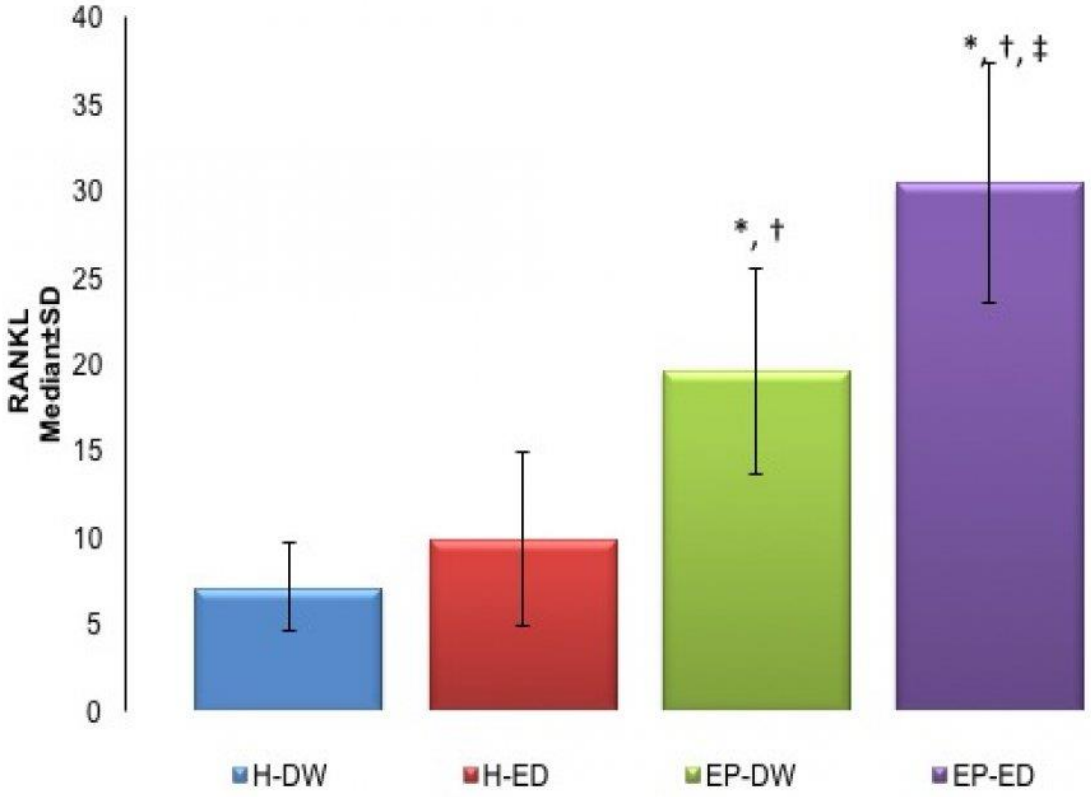
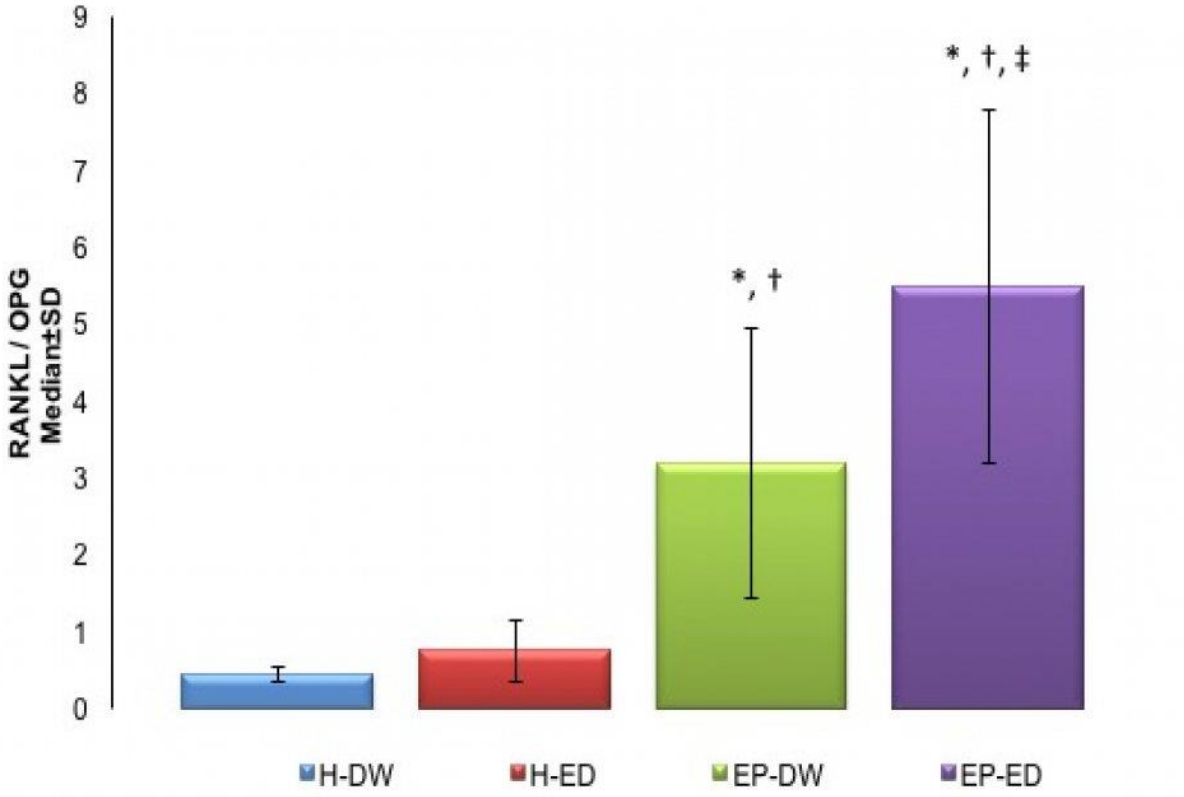


Figure 3c



Presentation ID / Sunum No= 28

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Okluzal Düzlem Eğiminin ANB Açısı Üzerine Etkisi

Influence of Occlusal Plane Inclination on ANB Angle

ÖZGE USLU AKÇAM
Dr. Öğr. Üyesi
Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı,
Ankara-Türkiye, ozgeakcam@gmail.com

ÖZ: Amaç: Maksilla ve mandibulanın anteroposterior ilişkilerinin tespiti ortodontik tedavi planında oldukça önemlidir ve sefalometrik analizlerle belirlenir. Bu ölçümlerden ANB açısı en sık kullanılan sefalometrik ölçümdür. Yüzün vertikal yapısının bu açıyı etkilediği düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı, okluzal düzlem eğiminin ANB açısı üzerine etkisini farklı iskeletsel yüz yapısına sahip bireylerde incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma materyalini bölüm arşivinden elde edilen, daha önce ortodontik tedavi hikayesi, Temporomandibuler eklem problemi veya kraniyofasiyal deformitesi olmayan 99 vakaya ait (33 iskeletsel Sınıf I, 33 İskeletsel Sınıf II, 33 İskeletsel Sınıf III vaka) lateral sefalometrik radyografiler oluşturmaktadır. Gruplama, ANB açısına göre yapılmıştır. ANB açısı 0-4˚arasında olan bireyler iskeletsel Sınıf I grubu; ANB açısı >4˚ olan bireyler iskeletsel Sınıf II grubu; ANB≤0˚ olan bireyler ise iskeletsel Sınıf III grubu oluşturmuştur. Lateral sefalometrik radyografiler üzerinde SNA, SNB, ANB ve SN-Okluzal düzlem açısal ölçümleri yapılmıştır. Parametrelerin cinsiyet ve sınıflara göre karşılaştırılmasında İki Faktörlü Faktöriyel Varyans analizi tekniği kullanılmıştır. Ölçümler arasındaki korelasyon katsayılarına ilişkin hesaplamada Pearson Korelasyon Analizi kullanılmıştır. Yapılan ölçümlerin güvenilirliğini değerlendirmek amacıyla da Ölçüm Tekrarlanabilirliği tekniği kullanılmıştır.

Bulgular: SNA, SNB ve ANB ölçümleri bakımından Sınıf I, II ve III grup ortalamaları arasındaki farklar istatistik olarak önemli bulunmuştur. Sınıf I, Sınıf II ve Sınıf III gruplarda SNA ve ANB ölçümleri arasında pozitif yönlü anlamlı korelasyon; SNA ve SN-Okluzal düzlem ve SNB ve SN-Okluzal düzlem ölçümleri arasında negatif yönlü anlamlı korelasyonlar tespit edilmiştir. Sınıf III grupta, kız bireylerde ANB ve SN-Okluzal düzlem arasında negatif ve anlamlı korelasyon tespit edilmiştir. Yapılan ölçümlerin tekrarlanabilirliği yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Maksilla ve mandibulanın kranial kaideye göre konumunu gösteren SNA ve SNB açıları ile SN-Okluzal düzlem açısı arasında ters yönlü bir ilişki mevcuttur. Okluzal düzlem eğimindeki küçük değişiklikler maksilla ve mandibulanın antero-posterior yön ilişkisini belirlemede kullanılan sefalometrik noktaların konumlarını etkilemektedir. Özellikle okluzal düzlem kullanılarak yapılan ölçümler yorumlanırken dikkate alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: Ortodonti, Sefalometrik analiz, Sagittal, Okluzal düzlem eğimi.

ABSTRACT: Aim: Determination of the anteroposterior relations of the maxilla and mandible is very important in orthodontic treatment plan and can be determined by cephalometric analysis. Among these measurements, the ANB angle is the most commonly used cephalometric measurement. It is thought that the vertical structure of the face affects this angle. The aim of this study is to examine the effect of occlusal plane inclination on the ANB angle in cases having different skeletal facial types.

Materials and Methods: **:** The study material consists of lateral cephalometric radiographs of 99 cases (33 Skeletal Class I, 33 Skeletal Class II, 33 Skeletal Class III cases) without previous orthodontic treatment history, temporomandibular joint problem or craniofacial deformity obtained from the department archive. Grouping was done according to the ANB angle. Individuals with an ANB angle between 0-4˚ are skeletal Class I group; individuals with ANB angle> 4˚ are skeletal Class II group; individuals with ANB≤0˚ formed the skeletal Class III group. SNA, SNB, ANB and SN-occlusal plane angular measurements were made on lateral cephalometric radiographs. The Two Factor Factorial Variance analysis technique was used to compare parameters according to gender and classes. Pearson Correlation Analysis was used to calculate the correlation coefficients between measurements. The Measurement Repeatability technique was used to evaluate the reliability of the measurements made.

Results: The differences between Class I, II and III groups in terms of SNA, SNB and ANB measurements were found to be statistically significant. In Class I, Class II and Class III groups, positive significant correlations were found between SNA and ANB angles; while negative significant correlations were found between SNA and SN-Occlusal plane and SNB and SN-Occlusal plane angles. In class III group, a negative and significant correlation was found between ANB and SN-Occlusal plane in girls. Repeatability of the measurements was found to be high.

Conclusion: There are negative correlations between the SNA and SN-Occlusal plane and SNB and SN-Occlusal plane angles. Small changes in the inclination of the occlusal plane affect the positions of the cephalometric points used to determine the antero-posterior relationship of the maxilla and mandible. This aspect should be taken into account when interpreting measurements made using the occlusal plane.

Key words: Orthodontics, Cephalometric analysis, Sagittal, Occlusal plane inclination.

GİRİŞ

Ortodontide iskeletsel maloklüzyonların tanı ve tedavi planlamasında, sagittal yön çeneler arası ilişkinin değerlendirilmesi vazgeçilmez bir adımdır ve bu ilişki genellikle sefalometrik analiz ile belirlenir. Lateral sefalometrik analizler, ortodontide iskeletsel problemlerin teşhisinde ve sınıflandırılmasında kullanışlı ve geçerli yöntemlerdir. Bu analizlerden biri olan Steiner sefalometrik analizi, Cecil Steiner tarafından 1953 yılında tanıtılmıştır (1) ve ortodontistler tarafından çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu analizde antero-posterior çenelerarası ilişkiyi değerlendirmek amacıyla ANB açısı kullanılmaktadır. Maksilladaki A noktası, Nazofrontal suturadaki Nasion noktası ve mandibuladaki B noktası arasındaki açıdır. 0-4˚ arasında olması ideal kabul edilir. ANB açısının anterior kranial kaide eğiminden etkilendiği düşünülmektedir (2-4). Ayrıca bireyin yaşına, nasion noktasının konumuna ve çenelerin rotasyonuna göre de değişkenlik gösterir (5-7).

Steiner sefalometrik analizinde kullanılan bir ölçüm de Okluzal düzlem-SN açısıdır. Molar diş okluzyon noktası ve kesici diş okluzyon noktasından geçen okluzal düzlem ile Sella-Nasion noktalarından geçen düzlem arasındaki açıdır. Normal değer 14˚ kabul edilir. Değerin arttığı vakalarda mandibulanın posterior rotasyon ihtimali düşünülür.

Okluzal düzlem açısının ve yüz yüksekliğinin ANB açısını etkilediği fikri bazı araştırmacılar tarafından düşünülmektedir (8). Okluzal düzlem açısındaki küçük değişikliklerin ANB açısında belirgin değişimler yaptığı belirtilmiştir (9).

Literatürde, klinisyenlerin, özellikle yüksek okluzal düzlem açılı hastalarda çenelerin antero-posterior ilişkisini değerlendirmek için ANB açısını kullanırken olası yanlış yorumlara dikkat etmesi de önerilmiştir (10).

Tüm bu bilgilerden yola çıkarak bu çalışmanın amacı, Okluzal düzlem-SN açısının maksilla ve mandibulanın sagittal yön ilişkisini gösteren ve sıklıkla kullanılan ANB açısı ile ilişkisini incelemektir.

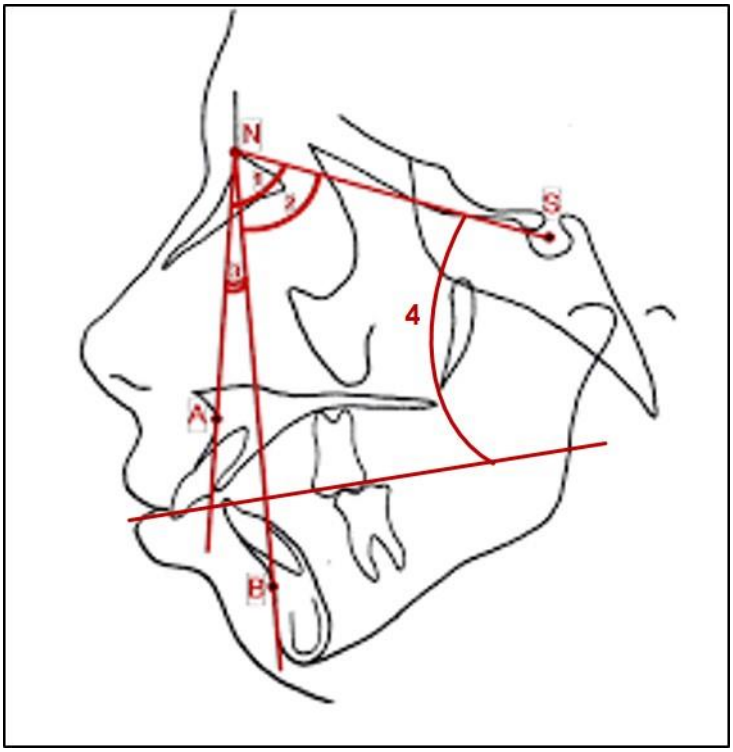
GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma öncesinde Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Etik Kurulundan onay alınmıştır. Çalışma materyalini bölüm arşivinden elde edilen, daha önce ortodontik tedavi hikayesi, Temporomandibuler eklem problemi veya kraniyofasiyal deformitesi olmayan 99 vakaya ait (33 iskeletsel Sınıf I, 33 İskeletsel Sınıf II, 33 İskeletsel Sınıf III vaka) lateral sefalometrik radyografiler oluşturmaktadır. Gruplama, ANB açısına göre yapılmıştır. ANB açısı 0-4˚ arasında olan bireyler iskeletsel Sınıf I grubu; ANB açısı >4˚ olan bireyler iskeletsel Sınıf II grubu; ANB≤0˚ olan bireyler ise iskeletsel Sınıf III grubu oluşturmuştur.

Lateral sefalometrik filmlerin çekimi sırasında, hastanın başı sefalostata sabitlenmiş, Frankfort Horizontal düzlemi yere paralel olarak ayarlanmış, merkezi ışın hastanın orta oksal düzlemine dik gelecek şekilde ve dişler sentrik oklüzyon pozisyonunda iken radyograflar alınmıştır (Promax 2D Ceph®, Planmeca, Helsinki, Finland). Kullanılan lateral sefalometrik görüntüler, kraniyofasial yapılar ve sella tursika anatomisini gösterecek yeterlilikte, diagnostik kalitesi yüksek görüntülerdir. Görüntüler üzerinde yapılan ölçümler Romexis ®Software (Planmeca, Helsinki, Finland) ile yapılmıştır.

Lateral sefalometrik radyografiler üzerinde işaretlenen anatomik noktalar şunlardır: Sella noktası (S), Nasion noktası (N), A noktası (A), B noktası (B), Molar okluzyon noktası, Keser okluzyon noktası. Bu sefalometrik noktalar kullanılarak SNA, SNB, ANB ve SN-Okluzal düzlem açısal ölçümleri yapılmıştır (Şekil 1).

Şekil 1. Lateral sefalometrik radyografide yapılan ölçümler



İstatistiksel Analiz: Parametrelerin cinsiyet ve sınıflara göre karşılaştırılmasında İki Faktörlü Faktöriyel Varyans analizi tekniği kullanılmıştır. Ölçümler arasındaki korelasyon katsayılarına ilişkin hesaplamada Pearson Korelasyon Analizi kullanılmıştır. Yapılan ölçümlerin güvenilirliğini değerlendirmek amacıyla da Ölçüm Tekrarlanabilirliği tekniği kullanılmıştır.

BULGULAR

Özelliklerin cinsiyet ve sınıflara göre karşılaştırmasında 2 Faktörlü (Cinsiyet, Sınıf) Faktöriyel Varyans Analizi Tekniği kullanılmıştır.

Yaş bakımından; sınıf ortalamaları ve cinsiyet ortalamaları arasındaki fark istatistik olarak önemsiz bulunmuştur (Tablo 1).

Tablo 1. Yaş bakımından 2 Faktörlü Varyans Analizi bulguları

Ölçüm (YAŞ)	Varyans Analizi				
	SS	DF	MS	F	P Value
Sınıf	7.41	2	3.70	0.774	0.464
Cinsiyet	2.38	1	2.38	0.498	0.482
Sınıf*Cinsiyet	2.81	2	1.41	0.294	0.746

SNA açısı bakımından; en az iki sınıf ortalaması arasındaki fark istatistik olarak önemli bulunmuştur (Tablo 2).

Tablo 2. SNA açısı bakımından 2 Faktörlü Varyans Analizi bulguları

Ölçüm (SNA)	Varyans Analizi				
	SS	DF	MS	F	P Value
Sınıf	175.6	2	87.8	6.84	0.002
Cinsiyet	37.4	1	37.4	2.91	0.091
Sınıf*Cinsiyet	26.5	2	13.3	1.03	0.360

Duncan testi sonuçlarına göre Sınıf 1-Sınıf 3, Sınıf 2- Sınıf 3 arasındaki farklar istatistik olarak önemli bulunmuştur.

Duncan testi			
Sınıf	SNA	Alt Grup	
Sınıf-1	80.71	A	
Sınıf-2	82.18	A	
Sınıf-3	78.86		B

SNB açısı bakımından; sınıf ortalamaları arasındaki fark istatistik olarak önemli bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo 3. SNB açısı bakımından 2 Faktörlü Varyans Analizi bulgular

Ölçüm (SNB)	Varyans Analizi				
	SS	DF	MS	F	P Value
Sınıf	255.9	2	127.9	12.73	0.000
Cinsiyet	52.0	1	52.0	5.17	0.025
Sınıf*Cinsiyet	10.7	2	5.4	0.53	0.589

Duncan testi sonuçlarına göre Sınıf 1, Sınıf 2 ve Sınıf 3 ortalamaları arasındaki fark istatistik olarak önemli bulunmuştur.

Duncan testi				
Sınıf	SNB	Alt Grup		
Sınıf-1	78.03		A	
Sınıf-2	76.36	B		
Sınıf-3	80.21			C

ANB açısı bakımından; sınıf ortalamaları arasındaki fark istatistik olarak önemli bulunmuştur (Tablo 4).

Tablo 4. ANB açısı bakımından 2 Faktörlü Varyans Analizi bulguları

Ölçüm (ANB)	Varyans Analizi				
	SS	DF	MS	F	P Value
Sınıf	894.3572	2	447.1786	240.5679	0.000
Cinsiyet	0.1037	1	0.1037	0.0558	0.814
Sınıf*Cinsiyet	10.2048	2	5.1024	2.7449	0.069

Duncan testi sonuçlarına göre Sınıf 1, Sınıf 2 ve Sınıf 3 ortalamaları arasındaki fark istatistik olarak önemli bulunmuştur.

Duncan testi				
Sınıf	ANB	Alt Grup		
Sınıf-1	2.68		A	
Sınıf-2	6.00	B		
Sınıf-3	-1.35			C

SN-Okluzal düzlem açısı bakımından; sınıf ortalamaları arasındaki fark istatistik olarak önemli bulunmuştur (Tablo 5).

Tablo 5. SN-Okluzal düzlem açısı bakımından 2 Faktörlü Varyans Analizi bulguları

Ölçüm	Varyans Analizi				
	SS	DF	MS	F	P Value
Sınıf	149.29	2	74.64	3.583	0.032
Cinsiyet	281.34	1	281.34	13.503	0.000
Sınıf*Cinsiyet	15.31	2	7.65	0.367	0.694

Duncan testi sonuçlarına göre Sınıf 1, Sınıf 2 ve Sınıf 3 ortalamaları arasındaki fark istatistik olarak önemli bulunmuştur.

Duncan testi			
Sınıf	SN-Okl	Alt Grup	
Sınıf-1	17.88	A	B
Sınıf-2	18.82		B
Sınıf-3	16.24	A	

Ölçümler arasındaki Korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Cinsiyet dikkate alınmadan sınıflara göre hesaplanan korelasyon katsayıları aşağıdaki gibidir:

Tablo 6. Sınıf 1 Olduğunda, SNA-SNB, SNA-ANB, SNA-SN/Okl düzlem ve SNB-SN-Okl düzlem rasındaki korelasyonlar istatistik olarak önemli bulunmuştur. (P<0.05)

Korelasyonlar						
Özellik / Özellik		Yaş	SNA	SNB	ANB	SN-Okl
Yaş	r	1	-.177	-.153	-.177	-.008
	P Value		.325	.396	.325	.963
	N	33	33	33	33	33
SNA	r		1	.984	.368	-.565
	P Value			.000	.035	.001
	N		33	33	33	33
SNB	r			1	.197	-.597
	P Value				.271	.000

	N			33	33	33
ANB	r				1	.008
	P Value					.967
	N				33	33
SN-Okl	r					1
	P Value					
	N					33

Tablo 7. Sınıf 2 Olduğunda, SNA-SNB, SNA-ANB, SNA-SN/Okl düzlem ve SNB-SN-Okl düzlem rasındaki korelasyonlar istatistik olarak önemli bulunmuştur (P<0.05).

Korelasyonlar						
Özellik / Özellik		Yaş	SNA	SNB	ANB	SN-Okl
Yaş	r	1	.187	.200	.035	-.207
	P Value		.297	.265	.848	.247
	N	33	33	33	33	33
SNA	r		1	.833	.472	-.407
	P Value			.000	.005	.019
	N		33	33	33	33
SNB	r			1	.065	-.508
	P Value				.718	.003
	N			33	33	33
ANB	r				1	-.143
	P Value					.428
	N				33	33
SN-Okl	r					1
	P Value					
	N					33

Tablo 8. Sınıf 3 Olduğunda, Yaş-ANB, SNA-SNB, SNA-ANB, SNA-SN/Okl düzlem ve SNB-SN-Okl düzlem arasındaki korelasyonlar istatistik olarak önemli bulunmuştur (P<0.05)

Korelasyonlar						
Özellik / Özellik		Yaş	SNA	SNB	ANB	SN-Okl
Yaş	r	1	-.249	-.015	-.477	.139
	P Value		.163	.935	.005	.442
	N	33	33	33	33	33
SNA	r		1	.870	.589	-.522
	P Value			.000	.000	.002
	N		33	33	33	33
SNB	r			1	.114	-.504
	P Value				.527	.003
	N			33	33	33
ANB	r				1	-.226
	P Value					.206
	N				33	33
SN-Okl	r					1
	P Value					
	N					33

Tablo 9. Tüm Vakalar Üzerinden Hesaplanan Korelasyon Katsayıları: SNA-SNB, SNA-ANB, SNA-SN/Okl düzlem, SNB-ANB, SNB-SN-Okl düzlem rasındaki korelasyonlar istatistik olarak önemli bulunmuştur (P<0.05)

Korelasyonlar						
Özellik / Özellik		Yaş	SNA	SNB	ANB	SN-Okl
Yaş	r	1	-.022	-.019	.000	-.004
	P Value		.832	.851	.998	.972
	N	99	99	99	99	99
SNA	r		1	.587	.511	-.375
	P Value			.000	.000	.000
	N		99	99	99	99
SNB	r			1	-.368	-.565
	P Value				.000	.000
	N			99	99	99
ANB	r				1	.139
	P Value					.170
	N				99	99
SN-Okl	r					1
	P Value					
	N					99

Güvenilirlik katsayısını belirlemek için ölçümler 20 gün aralıkla aynı araştırıcı tarafından tekrar yapılmıştır. Tekrarlama katsayıları yüksek bulunmuştur.

Tablo 10. Özelliklerin Ölçüm Tekrarlanabilirlikleri

Özellik	Tekrarlanabilirlik
Yaş	1.0000
SNA	0.9948
SNB	0.9957
ANB	0.8326
SN-Okl	0.9941

TARTIŞMA

Ortodontide kullanılan sefalometrik açısal ölçümler hassastır ve bazen yanıltıcı sonuçlar verebilmektedir. Bu sefalometrik ölçümlerden çenelerin anteroposterior konumunu incelemek amacıyla en sık kullanılanları ANB açısı ve Witts ölçümüdür. Maksilla ve mandibulanın anteroposterior konumunu değerlendiren ANB açısı, A noktası, Nasion noktası ve B noktası arasındaki açıdır. ANB açısı, ön kafa kaidesi eğiminden etkilenir. Ayrıca bireyin yaşına, nasionun konumuna ve çenelerin rotasyonuna göre değişir (5-7).

Okluzal düzlem eğiminin de ANB açısını etkilediği düşünülmektedir (10). Çalışmamızın bulguları da bunu desteklemektedir. Çalışmamızda SNA ve SNB açıları ile SN-okluzal düzlem açısı arasında ters yönlü bir ilişki bulunmuştur. Ayrıca Okluzal düzlem eğimi, Witts ölçümünü de etkilemektedir.

Okluzal düzlem eğiminin yüz iskeletinin vertikal ve sagittal yön boyutlarıyla ilişkisini Schudy ve Ülgen de araştırmışlardır (11-13).

Bekbölet ve ark. (14), 96 bireyi ortodontik tedavi görmeden 3 yıl takip etmiş ve okluzal düzlemde meydana gelen değişiklikleri kontrol etmişlerdir. Sınıf 1 ve Sınıf 2 anomali gruplarında Okluzal düzlem ile SN arasındaki açının küçüldüğü belirlenmiştir.

Ortodontik tedaviyle büyük ölçüde etkilenen okluzal düzlem eğiminin tedaviden sonra görülen nükste de rolü vardır (15). Simons ve Joondeph (16), ortodontik tedavi sonucu Okluzal düzlem-SN açısının arttığını, pekiştirme safhasından sonra ise bu açının küçüldüğünü, bununla overbite daki nüks arasında ilişki olduğunu belirtmişlerdir.

Okluzal düzlem eğimi ortodontik tedavi ve ortognatik cerrahi tedavi planında oldukça önemlidir. Okluzal düzlem açısındaki sapmalar çenelerin pozisyonları açısından estetik sorunlara sebep olabileceği gibi kesici rehberliğinin kaybı, kondil yolu-kesici yolu eğiminin uyumsuzluğu, posterior dişlerin çiğneme esnasındaki çatışmaları gibi fonksiyonel problemlerin de kaynağı olabilir.

SONUÇ

Maksilla ve mandibulanın kranial kaideye göre konumunu gösteren SNA ve SNB açıları ile SN-Okluzal düzlem açısı arasında ters yönlü bir ilişki mevcuttur.

Okluzal düzlem eğimindeki küçük değişiklikler maksilla ve mandibulanın antero-posterior yön ilişkisini belirlemede kullanılan sefalometrik noktaların konumlarını etkilemektedir.

Özellikle okluzal düzlem kullanılarak yapılan ölçümler yorumlanırken dikkate alınmalıdır.

KAYNAKLAR:

1. Steiner C. Cephalometrics for you and me. *Am J Orthod*. 1953;39(10): 729-755.

2. Jacobson A. The “Wits” appraisal of jaw disharmony. *Am J Orthod.* 1975;67:125-138.

3. Jacobson A. Application of “Wits” appraisal. *Am J Orthod.* 1976;70:179-189.

4. Jacobson A. Update on the “Wits” appraisal. *Angle Orthod.* 1988;58:205-219.

5. Nanda RS. Growth changes in skeletal-facial profile and their significance in orthodontic diagnosis. *Am J Or*thod. 1971;59:501-513.

6. Binder RC. The geometry of cephalometrics. *J Clin Orthod.* 1979;13:258-263.

7. Oktay H. A comparison of ANB, WITS, AF-BF, and APDI measurements. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1991;99:122-128.

8. Hussels W, Nanda RS. Analysis of factors affecting angle ANB. *Am J Orthod*. 1984;85:411-423.

9. Rushton R, Cohen AM, Linney AD. The relationship and reproducibility of angle ANB and the Wits appraisal. *Br J Orthod.* 1991;18:225-231.

10. Hussels W, Nanda RS. Analysis of factors affecting angle ANB. *Am J Orthod*. 1984;85:411-23.

11. Del Santo M. Influence of occlusal plane inclination on ANB and Wits assessments of anteroposterior jaw relationships. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2006;129:641-648.

12. Schudy FF. Vertical growth versus anteroposterior growth as related to function and treatment. *Angle Orthod*. 1964;34:75-93.

13. Schudy FF. The rotation of the mandible resulting from growth: Its implications in orthodontic treatment. *Angle Orthod.* 1965;35:36-50.

14. Bekbölet NK, Ülgen M, Fıratlı S. Gelişimle okluzal düzlem eğiminde meydana gelen değişiklikler. *Türk Ortodonti Dergisi*. 1995;8(2):194-201.

15. Arat M, Köklü A, Özdiler E, İşeri H. Begg teknikle tedavi edilen derin kapanışlı vakalarda okluzal düzlem eğiminde meydana gelen değişiklikler. *Türk Ortodonti Dergisi*. 1988;1:199-203.

16. Simons ME, Joondeph DR. Change in overbite: A ten year postretention study. Am J Orthod 1973;64:349-367.

Presentation ID / Sunum No= 100

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Braket ve Ark Teli Tiplerinin Anterior Çapraşıklığın Tedavisinde Bireylerin Ağrı Seviyelerine Olan Etkilerinin İncelenmesi

Burak KALE[1], Elçin ESENLİK[2]
[1] *Antalya Bilim Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti AD.*
[2]*Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti AD.*

Amaç: Ortodontik tedavilerde kullanılan kendinden bağlanan braketlerin son dönemde gelişen teknolojiyle birlikte farklı modifikasyonları üretilmiştir. Çalışmamız ortodontik tedavinin ilk aşaması olan seviyeleme aşamasındaki hız iddiaları olan Speed System braket ve sistemin ark teli olan Supercable ile maksiller ve mandibular anterior dişlerin seviyelenmesi aşamasında bireylerin hissettiği ağrı seviyelerinin geleneksel ark teli ve braket sistemiyle karşılaştırmalı olarak incelenmesidir.

Yöntem: Çalışmamıza orta seviye çapraşıklığı olan 65 Sınıf I maloklüzyonu olan birey dahil edilmiştir. Bireyler, Speed braket-Supercable (16 birey; 8 erkek, 8 kız), Speed braket- Niti ark teli (15 birey; 4 erkek, 11 kız), Obey I braket-Supercable (15 birey; 3 erkek, 12 kız), Obey I braket-Niti ark teli (19 birey; 4 erkek, 15 kız) olarak dört grupta değerlendirilmiştir. Ortodontik tedavinin ilk İki ayında 0,016" ve 3.ve 4. ayında ise 0,018" Supercable ve NiTi ark telleri uygulanmıştır. Hastaların tedavi başladıktan sonra ağrı değerleri 4 saat, 24 saat, 3 gün, 7 gün ve 1 ay sonra VAS (visiual analogue scale) ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Tüm gruplarda ve tüm zaman dilimlerinde ağrı skorlarında istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler bulunmuştur. Ağrı ölçümlerinde en yüksek değerler Tv2'de (24.saatte) meydana gelmiştir. Tv2-Tv3, Tv3-Tv4, Tv4-Tv5 zaman dilimlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişimler meydana gelmiştir ($p<0,001$, $p<0,004$ ve $p<0,018$). 1. grupta yapılan ölçümlerle meydana gelen ağrı skorlarındaki değişimler ortalama olarak Tv1'de 1.38, Tv2'de 2.88, Tv2-Tv5 arasında ise 0 olup diğer gruplarla yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir. ($p<0,001$).

Sonuç: Speed System braket ve Supercable ark teli gruplarında ortodontik tedavide geleneksel gruplarla karşılaştırıldığında ağrı seviyesi daha az bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: speed sistem, VAS, supercable, süper elastik niti

Giriş

Ağrının ortodontik tedavinin en sık görülen yan etkilerinden olduğu belirtilmektedir (1,2). Yaş, cinsiyet, duygusal durum, stres, sosyokültürel farklar, uygulanan kuvvetin özelliği ve önceki ağrı deneyimi gibi etkenlere bağlıdır (3,4). Ortodontik kuvvet ve ark teli uygulamaları bireylerde ağrıya neden olabilmektedir. Apareylerin uygulamasından sonra oluşan rahatsızlıklar hastalar tarafından ağrı olarak olarak adlandırılmaktadır (3). Kuvvet uygulandığı alanda basınç, iskemi ve ödem oluşmasıyla periodontal ligamentte ağrının oluşmasına neden olmaktadır (5).

Sabit veye hareketli apareylerin oluşturduğu rahatsızlıkların karşılaştırıldığı bir çalışmada apareyler arası herhangi bir fark bulunmamıştır (6). Başka bir çalışmada sabit apareylerin hastalara daha fazla rahatsızlık verdiği bulunmuştur (7). Sabit apareylerin uygulanması sonrası ilk 2 ile 7 gün içinde duyulan rahatsızlıkta belirgin bir azalmanın olduğu, bireylerin sahip olduğu maloklüzyon bilgisi tedaviye olan uyumunu ve hissedilen ağrı miktarını değitirdiği ifade edilmektedir (8).

Ark teli uygulanması sonrasında hastada bir miktar ağrı görülebilir. Ağrı, 4 saat içinde başlar. Takip eden 24 saatte artar ve 7 gün içinde azalır (4). Elastomerik ve çelik seperatörleri karşılaştırıldığı çalışmada en

yüksek seviyede ağrının 2.günde olduğu, 5. Gün bitiminde azalmış olduğu bulunmuş olup rahatsızlık hissi açısından önemli bir fark bulunamamıştır (9). Hastaların çoğunda ark teli yerleştirmeden 4 saat sonra ağrı deneyimi olmuştur, 24 saatte en yüksek seviyeye çıkmıştır ve sonra azalmıştır (10).

Değişik tipte ark telinin ağrıları karşılaştırıldığında ağrı şiddeti, sıklığı veya süresinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (11-13). Arka dişlerden daha fazla oranda ön dişlerde ağrı bulmuşlar ve bunun nedenini kök yüzey alanındaki farklılıklar ve ısırmada ön dişlerin daha fazla kullanılmasına bağlamışlardır (13). Kuvvet uygulamadan 11 saat sonra alt çeneden daha fazla miktarda üst çenede ağrı deneyimi bildirmiştir (12). Uygulanan kuvvetin büyüklüğünün artmasıyla bireylerde ağrı seviyesinin de arttığı vurgulanmıştır (14).

Ağrı deneyimlerinin değerlendirildiği çalışmalarda KBB'lerin konvansiyonel braketlere göre üstünlüğünü gösteren kanıtların yetersiz olduğunu ve özel bir avantaj oluşturmadığını belirtilmiştir (15,16). Çalışmamız ortodontik tedavinin ilk aşaması olan seviyeleme aşamasındaki hız iddiaları olan Speed System braket ve sistemin ark teli olan Supercable ile maksiller ve mandibular anterior dişlerin seviyelenmesi aşamasında bireylerin hissettiği ağrı seviyelerinin geleneksel ark teli ve braket sistemiyle karşılaştırmalı olarak incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma öncesinde Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 16.02.2016 tarihli 70904504/95 sayılı etik kurul onayı alınmıştır. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan 23.05.2016 tarihli 71146310- 511.06-65576 sayılı onay ile çalışmaya başlamak için izin alındı. Çalışmamızda gruplar için örneklem büyüklüğü 0.05'lik önemlilik düzeyinde ve %80'lik güçte olacak şekilde hesaplandı. Güç analizi yapılarak her bir gruptan 15 bireyin gerekli olduğu tespit edildi.

Bireyler, yaş ve cinsiyet dağılımı yönüyle randomize olarak dört grupta değerlendirilmiştir. 16 bireyden oluşan (8 kız, 8 erkek) birinci gruba KBB ve çok sarımlı süperelastik NiTi ark teli (Speed System braket ve Supercable ark teli, Speed System Orthodontics, Ontario, Kanada), 15 bireyden oluşan (11 kız, 4 erkek) ikinci gruba KBB (Speed System Orthodontics, Ontario, Kanada) ve tek sarımlı süperelastik Ni-Ti-nol ark teli (American Orthodontics, Sheboygan, Wis, ABD) uygulanmıştır. 15 bireyden oluşan (12 kız, 3 erkek) üçüncü gruba konvansiyonel braket (Obey I, US Orthodontics, Norwalk, California, ABD) ve çok sarımlı süperelastik NiTi ark teli (Speed System Orthodontics, Ontario, Kanada), 19 bireyden oluşan (15 kız, 4 erkek) dördüncü gruba konvansiyonel braket (Obey I, US Orthodontics, Norwalk, California, ABD) ve tek sarımlı süperelastikNi-Ti-nol ark teli (American Orthodontics, Sheboygan, Wis, ABD) uygulanmıştır.

Tüm bireylerin braketlendiği seans 0.016" ark telleriyle tedaviye başlanmıştır. Bu başlangıç ark teli 2 ay boyunca muhafaza edildikten sonra 0.018" ark telleriyle değiştirilerek 2 ay da bu ark teli kullanılmıştır. Bireylerin aylık kontrolleri konusunda özen gösterilerek takip yapılmış olup, herhangi bir braketin kopması durumunda bireylerin hemen hekimi ziyaret etmeleri konusunda uyarılarak sağlıklı bir şekilde çalışmanın yürümesi sağlanmıştır.

Braketleme sonrası dişlerin seviyelemesi sırasında hastaların hissettikleri ağrıları 10 seviyeli Visual Analog Scale (VAS) yardımı ile değerlendirilmiştir (Tablo 1). Tedaviden önce hastalara verilen ağrı skorlama anketleriyle VAS skalalarına bakarak braketleme işlemi yapıldıktan hemen sonra 4. saatte (Tv1) ve 24. saatte (Tv2), ilerleyen 3. günde (Tv3), 7. günde (Tv4) ve 1. ayda ise (Tv5) ağrı seviyeleri kaydedilmiştir.

Tablo 1. Ağrı Değerlendirme Formu

Ağrı Değerlendirme Formu	
Hasta Adı Soyadı:	*Tarih:*
Tedavi Yöntemi:	
Tv1 = **Braketlendikten 4 saat sonra**	ağrı yok **0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10** çok şiddetli ağrı
Tv2 = **Braketlendikten 24 saat sonra**	ağrı yok **0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10** çok şiddetli ağrı
Tv3 = **Braketlendikten 3 gün sonra**	ağrı yok **0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10** çok şiddetli ağrı
Tv4 = **Braketlendikten 7 gün sonra**	ağrı yok **0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10** çok şiddetli ağrı
Tv5 = **Braketlendikten 1 ay sonra**	ağrı yok **0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10** çok şiddetli ağrı

İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmanın verilerinin istatistiksel analizinde SPSS 18 (SPSS Inc. Released 2009. PASW Statistics for Windows, Version 18.0. Chicago: SPSS Inc.) bilgisayar programı kullanıldı. Grup içi karşılaştırmalarda Student t testi kullanılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda Varyans Analizi kullanılmıştır.

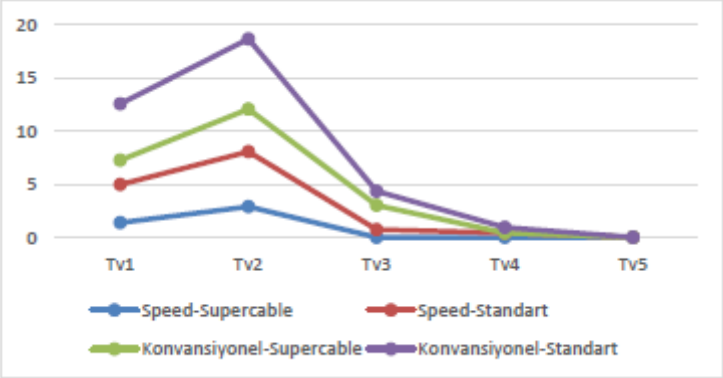
Bulgular

KBB ve konvasiyonel braket gruplarında bireyler braketlendikten 4 saat sonra (Tv1), 24 saat sonra (Tv2), 3 gün sonra (Tv3), 7 gün sonra (Tv4), ve 1 ay sonra (Tv5) yapılan ölçümlere ait bulgular ve zaman dilimleri içerisinde meydana gelen değişimler Tablo 2. ve Şekil 1.'de gösterilmiştir. Tüm gruplarda ve tüm zaman dilimlerinde ağrı skorlarında istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler bulunmuştur. Ağrı ölçümlerinde en yüksek değerler Tv2'de (24.saatte) meydana gelmiştir. Tv2-Tv3, Tv3-Tv4, Tv4-Tv5 zaman dilimlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişimler meydana gelmiştir ($p<0,001$, $p<0,004$ ve $p<0,018$). 1. grupta yapılan ölçümlerle meydana gelen ağrı skorlarındaki değişimler ortalama olarak Tv1'de 1.38, Tv2'de 2.88, Tv2-Tv5 arasında ise 0 olup diğer gruplarla yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$).

Tablo 2. Ağrı Değerlendirmesiyle İlgili Bulgular

GRUP	Speed-Supercable		Speed-Standart		Konvansiyonel-Supercable		Konvansiyonel-Standart		Gruplar arası
Ölçümler	Ort±Sd	p T0-T4	Ort±Sd	p T0-T4	Ort±Sd	p T0-T4	Ort±Sd	p T0-T4	p
Tv1	1,38±1,09		3,6±1,72		2,29±1,14		5,32±1,57		0.001
Tv2	2,88±1,54		5,2±1,7		4±1,24		6,63±1,3		0.001
Tv3	0	0.001	0,73±1,16	0.001	0,29±1,14	0.004	1,32±1,29	0.018	0.001
Tv4	0		0,4±0,83		0		0,53±0,9		0.037
Tv5	0		0		0		0		0.141

Şekil 1. Ağrı Bulgularının Zaman İçindeki Değişimi



Tartışma

Ortodontik tedavide hissedilen ağrının azalmasıyla bireylerin tedaviye yönelik uyumunda artış olmaktadır (17). Ortopedik kuvvet uygulaması, ark teli uygulaması, ark teli aktivasyonu, debonding gibi işlemler hastada ağrıya neden olabilir. Apareyin uygulanmasından sonraki rahatsızlığı bireyler baskı, gerilme ve ağrı olarak tarif edilir (3). Bireyler ağrının nedeni, süresi ve şiddeti konusuyla pek ilgilenmezler (18). Ağrıyı değerlendirmek amacıyla kullanılan geçerli ve tekrarlanabilir yöntem olan VAS çalışmamızda kullanılarak braketler ve ark tellerinin çapraşıklık çözme etkinliği sırasında oluşturduğu ağrı skorları karşılaştırmalı olarak incelenme fırsatı elde edilmiştir (19). Literatürde KBB ve konvansiyonel braketlerin karşılaştırıldığı çalışmalarda, Fleming ve ark.'nın çalışmalarında VAS skorlarının karşılaştırmalarında çalışmamıza benzer şekilde yirmi dördüncü saatte en yüksek ağrı seviyelerine ulaştığı yedinci güne kadar ağrı skorlarının devam ettiği belirtilmiştir. Tedavide geçen 7 gün sonunda subjektif ağrı hissi açısından KBB'lerle konvansiyonel braketler arasında bir fark olmadığı aksine ark tellerinin yerleştirilmesi ve çıkartılması sırasında KBB'lerde daha fazla ağrı olduğu yazarlar tarafından bildirilmiştir (20).

Pringle ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarında KBB'lerle konvansiyonel braketlerin ortodontik tedavi sırasında oluşan ağrı değerlerinin karşılaştırmalarında çalışmamıza benzer şekilde KBB lehine istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmuşlardır (21). Miles ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarında KBB'lerde ağrı değerlerinin daha düşük olmasında ince ark telinin braket slotunun geniş lümeni içerisinde tam olarak oturtamamasından kaynaklandığını iddia etmişlerdir (22). Tecco ve ark.'nın çalışmalarında benzer sonuçlara ulaşıp KBB'lerin daha düşük VAS skorlarına sahip olduğunu bildirmişlerdir (23). Kohli ve Kohli'nin aktif ve pasif KBB'lerin karşılaştırdığı çalışmalarında braket çeşidinin hissedilen ağrı seviyesini etkilediği, bireylerin tedavideki 2. gününe kadar aktif KBB'lerin ağrı seviyelerinin daha fazla olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu belirtilmiştir (24).

Micheal ve ark. köşeli rijit ark tellerinin braketlere yerleştirilmesinde veya braketlerden çıkartılması sırasında KBB'lerde daha fazla olduğu tedavi sırasında hastaların memnun olması ve tatmin edici neticeler alınabilmesi için özenli bir şekilde çalışılması gerektiği yazarlar tarafından vurgulanmıştır (25). Celar ve ark.'nın sistematik derlemesinde KBB veya konvansiyonel braketle tedavi edilen hastaların ortodontik tedavi başladıktan 4. saat, 24. saat, 3. ve 7. gün sonra ağrı seviyeleri arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir (26).

Atik ve Semra'nı yaptıkları çalışmalarında diğer çalışmalara ve çalışmamıza benzer şekilde VAS skorlarında 24. saatte en yüksek seviyeye, 7. gün sonunda ise en düşük seviyeye inmesini desteklemesine rağmen farklı olarak KBB'lerin konvansiyonel braketlere olan üstün olmadığını, VAS skorlarının benzer olduğunu bildirmişlerdir (27). Rahman ve ark. çalışmalarında diğer çalışmaların aksine KBB grubunun ağrı skorunun konvansiyonel braket grubuna göre daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir (28). Ark teli değiştirildikten 24 saat sonra en yüksek ağrı skorlarına ulaştığı, 3. günde azaldığı, 5. günde ise en düşük değerine ulaştığı belirtilmiştir.

Çalışmamızda kullanılan braket ve ark tellerinin bireylerde oluşan ağrı memnuniyetsizliği diğer çalışmalara benzer şekilde 24. saatte en yüksek seviyeye ulaşmasına rağmen, diğer çalışmalardan farklı olarak KBB ve Supercable ark teli gruplarında geleneksel braket ve ark teli gruplarına göre daha düşük ağrı skorları elde edilmiş olup istatistiksel olarak ise anlamlı bulunmuştur (26,28,29). Bu verilerin elde edilmesinde en önemli neden olarak Speed braketlerinin aktif kapak mekanizmasının yaylanabilir olması,

hafif kuvvetler uygulayabilmesi ve süperelastik tellerin materyal özellikleriyle çok sarımlı tellerin mekanik avantajları kombine edilmesiyle elde edilen Supercable ark telinin olmasıdır. Bu durumun alt ve üst çene kavsinde bulunan ve tedavi sırasında braketlerin ve ark tellerinin çapraşıklığın çözülmesi etkinliğiyle ters orantılı olduğu yorumu yapılabilmektedir.

Literatürde yer almış olan ark tellerinin tatbiki sırasında meydana gelen hasta memnuniyetsizliği, Speed braketlerinin aktif, esnek ve yaylanabilir kapağa sahip olmasından dolayı hastalarda bu memnuniyetsizlik tespit edilmemiştir (25,28). Bu çalışmanın zayıf yönleri, çoğunlukla sonucu etkileyebilecek birkaç faktörün dikkate alınmaması ile ilgilidir. Tüm bu faktörleri (yaş, cinsiyet vb.) kontrol etmek için girişimde bulunulmasına rağmen, menstruasyon döngüsü sırasında kadınlarda anksiyete / depresyon ve hormonal dalgalanma gibi psikolojik faktörler dikkate alınmadığından araştırmanın sonucunu etkilemiş olabilir. Ayrıca ortodontik tedaviye bağlı olmayan, gereklilik arz eden durumlarda analjezik kullanımı da sonuçları etkilemiş olabilir. Gelecekteki çalışmalar, ağrı algılamasını etkileyebilecek tüm faktörleri hesaba katmalıdır.

Sonuç

Ortodontik tedavi sırasında yaşanan ağrının değerlendirilmesinde Speed braketinde ve çok sarımlı süperelastik NiTi Supercable ark teli grubunda ağrı skorlarında anlamlı derecede düşüş olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda Speed braket ve Supercable ark tellerinin ortodontik tedavi sırasında bireylerde daha düşük ağrı skorları elde ettiğimiz için ağrı eşiği düşük bireylerde yapılacak ortodontik tedavilerde tercih edilebilir

Kaynaklar

1) Oliver RG, Knapman YM. Attitudes to orthodontic treatment. Br j Orthod. 1985;12(4): 179-88.
2) Kluemper GT, Hiser DG, Rayens MK, Jay MJ. Efficacy of a wax containing benzocaine in the relief of oral mucosal pain caused by orthodontic appliances. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2002;122(4):359-65.
3) Ngan P, Kess B, Wilson S. Perception of discomfort by patients undergoing orthodontic treatment. Am J Orthod Dentofac Orthop. 1989;96(1):47-53.
4) Koritsánszky N, Madléna M. Pain and discomfort in orthodontic treatments. Literature review. Fogorv Sz. 2011;104(4):117-2.
5) Furstman L, Bernick S. Clinical considerations of the periodontium. Am J Orthod. 1972; 61(2): 138-55.
6) Oliver RG, Knapman YM. Attitudes to orthodontic treatment. Br j Orthod. 1985;12(4): 179-88.
7) Stewart FN, Kerr WJ, Taylor PJ. Appliance wear: the patient's point of view. Eur J Orthod. 1997;19(4):377-82.
8) Sergl HG, Klages U, Zentner A. Functional and social discomfort during orthodontic treatment--effects on compliance and prediction of patients' adaptation by personality variables. Eur J Orthod. 2000;22(3):307-15.
9) Bondemark L, Fredriksson K, Ilros S. Separation effect and perception of pain and discomfort from two types of orthodontic separators. World J Orhod. 2004;5(2): 172-6.
10) Jones ML. An investigation into the initial discomfort caused by placement of an archwire. Eur J Orthod. 1984 Feb;6(1):48-54.
11) Jones ML, Richmond S. Initial tooth movement: force application and pain—a relationship? Am J Orthod. 1985;88(2):111- 6.
12) Fernandes LM, Ogaard B, Skoglund L. Pain and discomfort experienced after placement of a conventional or a superelastic NiTi aligning archwire. A randomized clinical trial. J Orofac Orthop. 1998; 59(6): 331-9.
13) Erdinç AM, Dinçer B. Perception of pain during orthodontic treatment with fixed appliances. Eur J Orthod. 2004;26(1): 79-85.
14) Goldman HM, Gianelly AA. Histology of tooth movement. Dent Clin North Am. 1972; 16(3): 439-48.
15) Fleming PS, DiBiase AT, Lee RT. Comparison of mandibular arch changes during alignment and leveling with 2 preadjusted edgewise appliances. Am J Orthod Dentofacial Orthopb. 2009; 136:340-7.
16) Fleming PS, DiBiase AT, Lee RT. Randomized clinical trial of orthodontic treatment efficiency with self-ligating and conventional fixed orthodontic appliances. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2010;137:738-74.
17) Doll GM, Zentner A, Klages U. Relationship between patient discomfort, appliance acceptance and compliance in orthodontic therapy. J Orofac Orthop. 2000; 61:398–413.
18) Soltis JE, Nakfoor PR, Bowman DC. Changes in ability of patients to differentiate intensity of forces applied to maxillary central incisors during orthodontic treatment. J Dent Res. 1971;50(3):590-6.

19) Karcioglu O, Topacoglu H, Dikme O, Dikme O. A systematic review of the pain scales in adults: Which to use? Am J Emerg Med. 2018;6.
20) Fleming PS, DiBiase AT, Sarri G, Lee RT. Pain experience during initial alignment with a self-ligating and a conventional fixed orthodontic appliance system. Angle Orthod.2009;79,46-50.
21) Pringle AM, Petrie A, Cunningham SJ. A prospective randomized clinical trial to compare pain levels associated with two orthodontic fixed bracket systems. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2009;136:160-67.
22) Miles PG. Self-ligating brackets in orthodontics: do they deliver what they claim? Aust Dent J. 2009;54:9-11.
23) Tecco S, D' Attilio M, Tetè S. Prevalence and type of pain during conventional and selfligating orthodontic treatment. Eur J Orthod. 2009;31:380–84.
24) Kohli SS, Kohli VS. Patient pain experience after placement of initial aligning archwire using active and passive self-ligating bracket systems: a randomized clinical trial. Orthodontics (Chic.). 2012;13(1):58-65.
25) Michael H. Bertl, Kanji Onodera, Aleš G. Čelar. A prospective randomized split-mouth study on pain experience during chairside archwire manipulation in self-ligating and conventional brackets. Angle Orthodontist. 2013;83, 2,292-97.
26) Čelar A, Schedlberger M, Dörfler P, Bertl M. Systematic review on selfligating vs. conventional brackets: initial pain, number of visits, treatment time. J Orofac Orthop. 2013;74(1):40-51.
27) Atik E, Ciğer S. An assessment of conventional and self-ligating brackets in Class I maxillary constriction patients. Angle Orthodontist. 2014 July;84,4,615-22.
28) Rahman S, Spencer RJ, Littlewood SJ, O'Dywer L, Barber SK, Russell JS. A multicenter randomized controlled trial to compare a self-ligating bracket with a conventional bracket in a UK population: Part 2: Pain perception. Angle Orthod. 2016;86(1):149-56**.**
29) Scott P, DiBiase AT, Sherriff M, Cobourne MT. Alignment efficiency of Damon 3 selfligating

and conventional orthodontic bracket systems: a randomized clinical trial. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2008;134:470.e1–470.e8.

Presentation ID / Sunum No= 151

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Farklı ‘’Alternate Rapid Maxillary Expansion and Constriction (Alt-RAMEC)’’ Prosedürleriyle Birlikte Uygulanan Yüz Maskesi Tedavisinin Etkinliklerinin Karşılaştırılması

Muhammed Hilmi BÜYÜKÇAVUŞ [1], Esra BOLAT [2]
[1] *Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti AD.*
[2] *Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti AD.*

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı; büyüme gelişim dönemindeki retrognatik maksillaya sahip iskeletsel Sınıf III hastalarda farklı ‘’Alternate Rapid Maxillary Expansion and Constriction (Alt-RAMEC)’’prosedürleriyle birlikte uygulanan yüz maskesi tedavisinin iskeletsel, dişsel ve yumuşak dokular üzerine etkilerini incelemektir.

Yöntem: Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'na başvuran 40 hasta randomize olarak iki gruba ayrıldı. Birinci grupta; 20 hasta 9 haftalık Alt-RAMEC protokolü, ikinci grup ise 5 haftalık Alt-RAMEC protokolü uygulanarak tedavi edildi. Alt-RAMEC protokolünün sonunda, transversal yetersizliği olan hastalarda genişletmeye devam edildi. Her iki grupta da, Alt-RAMEC protokolünün ardından, oklüzal düzlemle yaklaşık 30 ° 'lik açı yapacak şekilde her bir taraf için 500 gr anteroinferior yönde maksiller protraksiyon kuvveti uygulandı. Hastalara günde en az 20 saat yüz maskelerini kullanmaları söylendi ve en az 2 mm pozitif overjet elde edilinceye kadar tedaviye devam edildi. Protraksiyon öncesi ve sonrası alınan sefalogramlar aynı araştırmacı tarafından çizildi.
Bulgular: Gruplar, cinsiyet dağılımı, kronolojik yaş ve hastaların başlangıçtaki sefalometrik değerleri açısından benzer bulundu. Her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmaksızın benzer etkiler görüldü. Maksilla ileri yönde ve mandibula hafifçe aşağı yönde hareket etti ve bu değişiklikler her iki gruptaki maksillo-mandibular ilişkilerde bir iyileşmeye neden oldu. Overjet arttı ve overbite her iki grupta azaldı. Yumuşak doku değişiklikleri değerlendirildiğinde, üst dudağın her iki grupta da ilerlediği görüldü.
Sonuç: 5 haftalık ve 9 haftalık Alt-RAMEC protokollerinin iskeletsel, dişsel ve yumuşak dokular üzerine etkileri benzerdir.

Anahtar Kelimeler: Alt-RAMEC, maksiller protraksiyon, yüz maskesi

Comparison of face mask treatment effects combined with different ‘Alternate Rapid Maxillary Expansion and Constriction (Alt-RAMEC)’ protocols

Abstract

Objective: The aim of this study is to investigate the skeletal, dental and soft tissue

effects of face mask treatment combined with different Alt-RAMEC protocols in the Skeletal Class III patients with retrognathic maxilla in the pubertal period.

Method: Forty patients who applied to Akdeniz University Faculty of Dentistry Department of Orthodontics were randomly assigned into two groups. Twenty patients in the first group were treated using the Alt-RAMEC of 9 weeks and second group were treated using 5 weeks protocol. At the end of the Alt-RAMEC protocol, expansion were continued, if needed. In both groups, a maxillary protraction force of 500 g per side with an anteroinferior force vector of approximately 30° to the occlusal plane were applied at the end of the Alt-RAMEC protocol. The patients were instructed to wear appliances for at least 20 hours per day until at

least 2 mm of positive overjet were achieved. Pre and post-protraction cephalograms were evaluated by same researcher.

Results: The groups were well matched in relation to gender distribution, chronological ages and initial cephalometric values of the patients. Both groups showed almost similar effects with no statistically significant differences. The maxillae moved forward and the mandible moved slightly downward and those changes caused an improvement in the maxilla-mandibular relationships in both groups. The overjet was increased and the overbite was decreased in both groups. Regarding to the soft tissue changes, the upper lip moved forward in both groups.

Conclusion: The effects on the skeletal, dental and soft tissues of the 5-weeks and 9-weeks Alt-RAMEC protocols are similar.

Key words: Alt-RAMEC, maxillary protraction, face mask

Giriş

Sınıf III malokluzyonlar, ortodontideki diğer problemlere göre yüzyıllar boyunca insanların dikkatini daha fazla çekmiştir (1). Rönesans dönemi portre ve tablolarında dahi Sınıf III malokluzyonların belirgin bir özellik olarak yer aldığı görülmektedir (2). Günümüzde de dış görünümüne olan belirgin etkileri ve dolayısıyla hastaların psikososyal durumlarını olumsuz etkilemeleri nedeniyle diğer malokluzyonlara göre daha az rastlansa dahi hastalar tarafından farkındalığı daha yüksektir.

Primer etyolojik nedeni genetik olan bu malokluzyonlar mandibular prognatizm, maksiller retrognatizm veya bu iki durumun kombinasyonu şeklinde karşımıza çıkmaktadır (2-3). Tedavisinde ise iki tür yaklaşım mevcuttur. Bunlardan ilki, büyüme-gelişim döneminde yer alan hastalarda ortopedik tedaviler, diğeri ise büyüme-gelişimi tamamlanmış erişkin bireylerde tercih edilen kamuflaj tedavisi veya ortognatik cerrahi tedavi yaklaşımıdır. Büyüme-gelişim dönemi içindeki hastalarda da mandibula kaynaklı durumlarda mandibula gelişimini engellemek ve yönlendirmek için çenelik tedavisi, maksilla kaynaklı durumlarda ise ağız içi aparey veya sıklıkla yüz maskesi ile maksiller protraksiyon tedavileri yapılmaktadır (4).

Literatürü taradığımızda araştırmacılar maksiller protraksiyonda yüz maskesi uygulamasını birçok yöntemle birlikte kombine ederek kullanmışlardır. Bu yöntem arayışındaki amaç; hem hasta kooperasyonu gerektiren bir apareyin etkinliğini artırarak kısa sürede daha fazla protraksiyon yapabilmek, hem de istenmeyen dentoalveolar etkileri azaltıp daha fazla iskeletsel etki elde edebilmektir. Çalışmalar iskeletsel etkinin artırılması ile ortodontik tedavilerin en önemli problemlerinden biri olan tedavi sonrası relapsın da azaltılabileceğini göstermektedir (5-7).

Bu bilgiler ışığında araştırmacılar protraksiyonda iskeletsel etkiyi artırmak için yüz maskesini RME (Rapid Maksiller Ekspansiyon) apareyi (8-9) ile, iskeletsel ankrajla (10) ve Alt-RAMEC (Alternate Rapid Maksiller Ekspansiyon ve Konstriksiyon) protokolü ile (11-12) uygulamışlardır. İlk olarak RME apareyi ile sutural aktivasyon sağlayarak protraksiyon yapmışlardır. Ancak bazı araştırmacılar sutural mobilizasyon için 5 mm lik ekspansiyonun yeterli olacağını söylerken bazı araştırmacıların ise en az 12-15 mm lik ekspansiyon gerektiğini söylenmesi ve bu miktardaki bir ekspansiyonun maksilla mandibula arasında uyumsuzluğa neden olacak olması araştırmacıları farklı yöntemlere yönlendirmiştir (13).

2005 yılında ise Liou tarafından tanıtılan Alt-RAMEC protokolü, gereksiz ekspansiyon yapmadan birbirini takip eden haftalarda 7-9 hafta boyunca RME vidasının açılıp kapatılması ile sutural mobilizasyon yapma imkânı sağlamıştır (14). Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda ise aynı protokolü 4-5 hafta uygulayan araştırmacılar da olmuştur (15-17). Ancak bu farklı protokollerin birbirine göre avantajı, dezavantajı veya iskeletsel, dentoalveolar ve yumuşak doku üzerine etkinlikleri hakkında herhangi bir çalışma mevcut değildir.

Bizim çalışmamızda amaç; bu iki farklı (5 haftalık ile 9 haftalık) Alt-RAMEC protokolü sonrası yüz maskesi tedavisinin iskeletsel, dentoalveolar ve yumuşak dokular üzerine etkilerini, iskeletsel Sınıf III anomaliye sahip yaş, cinsiyet, büyüme ve gelişim dönemi açısından eşleştirilmiş hastalarda karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'na tedavi amacıyla başvuran hastalar ile gerçekleştirildi. Çalışmamız için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (27.10.2015 tarih ve 245 sayılı kararı) etik kurul onayı alındı. Etik kurul onayının ardından Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan (24.02.2015 tarih ve 71146310 sayılı kararı /E-Takip No:1591514) da çalışmaya başlayabilmek için izin alındı.

Hasta ve ebeveynlerine yapılacak olan çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında ayrıntılı olarak bilgi verildi ve hasta ebeveynlerine asgari bilgilendirilmiş gönüllü olur formu okutulup imzalatılarak yazılı onam alındı. Çalışma için gerekli örnek büyüklüğü A noktasının vertikal düzleme mesafesinde iki grup arasındaki klinik olarak anlamlı 1 mm (±0.98)'lik farkın belirlenmesi için 0.05'lik önem düzeyinde ve %80 güçte olacak şekilde G*Power analizi (G*Power Ver.3.0.10, Kiel, Germany) ile hesaplandı ve her bir grup için minimum 16 bireyin gerekli olduğu tespit edildi. Çalışmanın gücünü artırmak için ve tedavi sırasında olabilecek kayıplar da düşünülerek çalışmamıza daha fazla birey dâhil edildi.

Çalışmamıza dâhil edilecek bireyler için dâhil edilme kriterleri şunlardır:

1. Maksiller retrognati ile karakterize iskeletsel Sınıf III anomaliye veya maksiller retrognati ve mandibular prognati kombinasyonu görülen iskeletsel Sınıf III anomaliye sahip olmaları,
2. Keserler arasında negatif overjet veya başa baş ilişki olması,
3. Dişsel Angle Sınıf III molar ilişki olması,
4. Dik yön ölçümlerinin çok fazla artmamış olması (SN / Go-Gn < 38°),
5. Aktif büyüme ve gelişim döneminde olması, (Servikal vertebralara göre CS1-CS4 safhalarında olması)
6. İyi bir ağız hijyenine sahip olması,
7. Klinik muayene sırasında fonksiyonel Sınıf III anomali olmaması,
8. Herhangi bir temporomandibular eklem problemi olmaması,
9. Herhangi bir sistemik hastalığın veya konjenital bir sendromun olmaması,
10. Anamnezinde geçmişe ait ortodontik tedavi hikâyesi olmamasıdır.

Yukarıda belirtilen kriterlere uyan 43 hasta randomize olarak (yazı-tura yöntemiyle) iki gruba ayrıldı. Birinci grupta yer alan 22 hastaya 9 hafta Alt-RAMEC prosedürü ve ardından yüz maskesi ile maksiller protraksiyon; ikinci grupta yer alan 21 hastaya ise 5 hafta Alt-RAMEC prosedürü ve ardından yüz maskesi uygulandı. Ancak tedaviye başlandıktan sonra birinci grupta 2, ikinci grupta ise 1 kişi kooperasyon eksikliği nedeniyle çalışma dışında bırakıldı. Çalışma sonunda 40 hastanın sonuçları analiz edildi. Birinci grubun kronolojik yaş ortalaması 11.61 ± 1.22 yıl; ikinci grubun ortalaması ise 11.47 ± 1.93 yıl olarak belirlendi. Gruplardaki hastaların pubertal büyüme atılım dönemleri, tedavi başlangıcında alınan lateral sefalometrik filmlerden Lamparski yöntemi ile tespit edildi. Her iki grupta da C1 ile C4 dönemleri arasında olan hastalar dâhil edildi.

Her iki grupta da yukarıda yapımı anlatılan akrilik full cap bonded RME apareyi ve lingual ark tatbik edilerek, cam ionomer siman (Unitek Multi-Cure Glass Ionomer Band Cement, 3M-Unitek, Monrovia, California, USA) ile yapıştırılmasından sonra her iki grupta da Alt-RAMEC protokolüne başlandı. Bu protokolde hastalardan apareyin vidasını önce 1 hafta süreyle günde 2 kez çeyrek tur (bir çeyrek tur=0.25 mm) çevirmesi istendi. 1 haftanın sonunda hastalar kliniğe çağrılarak suturda açılma olup olmadığı santral dişler arasındaki diastema oluşumu kontrol edilerek tespit edildi. Daha sonra bu işlemi takiben; 1 hafta boyunca günde 2 çeyrek tur ters yönde çevrilerek kapatıldı. İkinci hafta sonunda da hastalar vidanın kapatma işlemini yapıp yapamadıklarını kontrol etmek amacıyla kliniğe çağrıldı. Bu protokole birinci grupta toplam 9 hafta, ikinci grupta ise toplam 5 hafta birbirini izleyen haftalarda vidanın açılması ve kapatılması şeklinde devam edildi. Alt-RAMEC protokolü sonunda ekspansiyon ihtiyacı olan hastalarda gerektiği kadar ekspansiyona devam edildi. Ekspansiyon miktarı her hasta için kaydedilip, tedavi sonucuna etkisi istatistiksel olarak değerlendirildi.

Birinci grupta 9 haftalık protokol, ikinci grupta ise 5 haftalık Alt-RAMEC protokolünün ardından maksiller protraksiyon için Petit tipi yüz maskesi (OrthoOrg. California, USA) uygulandı. Yüz maskesinin metal kancaları ile ağız içi RME apareyinin çengelleri arasına oklüzal düzleme göre yaklaşık 30° açıyla elastikler (Ormco Corp. Glendora, California, Mexico) uygulandı. Bu elastiklerin kuvveti maksillaya her bir tarafta yaklaşık olarak 500 gr (her iki tarafta toplam 1000 gr) olacak şekilde ayarlandı. Hastalarda overcorrection da yapılarak en az 2 mm'lik overjet elde edildikten sonra tedavi sonlandırıldı. Çalışma

başında ve sonunda hastalardan toplanan kayıtlardan lateral sefalometrik filmler üzerinde açısal ve doğrusal ölçümler yapıldı.

Çalışmaya katılan hastalardan tedavi başlangıcında (T0) ve protraksiyon sonrasında alınan (T1) dijital lateral sefalometrik filmler üzerinde Dolphin Imaging Version 11.8.06.24 Premium Software (Dolphin Images and Many Solutions, Chatsworth, California, ABD) sefalometrik analiz programı kullanılarak ölçümler yapıldı. Araştırmamızda ikisi referans düzlemi (HRD-VRD) olmak üzere 7 sefalometrik düzlem, 27 sefalometrik nokta ve 44 sefalometrik ölçüm kullanıldı. Bunlardan 23 tanesi iskeletsel ölçüm, 13 tanesi dentoalveolar ölçüm ve 8 tanesi ise yumuşak doku ölçümüdür.

Verilerin normal dağılıma sahip olup olmadığı Shapiro-Wilks testi ile belirlendi. Verilerin normal dağılıma uygun olduğu tespit edildikten sonra ($p>0.05$) verilerin karşılaştırılması için parametrik testlerden yararlanıldı. Her iki gruptaki hastaların cinsiyet ve CVM (Servikal Vertebral Maturasyon) evrelerinin dağılımı Pearson ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Gruptaki hastaların kronolojik yaşları, toplam tedavi süreleri, ekspansiyon ihtiyacı olan hastalarda Alt-RAMEC prosedürü sonrası genişletme miktarları ve yüz maskesini günlük kullanma süreleri Student-t testi ile karşılaştırıldı. Gruplarda tedavi ile meydana gelen değişikliklerde cinsiyetler arasında fark olup olmadığı Mann Whitney U testi kullanılarak test edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı için sonuçlarda cinsiyet göz ardı edildi. Gruplarda tedavi ile meydana gelen değişikler eşleştirilmiş-t testi ile ayrı ayrı değerlendirildi. Grupların tedavi başlangıç değerleri ve gruplarda meydana gelen değişikliklerin karşılaştırılması Student-t testi ile yapıldı.

Yapılan ölçümlerin hata payını belirlemek için 80 lateral sefalometrik filmden rastgele seçilen 20 filmde ilk ölçümlerin yapılmasının ardından iki hafta sonra aynı araştırmacı tarafından ölçümler körleme yapılarak tekrarlandı. Çalışmamızda kullanılan bütün ölçümlerin hassasiyetini kontrol amacıyla Houston testi ile ilk ve ikinci ölçümler arasında hata kontrolü yapıldı. Verilerin analizi SPSS Versiyon 15.0 paket programında (SPSS for Win, ver 15.0; SPSS Inc, Chicago, Ill) yapıldı. Sonuçlar, $p<0.05$ anlamlılık düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dâhil edilen 9 hafta Alt-RAMEC protokolü sonrası YM uygulanan ilk gruptaki hastaların kronolojik yaşlarının ortalaması 11.61 ± 1.22 yıl, 5 hafta Alt-RAMEC protokolü sonrası YM uygulanan ikinci gruptaki hastaların kronolojik yaşlarının ortalaması 11.47 ± 1.93 yıl olarak bulundu.

Gruplardaki cinsiyet dağılımına bakıldığında ise, 9 hafta Alt-RAMEC protokolü sonrası YM uygulanan ilk grupta 8 kız – 12 erkek birey yer alırken, 5 hafta Alt-RAMEC protokolü sonrası YM uygulanan ikinci grupta 7 kız – 13 erkek birey bulunmaktadır. Kronolojik yaş ($p=0.784$), cinsiyet dağılımı ($p=0.752$), CVM dönemleri ($p=0.858$) açısından istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Her iki gruptaki hastaların da YM günlük kullanım süreleri incelendiğinde günde ortalama 19 saat apareylerini kullandıkları görüldü. Grupların toplam tedavi süreleri (9 hafta Alt-RAMEC protokolü sonrası YM uygulanan 1. Grup 0.53 ± 0.17 yıl, 5 hafta Alt-RAMEC protokolü sonrası YM uygulanan 2. Grup 0.44 ± 0.13 yıl; $p=0.67$) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Gruplardaki hastaların tedavi başlangıcındaki değerlerinin farklı olup olmadığını tespit etmek için Student-t testi kullanıldı. 9 haftalık Alt-RAMEC protokolü sonrası YM uygulanan ilk grup ve 5 haftalık Alt-RAMEC protokolü sonrası YM uygulanan ikinci gruptaki hastaların tedavi başlangıcındaki değerlerinin ortalama değerleri, standart sapmaları ve önemlilik düzeyleri Tablo 1 de gösterilmektedir. Ölçümlerin hiçbirinde grupların başlangıç değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ($p>0.05$). Bu bilgiler ışığında her iki gruptaki hastaların benzer kranyofasyal ve dentoalveolar özelliklere sahip olduğunu söyleyebiliriz. Her iki grupta da ortak olarak retrognatik maksilla, normal konumda mandibula, çeneler arası ilişkiyi gösteren ölçümlerde belirgin azalma, dik yöndeki ölçümlere göre normal dik yön paterni, normal üst kesici eğimi ve azalmış alt kesici eğimi görülmektedir.

Her iki grupta da tedavi ile meydana gelen değişimlerin ortalama, standart sapma değerleri ile gruplarda meydana gelen değişiklikler arasındaki farkların istatistiksel olarak karşılaştırılması Tablo 2'de gösterildi. Gruplar arasında tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı tespit edildi ($p>0.05$).

Çalışmanın sonucunda gruplardaki overjet düzelmesinin ne oranda iskeletsel, ne oranda dental olarak düzeldiğini tespit etmek için Pancherz'in (18) overjet değişiminde dental ve iskeletsel değişimin oranlarını değerlendirmek için kullandığı yöntem modifiye edilerek kullanıldı. Overjet değişimine iskeletsel katkı, VRD düzlemine göre A noktasının ileri ve Pg noktasının geri hareketinin toplamı şeklinde hesaplandı. Dental katkı ise toplam overjet değişiminden iskeletsel katkının çıkarılması ile hesaplandı.

Sonuç olarak, 9 haftalık Alt-RAMEC protokolü sonrası YM uygulanan grupta 6.93 mm'lik (%100) overjet değişimine iskeletsel katkı 6.40 mm (%92.36), dental katkı 0.53 mm (%7.64) olarak hesaplandı. İskeletsel katkının da 4.03 mm (%62.96)'si maksiller kaynaklı, 2.37 mm (%37.04) 'si mandibular kaynaklı olarak tespit edildi. 5 haftalık Alt-RAMEC protokolü sonrası YM uygulanan grupta ise 6.90 mm'lik (%100) overjet değişimine iskeletsel katkı 6.23 mm (%90.3), dental katkı 0.67 mm (%9.7) olarak hesaplandı. İskeletsel katkının da 3.67 mm (%58.91)'si maksiller kaynaklı, 2.56 mm (%41.09) 'si mandibular kaynaklı olarak tespit edildi.

Tablo 1. Grupların tedavi başlangıç değerleri

	Parametre	9 Hafta Alt-RAMEC Prosedürü sonrası YM Grubu		5 Hafta Alt-RAMEC Prosedürü sonrası YM Grubu			
		Ortalama	SS	Ortalama	SS	P	Test
Maksiller Ölçümler	SNA (°)	76.88	2.45	76.99	2.54	0.895	NS
	Co-A (mm)	71.98	3.28	73.10	3.82	0.327	NS
	A-HRD (mm)	52.48	4.03	52.70	3.49	0.855	NS
	A-VRD (mm)	50.15	5.70	49.92	5.38	0.896	NS
	SN / PD (°)	7.74	3.31	7.79	1.66	0.952	NS
Mandibular Ölçümler	SNB (°)	80.25	2.61	79.89	2.87	0.681	NS
	Co-Gn (mm)	101.85	4.58	103.82	5.80	0.241	NS
	B-HRD (mm)	86.37	4.52	86.63	5.44	0.868	NS
	B-VRD (mm)	51.58	7.49	51.07	8.33	0.840	NS
	Pg-HRD (mm)	97.56	5.00	98.11	4.76	0.722	NS
	Pg-VRD (mm)	51.50	8.25	51.45	9.38	0.985	NS
Maks-Mand Ölçümler	ANB (°)	-3.24	1.37	-2.91	1.63	0.487	NS
	Konveksite (°)	-6.50	3.50	-7.24	3.76	0.521	NS
	Wits (mm)	-7.34	2.57	-7.36	2.63	0.976	NS
Vertikal İskeletsel Ölçümler	SN / MD (°)	33.27	4.01	33.78	3.89	0.685	NS
	SN / GoGn (°)	32.51	4.45	32.06	4.65	0.754	NS
	SN / OD (°)	18.75	3.55	18.92	4.02	0.891	NS
	N-S-Ar (°)	122.17	5.38	122.05	6.13	0.948	NS
	S-Ar-Go (°)	142.23	9.52	143.11	10.66	0.785	NS
	N-Me (mm)	107.89	3.85	108.55	5.95	0.678	NS
	S-Go (mm)	70.45	4.87	70.95	6.28	0.780	NS
	S-Go / N-Me (%)	65.25	0.04	65.45	0.04	0.891	NS
	ANS-Me (mm)	61.06	4.59	61.54	3.70	0.720	NS

P: Student-*t* testi sonuçları; SS: Standart sapma; NS: non significant; *: P<0.05.

Tablo 1. Grupların tedavi başlangıç değerleri (devamı)

	Parametre	9 Hafta Alt-RAMEC Prosedürü sonrası YM Grubu		5 Hafta Alt-RAMEC Prosedürü sonrası YM Grubu			
		Ortalama	SS	Ortalama	SS	P	Test
Dentoalveolar Ölçümler	U1-SN (°)	103.86	7.13	104.14	6.19	0.897	NS
	U1 – NA (°)	26.26	6.45	26.51	6.33	0.902	NS
	U1 – NA (mm)	5.59	2.16	5.50	2.14	0.901	NS
	U1-HRD (mm)	54.60	7.19	53.28	6.82	0.553	NS
	U1-VRD (mm)	53.22	6.37	52.95	6.60	0.482	NS
	IMPA (°)	85.23	6.48	84.24	7.02	0.646	NS
	L1 – NB (°)	20.68	5.55	20.90	5.28	0.896	NS
	L1 – NB (mm)	4.14	1.66	3.91	2.01	0.695	NS
	L1-HRD (mm)	70.24	4.85	70.29	4.01	0.972	NS
	L1-VRD (mm)	72.26	5.79	72.48	5.46	0.906	NS
	İnterinsizal Açı (°)	135.89	10.67	137.14	9.48	0.698	NS
	Overjet (mm)	-1.79	1.53	-1.35	1.43	0.355	NS
	Overbite (mm)	1.47	1.96	1.07	1.56	0.475	NS
Yumuşak Doku Ölçümleri	Gl-Sn-Pg' (°)	6.41	3.95	6.51	3.58	0.937	NS
	Nazolabial Açı (°)	117.17	8.55	116.26	6.98	0.715	NS
	Ls-HRD (mm)	66.14	6.22	65.25	4.78	0.614	NS
	Ls-VRD (mm)	71.92	5.54	71.82	5.15	0.951	NS
	Li-HRD (mm)	75.35	5.49	76.98	5.14	0.340	NS
	Li-VRD (mm)	71.72	4.65	72.29	5.16	0.717	NS
	Pg'-HRD (mm)	67.69	5.99	68.80	5.00	0.529	NS
	Pg'-VRD (mm)	61.42	8.92	61.29	9.87	0.965	NS

P: Student-*t* testi sonuçları; SS: Standart sapma; NS: non significant; *: P<0.05.

Tablo 2. Grupların tedavi ile meydana gelen değişiklikler

	Parametre	9 Hafta Alt-RAMEC Prosedürü sonrası YM Grubu		5 Hafta Alt-RAMEC Prosedürü sonrası YM Grubu			
		Ortalama	SS	Ortalama	SS	P	Test
Maksiller Ölçümler	SNA (°)	3.69	1.55	3.23	1.84	0.404	NS
	Co-A (mm)	4.41	2.74	3.98	2.14	0.580	NS
	A-HRD (mm)	-1.37	2.98	-1.81	2.83	0.634	NS
	A-VRD (mm)	4.02	2.15	3.67	2.81	0.661	NS
	SN / PD (°)	-1.79	1.25	-1.74	0.79	0.881	NS
Mandibular Ölçümler	SNB (°)	-1.53	0.95	-1.60	1.15	0.836	NS
	Co-Gn (mm)	0.24	0.40	0.26	0.57	0.929	NS
	B-HRD (mm)	2.37	2.47	2.61	2.73	0.777	NS
	B-VRD (mm)	-1.78	1.28	-1.91	1.19	0.744	NS
	Pg-HRD (mm)	3.06	2.95	2.74	2.86	0.723	NS
	Pg-VRD (mm)	-2.37	1.21	-2.56	1.33	0.645	NS
Maks-Mand Ölçümler	ANB (°)	4.98	1.70	4.82	1.93	0.783	NS
	Konveksite (°)	9.44	4.25	10.16	4.10	0.592	NS
	Wits (mm)	5.08	3.50	4.90	2.19	0.845	NS
Vertikal İskeletsel Ölçümler	SN / MD (°)	2.25	1.55	1.93	1.28	0.488	NS
	SN / GoGn (°)	2.14	1.09	2.51	1.77	0.432	NS
	SN / OD (°)	-2.32	2.85	-1.89	2.46	0.617	NS
	N-S-Ar (°)	0.24	1.73	0.57	2.60	0.635	NS
	S-Ar-Go (°)	1.27	6.35	2.06	6.55	0.703	NS
	N-Me (mm)	3.72	1.66	4.15	1.83	0.447	NS
	S-Go (mm)	2.54	4.48	1.47	1.95	0.336	NS
	S-Go / N-Me (%)	0.03	0.04	-0.01	0.02	0.147	NS
	ANS-Me (mm)	2.38	1.57	2.36	1.28	0.973	NS

P: Student-*t* testi sonuçları; SS: Standart sapma; NS: non significant

Tablo 2. Grupların tedavi ile meydana gelen değişiklikler (devamı)

	Parametre	9 Hafta Alt-RAMEC Prosedürü sonrası YM Grubu		5 Hafta Alt-RAMEC Prosedürü sonrası YM Grubu			
		Ortalama	SS	Ortalama	SS	P	Test
Dentoalveolar Ölçümler	U1-SN (°)	2.15	2.69	2.31	1.46	0.817	NS
	U1 – NA (°)	1.50	2.85	1.56	1.53	0.934	NS
	U1 – NA (mm)	0.69	1.07	0.94	0.73	0.397	NS
	U1-HRD (mm)	2.38	4.24	2.43	3.94	0.966	NS
	U1-VRD (mm)	4.07	3.13	3.91	3.02	0.872	NS
	IMPA (°)	-0.31	3.38	-0.47	2.85	0.869	NS
	L1 – NB (°)	-0.05	3.10	-0.49	1.73	0.584	NS
	L1 – NB (mm)	-0.21	0.91	-0.45	0.52	0.332	NS
	L1-HRD (mm)	2.28	2.33	2.09	4.18	0.857	NS
	L1-VRD (mm)	-2.86	1.87	-2.99	1.27	0.800	NS
	İnterinsizal Açı (°)	-5.21	7.17	-3.05	4.99	0.276	NS
	Overjet (mm)	4.84	2.46	4.96	1.78	0.870	NS
	Overbite (mm)	-1.01	1.79	-1.18	1.44	0.743	NS
Yumuşak Doku Ölçümleri	Gl-Sn-Pg' (°)	5.43	2.25	4.88	2.44	0.464	NS
	Nazolabial Açı (°)	-4.32	6.78	-5.03	2.93	0.673	NS
	Ls-HRD (mm)	0.46	2.54	0.60	3.84	0.893	NS
	Ls-VRD (mm)	3.96	0.87	3.85	1.99	0.828	NS
	Li-HRD (mm)	2.41	4.58	2.49	3.43	0.951	NS
	Li-VRD (mm)	-0.98	1.44	-1.04	0.78	0.874	NS
	Pg'-HRD (mm)	0.67	1.39	0.46	1.89	0.688	NS
	Pg'-VRD (mm)	-3.99	3.20	-4.70	2.74	0.462	NS

P: Student-*t* testi sonuçları; SS: Standart sapma; NS: non significant

Tartışma

Yüz maskesi Sınıf III malokluzyonların tedavisinde en sık kullanılan apareylerden biridir. Kullanımında temel amaç, maksillanın suturlarında osteoblastik aktiviteyi stimüle ederek maksiller protruzyon sağlamaktır.(6,7) Yüz maskesi ile protraksiyonun etkinliğini artırmak, maksillada meydana gelen istenmeyen rotasyonel hareketleri ve keserlerin protruzyonu, dişlerin mezializasyonu gibi istenmeyen

dentoalveolar hareketleri azaltmak, daha kısa sürede sonuç almak ve iskeletsel etkiyi artırarak tedavi sonrası relapsı azaltmak için literatürde farklı uygulamalar yapılmıştır.

Literatür incelendiğinde ilk olarak RME apareyi ile birlikte uygulamaları görmekteyiz.(8,9) Çalışmalar RME ile sutural aktivasyon sağlandığında maksillanın protraksiyon kuvvetine daha iyi cevap verdiğini göstermektedir.(9) Kim ve ark. yüz maskesinin etkinliğini araştırdıkları RME uygulanan ve uygulanmayan yüz maskesi çalışmalarını içeren meta analiz çalışmalarında RME uygulanan ve uygulanmayan grupta benzer sonuçlar elde edildiğini fakat RME ve yüz maskesi uygulaması ile tedavinin daha kısa sürdüğünü ve iskeletsel etkinin daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.(19) Yüz maskesi ile RME kullanımında vidanın ne kadar açılması gerektiği farklı araştırmacılar tarafından değerlendirilmiştir. Haas, ortopedik etkiyi artırmak için 12-15 mm lik bir ekspansiyonun gerektiğini bildirmiştir.(13,14) Ancak çoğu vakada bu miktarda yapılan ekspansiyon maksilla ve mandibula arasındaki transversal uyumun bozulmasına sebep olmaktadır. Ayrıca literatürde RME nin yüz maskesi ile protraksiyona bir katkısının olmadığı, sadece ekspansiyon ihtiyacı olan hastalarda kullanılması gerektiğini savunan araştırmalar da mevcuttur.(20) RME'nin yüz maskesi tedavisi üzerine etkinliğinin yanında bazı dezavantajlarının bulunması araştırmacıları farklı yöntem arayışlarına sürüklemiştir. İskeletsel etkiyi artırmaya yönelik olarak iskeletsel ankraj mekaniklerinin kullanımı bir diğer seçenektir.(10,21) Ancak bu yöntemle etkili protraksiyon sağlansa da bu ankraj mekaniklerinin yerleştirilmesi ve sökülmesinin cerrahi işlem gerektirmesi, cerrahi sonrası enflamasyon riski olması, yerleştirildiği bölgeye göre dişlerin köklerine zarar verme riski bulunması ve maliyetinin fazla olması gibi çeşitli dezavantajlarının bulunması araştırmacıları farklı metotlara yönlendirmiştir.(22,23) Literatür taraması yapıldığında, yüz maskesinin etkinliğini artırmak üzere uygulanan diğer bir yöntem Dr. Liou tarafından 2005 yılında ortaya koyulan Alt-RAMEC protokolü olduğu görülmektedir.(14)

Liou ve Tsai, diş çekimi esnasında çekimi kolaylaştırmak için dişin soket içinde bukko-lingual yönde hareket ettirilmesinden yola çıkarak RME apareyinin vidasının birbirini tekrar eden haftalarda 1 hafta açılıp 1 hafta kapatılarak maksillada da aynı şekilde mobilizasyon sağlanabileceğini savunmuşlardır. Bu şekilde hem ortopedik etkiyi artırmayı hem de gereksiz ekspansiyonunun neden olabileceği transversal uyumsuzluğu elimine etmeyi hedeflemişlerdir. Kendi geliştirdikleri çift menteşeli vida ile birlikte yüz maskesi uygulayarak başarılı sonuçlar elde etmişlerdir. Çalışmanın sonucunda sadece Alt-RAMEC uygulamasıyla bile maksillanın bir miktar öne doğru hareket ettiğini, yüz maskesi ile birlikte kullanımında protraksiyonun daha belirgin olduğunu bildirmişlerdir.(14) Sonrasında bu uygulama RME ile yüz maskesi uygulanan çalışmalarla karşılaştırılmış ve daha fazla protraksiyon gerçekleştirildiği ve iskeletsel etkinin artırıldığı bildirilmiştir.(16,17) Bunun yanısıra RME ile yüz maskesi uygulamasına göre belirgin bir fark sağlamadığını belirten çalışmalar da mevcuttur.(24) Liou ve Tsai bu protokolü ilk olarak 7-9 hafta olarak tanıtmış olsalar da sonraki yıllarda 4-7 hafta uygulayan çalışmalar da yayınlanmıştır.(14-16,25) Liou, bu konuyla ilgili olarak 4-5 haftalık uygulamanın maksilla da serbestleşme sağlayacağını, fakat maksillanın koronal suturlarında da mobilizasyon için asgari 7 hafta bu uygulamanın yapılması gerektiğini söylemiştir.(15) Ancak literatürde hangi protokolün daha etkili olduğunu objektif olarak iyi eşleştirilmiş gruplar üzerinde karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır.

Külekçi 2011 yılında yaptığı tez çalışmasında 1 hafta RME uygulaması, 3 hafta Alt-RAMEC uygulaması ve 5 hafta Alt-RAMEC uygulaması sonrası yüz maskesi ile protraksiyonunu karşılaştırmıştır. Maksillanın öne doğru hareketinin üç grupta da benzer olduğu, 5 hafta Alt-RAMEC protokolü uygulanan grupta diğer gruplara göre ölçülen parametrelerde yaklaşık iki katı fazla iyileşme görüldüğünü belirtmiştir. Sonuç olarak 3 haftalık uygulamanın 5 haftalık uygulama kadar maksillada serbestleşme sağlamadığını bildirmiştir.(26) Bu tez çalışması; uygulama olarak olmasa da planlama açısından bizim çalışmamıza benzetilebilir.

Yüz maskesi ile konvansiyonel olarak maksiller protraksiyon yapılan çalışmalarda SNA açısındaki değişimlere baktığımızda; Baik (20) 1,5° lik artış tespit etmişlerdir. İskeletsel ankrajdan yararlanılarak maksiller protraksiyon yapılan çalışmalarda ise SNA açısında; Şar ve ark. (10) 2,53°, Lee ve ark. (21) 2,73° lik bir artış bildirmişlerdir. Çalışmamıza benzer şekilde protraksiyon öncesinde Alt-RAMEC protokolü uygulanan çalışmalarda SNA açısında; Masucci ve ark. (17) 2,7°, İşçi ve ark. (16) 3,43°, Cantürk ve ark. (27) ise Alt-RAMEC sonrası yüz maskesi uygulanan gruplarında 3,7°, Alt-RAMEC prtotokolüyle aynı anda yüz maskesi uygulanan gruplarında da 3,68° lik artış rapor etmişlerdir. Çalışmamıza benzer başka bir tez çalışmasında ise Külekçi, birinci grupta 1 haftalık RME sonrasında, ikinci grupta 3 haftalık Alt-RAMEC protokolü sonrasında, üçüncü grupta ise 5 haftalık Alt-RAMEC protokolü sonrasında 6 ay süreyle toplamda

700 gr olacak şekilde yüz maskesiyle protraksiyon uygulamıştır. SNA açısında sırasıyla 1,68°, 3,08° ve 5,54° lik artışlar gözlemlemiştir.(26) SNA açısındaki artışlar çalışmamızla uyumlu bulundu.

Maksillanın sagittal yöndeki konum değişikliğini gösteren parametrelerden A noktasının öne doğru hareket miktarında çalışmalara göre farklılıklar görmekteyiz. RME apareyi ile birlikte yüz maskesi uygulanan çalışmalardan; Baik (20) 2 mm A noktasının öne doğru hareket ettiğini rapor etmişlerdir. İskeletsel ankrajla protraksiyon yapılan çalışmalarda; Şar ve ark. (10) 2,8 mm, Lee ve ark. (21) 3,18 mm A noktasının öne doğru hareket ettiğini söylerken Protraksiyon öncesinde Alt-RAMEC protokolü uygulanan çalışmalarda ise; Liou ve ark. (11) 2,6 mm, Kaya ve ark. (28) 2 mm, İşçi ve ark. (16) ise RME ile yüz maskesi uygulanan grupta 2,03 mm, 4 haftalık Alt-RAMEC protokolü ile yüz maskesi uygulanan grupta da 3,20 mm A noktasının öne doğru hareket ettiğini rapor etmişlerdir. Cantürk ve ark. ise Alt-RAMEC sonrası yüz maskesi uygulanan gruplarında 3,84 mm, Alt-RAMEC protokolüyle aynı anda yüz maskesi uygulanan gruplarında da 3,02 mm A noktasının öne doğru hareket ettiğini bildirmişlerdir.(27) Külekçi ise tez çalışmasında, birinci grupta 1 haftalık RME sonrasında, ikinci grupta 3 haftalık Alt-RAMEC protokolü sonrasında, üçüncü grupta ise 5 haftalık Alt-RAMEC protokolü sonrasında yüz maskesiyle protraksiyon uygulamış ve A noktasında sırasıyla 2,12 mm, 2,85 mm ve 5,12 mm öne doğru hareket gözlemlemiş ve efektif maksilla uzunluğunda (CoA) ise sırasıyla 2,38 mm, 2,92 mm ve 4,4 mm artış rapor etmiştir.(26)

Çalışmamızda maksillanın sagittal yöndeki hareket miktarını ele aldığımızda (9 hafta Alt-RAMEC sonrası YM uygulanan grupta 4,02 mm - 5 hafta Alt-RAMEC sonrası YM uygulanan grupta 3,67 mm) RME ile yüz maskesi uygulanan çalışmalara göre maksiller suturlarda daha fazla serbestleşme sağlandığı için maksillada öne doğru daha fazla translasyon gerçekleştiği görülürken, diğer Alt-RAMEC protokolü ile veya iskeletsel ankrajla birlikte uygulanan maksiller protraksiyon çalışmalarıyla (10,21,28) benzer sonuçlar bulundu.

ANB açısındaki artış, maksillanın öne doğru hareketi ile artan SNA açısının ve mandibulanın aşağı-geriye doğru rotasyonu sonucu azalan SNB açısının bir sonucudur. Yüz maskesi ile protraksiyon yapılmış çalışmalarda da çalışmamızla benzer şekilde maksillo-mandibular parametrelerde artış bulunmuştur.

İşçi ve ark. (16) çalışmalarında ANB açısında bir haftalık RME ile yüz maskesi uyguladıkları grupta 3,30°, 4 hafta Alt-RAMEC sonrasında yüz maskesi uyguladıkları grupta ise 4,70° artış rapor ederken, Kaya ve ark. (28) da Alt-RAMEC sonrasında yüz maskesi uyguladıkları çalışmalarında ANB açısında 2,8°, Wits ölçümünde de 4,20 mm lik artış rapor etmişlerdir. Külekçi ise çalışmasında, birinci grupta 1 haftalık RME sonrasında, ikinci grupta 3 haftalık Alt-RAMEC protokolü sonrasında, üçüncü grupta ise 5 haftalık Alt-RAMEC protokolü sonrasında yüz maskesiyle protraksiyon uygulamış ve ANB açısında sırasıyla 3,46°, 4,81° ve 6,92° lik artış gözlemlemiştir.(26) Cantürk ve ark. ise Alt-RAMEC sonrası yüz maskesi uygulanan ilk grupta ANB açısı, konveksite açısı ile Wits ölçümünde sırasıyla 5,65°, 12,07° ve 5,77 mm artış gözlemlerken Alt-RAMEC protokolüyle aynı anda yüz maskesi uygulanan ikinci grupta ise ANB açısı, Konveksite açısı ile Wits ölçümünde sırasıyla 5,25°, 11,52° ve 4,86 mm artış gözlemlemişlerdir.(27)

Çalışmamızdaki bulgular önceki Alt-RAMEC uygulanan çalışmalarla uyumlu olmakla birlikte Kaya ve ark. (28) ile İşçi ve ark. (16) nın çalışmalarına göre bu parametrelerde daha fazla iyileşme görülmektedir. Bu farkın protraksiyon kuvveti, yüz maskesinin günlük kullanım süresi, yaş farklılıkları, Alt-RAMEC protokolündeki farklılıklara bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Her iki tedavi grubundaki bu değişiklikler mandibulada aşağı ve geriye rotasyona, maksillada saat yönü tersine rotasyona, maksilladaki vertikal olarak konum değişikliğine ve RME ile ekspansiyon sonucu oluşan oklüzal erken temaslara bağlı olarak gerçekleşti. Mandibulada görülen bu rotasyon, yüz maskesinin çene ucundan destek alması ve palatal düzlemin saat yönü tersine rotasyonu sonucu gözlendi. Birçok yüz maskesi çalışmasının vertikal yöndeki bulguları çalışmamızdakilerle uyumludur.(16) Çalışmamıza dik yön ölçümleri artmamış bireyleri dâhil ettiğimiz için 1-3° lik vertikal yöndeki artış klinik açıdan önemli olmadığı düşünüldü.

Bulgularımız istatistiksel olarak anlamsız bulunsa da 9 hafta Alt-RAMEC protokolü uygulanan grupta, 5 hafta Alt-RAMEC protokolü uygulanan gruba göre vertikal yön ölçümlerinde daha az artış görüldü. Bu durum 9 haftalık protokolde maksillada daha fazla serbestleşme sağlanması ve buna bağlı olarak suturların daha az direnç göstererek maksillanın daha fazla öne doğru translasyonuyla açıklanabilir. Maksilla daha rahat öne doğru geldiği için yüz maskesi çene ucuna daha az kuvvet uygulamış ve bu yüzden daha az posterior rotasyon gerçekleşmiş olabilir.

Dentoalveoler bulgularımızı değerlendirdiğimizde üst keserlerde protruzyon meydana geldiğini görmekteyiz. Oluşan bu üst keser protruzyonu; üst molar dişlerin mezializasyonu ve protraksiyon kuvvetinin dişlerden destek alınarak uygulanmasının bir sonucudur. Üst keserlerin sagittal yönde kaidesel olarak hareketinde ise protruzyonun yanında maksillanın protraksiyonla öne doğru translasyonu da etkilidir.

İşçi ve ark. 4 hafta Alt-RAMEC sonrası maksiller protraksiyonda, konvansiyonel RME ile yüz maskesi uygulamasına göre üst kesici dişlerde daha fazla öne hareket rapor etmişlerdir.(16) Cantürk ve ark. ise üst keserlerde Alt-RAMEC sonrası yüz maskesi uygulanan ilk grupta 4,12 mm, Alt-RAMEC protokolüyle aynı anda yüz maskesi uygulanan ikinci grupta ise 4,13 mmöne doğru hareket rapor etmişlerdir.(27) Külekçi, birinci grupta 1 haftalık RME sonrasında, ikinci grupta 3 haftalık Alt-RAMEC protokolü sonrasında, üçüncü grupta ise 5 haftalık Alt-RAMEC protokolü sonrasında yüz maskesiyle protraksiyon uyguladığı çalışmasında ise üst keserlerin öne doğru hareketini sırasıyla 2,62 mm, 2,86 mm ve 3 mm olarak gözlemlemiştir.(26)Yüz maskesi yapılan birçok çalışmada protraksiyon sonrasında alt keserlerde retruzyon görülmüştür. IMPA açısı değerlendirildiğinde; Külekçi birinci grupta 1 haftalık RME sonrasında, ikinci grupta 3 haftalık Alt-RAMEC protokolü sonrasında, üçüncü grupta ise 5 haftalık Alt-RAMEC protokolü sonrasında yüz maskesiyle protraksiyon uyguladığı çalışmasında sırasıyla 2,79°, 3,85° ve 3,69° azalma gözlemlemiştir.(26)

Alt keserlere direkt uygulanan bir aparey olmamasına rağmen alt keserlerde görülen bu retruzyon yüz maskesinin çene ucundan destek alan kısmının yumuşak dokuya yaptığı basınçtan kaynaklanmaktadır. Çalışmamızda diğer literatür çalışmalarının aksine alt keserde retruzyon görülse de istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmedi ($p>0.05$). Alt keserlerin etkilenmemesinin sebebi; her iki grupta yer alan tüm hastalarda yüz maskesi uygulamasından önce mandibular dişlere lingual ark uygulamış olmamızdır. Cantürk ve ark. da çalışmalarında yüz maskesi uygulaması önce lingual ark tatbik etmiş ve bulgularımıza benzer şekilde minimal alt keser retruzyonu rapor etmişlerdir.(27)

Overjet değerindeki değişimler incelendiğinde 9 hafta Alt-RAMEC protokolü uygulanan grupta 4,84 mm artış görülürken; 5 hafta Alt-RAMEC protokolü uygulanan grupta 4,96 mm artış görüldü ($p<0.001$). Bu overjet artışı gruplar arasında farklılık göstermedi ($p>0.05$). Cantürk ve ark. ise Alt-RAMEC sonrası yüz maskesi uygulanan ilk grupta overjet miktarında 6,92 mm artış bulurken, Alt-RAMEC protokolüyle aynı anda yüz maskesi uygulanan ikinci grupta ise 6,7 mm artış bulmuşlardır.(27) Külekçi ise tez çalışmasında overjet miktarında birinci grupta 1 haftalık RME sonrasında protraksiyon sonucu 4,21 mm artış, ikinci grupta 3 haftalık Alt-RAMEC protokolü sonrasında protraksiyon sonucu 6,27 mm artış, üçüncü grupta ise 5 haftalık Alt-RAMEC protokolü sonrasında protraksiyon sonucu 6,69 mm artış rapor etmiştir.(26) Çalışmamızda yer alan her iki tedavi grubunda meydana gelen overjet miktarındaki artış; maksillanın protraksiyonla öne doğru translasyonu, üst keserlerin protruzyonu ve mandibulanın aşağı-geriye doğru rotasyonuna bağlıdır. Çalışmamızın bulgularını önceki çalışmalar da desteklemektedir.

Malokluzyonların tedavisinde yapılan ortopedik ve fonksiyonel tedavilerde hem dentoalveolar hem de iskeletsel değişikler meydana gelmektedir. Overjet miktarı da iskeletsel ve dental değişikliklerden etkilenmektedir. Uygulanan tedavinin iskeletsel ve dental etkilerinin miktarlarını tespit edebilmek için Pancherz (18) tarafından geliştirilen yöntem yaygın olarak kullanılmaktadır.) Çalışmamızda Pancherz'in Sınıf II olgularda kullandığı yöntemi modifiye ederek Sınıf III olgularda kullandık. Hesaplamayı yaparken öncelikle vertikal referans düzlemine göre U1-VRD değerinden L1-VRD değeri çıkartılarak her iki grup için toplam overjet değişim miktarı hesaplandı (9 hafta Alt-RAMEC protokolü uygulanan grupta 6,93 mm; 5 hafta Alt-RAMEC protokolü uygulanan grupta 6,90 mm). Sonrasında iskeletsel katkıyı hesaplamak için A noktasının vertikal referans düzleme göre ne kadar öne doğru hareket ettiğini gösteren A-VRD değerindeki değişim ile mandibulanın ne kadar geriye doğru hareket ettiğini gösteren parametrelerden Pg-VRD ölçümündeki değişim toplandı (9 hafta Alt-RAMEC protokolü uygulanan grupta 6,40 mm; 5 hafta Alt-RAMEC protokolü uygulanan grupta 6,23 mm). Toplam overjet değişim miktarından iskeletsel katkı çıkartılarak da dental katkı hesaplandı (9 hafta Alt-RAMEC protokolü uygulanan grupta 0,53 mm; 5 hafta Alt-RAMEC protokolü uygulanan 0,67 mm).

Sonuç olarak 9 hafta Alt-RAMEC protokolü sonrası maksiller protraksiyon uygulanan grupta 6,92 mm overjet düzeltiminin % 92,36 sının iskeletsel, % 7,64 ünün dişsel; 5 hafta Alt-RAMEC protokolü sonrası maksiller protraksiyon uygulanan grupta ise 6,90 mm overjet düzeltiminin % 90,30 unun iskeletsel, % 9,70 inin dişsel olduğu tespit edildi. İskeletsel etkinin ise 9 haftalık grupta % 62,96 sının maksiller kaynaklı olduğu, 5 haftalık grupta ise % 58,91 inin maksiller kaynaklı olduğu görüldü. Literatürdeki yüz maskesi çalışmalarına baktığımızda da İşçi ve ark. (16) ise 4 haftalık Alt-RAMEC sonrası yüz maskesi tedavisiyle

oluşan 7,53 mm overjet düzeltiminin %93 ünün iskeletsel olduğunu bildirmişlerdir. Bulgularımız neticesinde her iki grupta da iskeletsel etkinin % 90 ın üzerinde olması ve bu etkinin çoğunun da maksilla kaynaklı olması Alt-RAMEC protokolünün maksiller suturlarda yeterli serbestleşmeyi sağlaması ile açıklanabilir. Liou ve Tsai (14) ile Wang ve ark. (15) da maksilladaki sutural serbestleşmenin Alt-RAMEC uygulamasıyla RME ye göre 1,5-1,8 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.

Sonuç

İskeletsel Sınıf III malokluzyona sahip büyüme-gelişim döneminde yer alan bireylerde 9 haftalık ve 5 haftalık Alt-RAMEC protokolleri sonrası yüz maskesi ile maksiller protraksiyonun iskeletsel, dentoalveolar ve yumuşak doku üzerine etkilerini karşılaştırarak incelediğimiz randomize, prospektif klinik çalışmamızın sonucunda;

- Her iki Alt-RAMEC protokolü ile YM uygulaması sonucunda maksillada hafif saat yönü tersine rotasyonla birlikte öne doğru hareket, mandibulada ise aşağı ve geriye doğru rotasyon ve buna bağlı olarak vertikal iskeletsel ölçümlerde hafif artış görüldü. Dentoalveolar olarak ise, üst kesici dişlerde protruzyon, alt kesici dişlerde ise hafif miktarda retruzyon ile Sınıf III ilişkinin ve negatif overjetin düzeldiği görüldü.
- Her iki Alt-RAMEC protokolü ile YM uygulamasının iskeletsel, dentoalveolar ve yumuşak doku üzerine olan etkileri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ve etkilerinin benzer olduğu gösterildi.
- Her iki grupta da overjet değişikliğine iskeletsel katkının dental katkıdan daha fazla olduğu kaydedildi.
- Çalışmamızda 5 haftalık Alt-RAMEC uygulamasının 9 haftalık uygulama ile benzer miktarda maksillada serbestleşme sağladığı ve dolayısıyla 4 hafta daha uygulamanın fazladan bir katkı sağlamadığı sonucuna ulaşıldı.

Teşekkür

Bu çalışma Diş Hekimliğinde Uzmanlık Tez çalışması olup, Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'nden (TDH-2016-1352) araştırma bursu ile desteklenmiştir. Bu tez, 13.02.2017 tarihine kadar Doç.Dr. Mevlüt ÇELİKOĞLU danışmanlığında yürütülmüş olup, kendisinin bu tarihte açığa alınması ve 689 sayılı KHK gereğince kurumdan ihraç edilmesi nedeniyle 18.08.2017 tarihinden itibaren Yrd. Doç. Dr. Esra BOLAT'ın danışmanlığı ile devam ettirilmiştir. (Yükseköğretim Kurulu Başkanlığı'nın 02/11/2016 ve 68024 sayılı yazısına istinaden OHAL döneminde tez danışmanının belirtilen kurumdan 689 numaralı KHK ile ihraç edilmesi nedeniyle atanan yeni tez danışmanı aynı konuyla teze devam etmiştir.)

Kaynaklar

1.Gürsoy N. Ortodontinin Biyolojik Temelleri, İstanbul: Doyuran 1988.
2.Gysel C. La progenie dans la famille de Dürer. Trans Europ Orthod Soc. 1970; 55-60.
3.Litton SF, Ackerman LV, Isaacson J, Shapiro BL. A genetic study of Class III malocclusion. Am J Orthod. 1970;58:565-577.
4.Cantürk BH. İskeletsel Sınıf III Maloklüzyonun Tedavisinde Alternate Rapid Maksiller Ekspansiyon Ve Konstriksiyon Protokolü Sırasında Ve Sonrasında Uygulanan Maksiller Protraksiyonun Etkilerinin Karşılaştırılması. K.T.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2014, Trabzon (Danışman: Doç. Dr. Mevlüt ÇELİKOĞLU).
5.Sung SJ, Baik HS. Assessment of skeletal and dental changes by maxillary protraction. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1998;114:492-502.
6.Nanda R. Protraction of maxilla in rhesus monkeys by controlled extraoral forces. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1978;74:121-141.
7.Jackson GW, Kokich VG, Shapiro PA. Experimental and postexperimental response to anteriorly directed extraoral force in young Macaca nemestrina. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1979;75:318-333.
8.Baccetti T, Franchi L, McNamara JA. Treatment and posttreatment craniofacial changes after rapid maxillary expansion and facemask therapy. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2000;118:404-413.
9.Yu HS, Baik HS, Sung SJ, Kim KD, Cho YS. Three-dimensional finiteelement analysis of maxillary protraction with and without rapid palatal expansion. Eur J Orthod. 2007;29:118-125.
10.Sar C, Arman-Ozcirpici A, Uckan S, Yazici AC. Comparative evaluation of maxillary protraction with or without skeletal anchorage. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2011;139:636-649.
11.Liou EJ. Effective maxillary orthopedic protraction for growing Class III patients: a clinical application simulates distraction osteogenesis. Prog Orthod. 2005;6:154-171.

12.Wilmes B, Ngan P, Liou EJ, Franchi L, Drescher D. Early class III facemask treatment with the hybrid hyrax and Alt-RAMEC protocol. J Clin Orthod. 2014;48(2):84-93.
13.Haas AJ. Long-term posttreatment evaluation of rapid palatal expansion. Angle Orthod. 1980;50:189-217.
14.Liou EJ, Tsai WC. A new protocol for maxillary protraction in cleft patients: repetitive weekly protocol of alternate rapid maxillary expansions and constrictions. Cleft Palate Craniofac J. 2005;42:21-27.
15.Wang YC, Chang PM, Liou EJ. Opening of circumaxillary sutures by alternate rapid maxillary expansions and constrictions. Angle Orthod. 2009;79(2):230-234.
16.Isci D, Turk T, Elekdag-Turk S. Activation-deactivation rapid palatal expansion and reverse headgear in Class III cases. Eur J Orthod. 2010;32:706-715.
17.Masucci C, Franchi L, Giuntini V, Defraia E. Short-term effects of a modified Alt-RAMEC protocol for early treatment of Class III malocclusion: a controlled study. Orthod Craniofac Res. 2014;17(4):259-269.
18.Pancherz H. The mechanism of Class II correction in Herbst appliance treatment. A cephalometric investigation. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1982;82:104-113.
19.Kim JH, Viana MA, Graber TM, Omerza FF, BeGole EA. The effectiveneness of protraction face mask therapy: a meta-analysis. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1999;115(6):675-685.
20.Baik HS. Clinical results of the maxillary protraction in Korean children. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1995;108:583-592.
21.Lee NK, Yang IH, Baek SH. The short-term treatment effects of face mask therapy in Class III patients based on the anchorage device: miniplates vs rapid maxillary expansion. Angle Orthod. 2012;82:846-852.
22.Zhou YH, Ding P, Lin Y, Qiu LX. Facemask therapy with miniplate implant anchorage in a patient with maxillary hypoplasia. Chin Med J. 2007;120:1372-1375.
23.Baek SH, Seo YJ. Application of orthodontic mini-implants and ligation for absolute skeletal anchorage to the intraoral labiolingual appliance: midface distraction osteogenesis cases treated with the RED System. J Craniofac Surg. 2011;22:609-613.
24.Do-de Latour TB, Ngan P, Martin CA, Razmus T, Gunel E. Effect of alternate maxillary expansion and contraction on protraction of the maxilla: A pilot study. Hong Kong Dent J. 2009;6:72-82.
25.Franchi L, Baccetti T, Masucci C, Defraia E. Early Alt-RAMEC and facial mask protocol in class III malocclusion. J Clin Orthod. 2011;45:601–609.
26.Külekçi G. Maksiller retrognatiye bağlı Sınıf III maloklüzyonlu bireylerde alternatif hızlı maksiller genişletme ve yüz maskesi uygulamalarının etkilerinin incelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi, 2011, İstanbul (Danışman: Prof. Dr. Hülya Kılıçoğlu).
27.Canturk BH, Celikoglu M. Comparison of the effects of face mask treatment started simultaneously and after the completion of the alternate rapid maxillary expansion and constriction procedure. Angle Orthod. 2015 Mar;85(2):284-291.
28.Kaya D, Kocadereli I, Kan B, Tasar F. Effects of facemask treatment anchored with miniplates after alternate rapid maxillary expansions and constrictions; a pilot study. Angle Orthod. 2011;81:639-646.

Presentation ID / Sunum No= 162

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Bruksizm Vakalarinda İmplant Destekli 3 Üyeli Solid Zirkonyum Seramik Ve Metal-Seramik Restorasyonlarin Kullanim Süreleri ve Kırılma Dirençlerinin Bruksizmi Yansitan Çiğneme Simülatöründe Değerlendirilmesi

ALİ CAN BULUT[1], SAADET ATSÜ[1], SEMİH BERKSUN[2]
1-Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı
2-Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı
Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Tarafından Desteklenmektedir.
Proje No: 2011/67

ÖZET

Bruksizmli vakalarda ağız içinde fizyolojik olmayan vertikal (diş sıkma) ve lateral (gıcırdatma) kuvvetlerin artması ile implant üstü sabit protez uygulamalarında başarısızlıklar daha sıklıkla görülmektedir.

Çalışmamızın amacı, bruksizmli hastalarda posterior diş eksikliğinde çiğneme fonksiyonunu kazandırmak amacıyla yapılan implant üstü metal destekli seramik ve solid zirkonyum köprülerin dayanıklılıklarını in vitro koşullarda bruksizmde oluşan çiğneme kuvvetlerini çiğneme simülatöründe yansıtarak değerlendirmektir.

Çalışmamızda, 10 adet üç üyeli metal-seramik implant üstü köprü ve 10 adet üç üyeli solid zirkon implant üstü köprü elde edilerek 2 grup oluşturuldu. Örneklere çiğneme simülatöründe, 2 mm yatay ve 2 mm dikey yönde olmak üzere iki yönlü hareket ile 920 siklusda 50N' luk kuvvet, daha sonra 80 siklus da 250 N' luk kuvvet (600 defa), oda ısısında (22 ^{o}C) ve NaCl solüsyonu içinde, 1 .3 Hz çiğneme frekansında 30 aylık süreyi yansıtan 600.000 siklus uygulayacak şekilde yüklendi. Dinamik yükleme sonrasında, sağlam örnekler instron test cihazına alınarak, statik yük altındaki kırılma dayanıklılıkları ölçüldü. Kırılan örneklerin, kırılma tipi ışık mikroskobu, kırık yüzeylerin mikro yapısı taramalı elektron mikroskobu analizi ile incelendi. Elde edilen kırılma değerlerinin istatistiksel analizleri Bağımsız T-testi ve Tek Yönlü Varyans analizi (ANOVA) testleri kullanılarak yapıldı. İstatistiksel önemlilik düzeyi $p<0.005$ olarak kabul edildi.

Grupların kırılma direnç değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.005$). Solid zirkon köprülerin kırılma direnç ortalamaları (3220.14 ± 449,6 N), metal-seramik köprülere (1708.72 ± 105,5 N) göre daha yüksek bulundu. Işık mikroskobuyla yapılan incelemede, metal-seramik köprülerin kırılma hattının, metal porselen bölgelerinde, solid zirkon köprülerin kırılma hattının ise konnektör bölgelerinde olduğu görüldü. Elektron mikroskop analizinde solid zirkonun homojen ve yoğun kristalize yapıda olduğu gözlendi.

Çalışmamızın sonuçları göz önüne alındığında, solid zirkonyum restorasyonlar, homojen, yoğun kristalize yapı göstermeleri ve kırılmaya karşı olan dirençleri ile implant destekli sabit restorasyon yapılacak bruksizmli vakalarda, metal-seramik köprülere alternatif olarak kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: İmplant, bruksizm, çiğneme simülatörü, metal-seramik köprü, zirkonyum köprüler

GİRİŞ:

Günümüzde oral implantlar total ve parsiyel diş eksikliklerinin protetik tedavisinde sıklıkla tercih edilen tedavi alternatifi olarak karşımıza çıkmaktadır. Osseointegre implant kavramının diş hekimliğinde ilk kez kullanılmaya başlandığından bu yana tedavi başarısını arttırmak için tedavi prensiplerinde düzenlemeler ortaya konulmakta ve bu amaçla implantların dizaynı, dişsiz bölgelere yerleştirilecek ideal implant çap ve

sayısı, implant üstü protezlerin tasarımı ve kullanılan malzeme değişimi, implantlara gelen yüklerin en uygun şekilde dağılması gibi konularda pek çok araştırma yapılmaktadır. Estetik beklentilerin artması ve bazı metal alaşımların biyolojik uyumluluğunun sorgulanması ile implant üstü sabit protezlerde geçmişten günümüze dek başarıyla kullanılan metal destekli seramik kron/köprülere alternatif materyaller geliştirilmeye başlanmıştır (Guess ve ark.2008). Tam seramik anterior ve posterior sabit restorasyonlar için en son geliştirilen malzeme zirkonyum oksit bazlı materyaller 1990 'ların sonlarından itibaren piyasada bulunmaktadır. Zirkonyum oksit bazlı materyaller mükemmel mekanik özelliklere sahiptir, biyouyumludurlar, düşük bakteri adezyonu gösterirler ve konvansiyonel simantasyon yöntemleri ile simante edilebilirler (Venkatachalam ve ark. 2009, Guess ve ark 2011). Dişlerin fonksiyon dışı teması olarak tanımlanan bruksizm, diş sıkma ve/veya gıcırdatma hareketlerini içermektedir (Daniele ve ark. 2014). Bruksizm parafonksiyonel alışkanlığı, kas kuvvetlerinde artışa sebep olmakta, böylece dişlere gelen yükler artmaktadır. Bruksizmin neden olduğu bu aşırı yükleme durumunun, bireylerde temporomandibuler eklem (TME) rahatsızlıkları, periodontal destek kaybı, dişlerde aşınma ve restorasyonlarda kırılma gibi sorunlara yol açtığı gözlemlenmiştir (Attanasio 1997, Ahlberg ve ark. 2004). Ayrıca implant tedavisinde bruksizm bazı komplikasyonlara sebep olabilmektedir. İmplant etrafında başlatıcı bir periodontal faktör olmaksızın kemik kaybına yol acabilecek aşırı yükleme ve lateral kuvvetler oluşabilir. İmplant-kemik ara yüzünde aşırı gerilmelere neden olarak implantın aşırı yüklenmesi ve kaybına neden olan, kontrol edilmeyen kuvvetler oluşabilir (Lobbezoo ve ark. 2006, Daniele ve ark. 2014). Tedavi planlaması aşamasında bu faktörler göz önüne alınmalı ve komplikasyon riskini en aza indirici çözümler bulunmalıdır. Aksi takdirde yetersiz osseoz iyileşme, krestal kemik kaybı, abutment vida gevşemesi, porselen ve/veya implant komponentlerinde kırık ve protez kaybı gibi istenmeyen durumlar ortaya çıkacaktır (Misch 2005). Bruksizm her ne kadar implant başarısını sınırlayıcı da olsa implant tedavisi için kesin bir kontrendikasyon olarak kabul edilmemektedir. Ancak bu bruksizmli hastalarda dikkat edilmesi gereken bazı faktörler bulunmaktadır (Misch 2005, Lobbezoo ve ark. 2006). Bu faktörler arasında yivli tasarımlı implant kullanımı, implant uzunluğunu, çapını ve sayısını arttırma, kantilever kullanımından kaçınma, oklüzal yüzey malzemesi olarak tek parça restoratif malzeme kullanımı, oklüzal kuvvetleri düzenleme ve oklüzal plak kullanımı gibi faktörler sayılmaktadır (Lundgren D ve ark. 1994, Misch 2005).

Bruksizmli hastalarda implant destekli kron ve köprülerde başarısızlıklar doğal diş destekli kron ve köprülere göre daha yüksektir. Çalışmamızın amacı in vitro koşullarda gece bruksizmi sırasında oluşan hareket ve kuvvetler çiğneme simülatöründe yansıtılarak implant dayanaklar üzerindeki metal-seramik ve solid zirkon köprülerin dayanma dirençleri ve başarısızlık tiplerini incelemektir.

Bu çalışmanın amacı: in vitro koşullarda gece bruksizmi sırasında oluşan hareket ve kuvvetler çiğneme simülatöründe yansıtılarak implant dayanaklar üzerindeki metal-seramik ve solid zirkon köprülerin dayanma dirençleri ve başarısızlık tiplerinin incelenmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız; on adet üç üyeli metal destekli implant üstü köprü ve on adet üç üyeli solid zirkonyumdan implant üstü köprünün; bruksizmi yansıtan çiğneme simülatöründe otuz aylık yaşlandırma sürecini içeren; 600000 siklus ve 50N-250N arası kuvvet yüklemesi sonrası örneklerin instron test cihazında statik yük altında kırılma dayanıklılığının ölçülmesi ve sonrasında kırılan örneklerin SEM analizi ile incelenmesi şeklindedir.

Çalışmamızda 5,5 mm çapında 20 adet implant analogu (Oxy; Biomec SRL, İtaly) ve dayanak (Oxy; Biomec SRL, İtaly) kullanıldı. Dayanaklar implant analoglarına implant anahtarı aracılığıyla vidalandı ve 30 N kuvvetle torkland. İmplant dayanakları ve analogları çiğneme simülatörünün plastik kalıbında akriliğe (Panacril, İtalya) mandibular 1.molar diş eksiliğini yansıtacak şekilde, mandibular 2. premolar ve 2. molar bölgelerine iki implant arası mesafe yaklaşık 15mm olacak şekilde yerleştirildi. İmplantlar arası mesafe her modelde eşit olması ve kullanılan implantlar birbirine paralel olması amacıyla modelleme öncesi akril rehber (Panacril, İtalya) hazırlandı. Dayanakların bir birine olan paralelliği paralolometre ile kontrol edildi. Dayanaklara hiç bir preparasyon yapılmadı.İmplant üstü metal destekli seramik köprülerin elde edilmesinde dayanaktaki vida boşluklarına pamuk yerleştirilerek üstleri kompozitle (Filtek™ Ultimate; 3M ESPE, St.Paul, MN, ABD) kapatıldı. On adet üç üyeli implant üstü metal destekli sabit protez yapmak amacıyla dayanaklar önce labaratuvar tarayıcı (Dental Wings Inc.; Avenue Letourneux, Montreal) ile tarandı ve sisteme aktarıldı. Daha sonra DWOS CAD yazılımıyla (Dental Wings Inc.; Avenue Letourneux, Montreal) alt yapı tasarımları yapılmış ve freze ünitesinde mum bloklardan (Polywax,Bilkim Chemical Company; İzmir, Türkiye) alt yapıların mum örnekleri elde edildi. Elde edilen mum örneklerden konvansiyonel

yöntemle (Kayıp mum tekniği) baz metal (Kera N Eisenbacher Dentalwaren GmbH, Almanya) alt yapıları elde edildi (Şekil 2.4). Döküm için bir Nikel-Krom alaşımı olan Kera N (Nikel % 61,4 Krom % 25.9, Molenyum % 11, Silisyum % 1.5, Magnezyum %0.02, Kobalt % 0.02) kullanıldı. Bu alaşımın, erime derecesi 1260- 1330 °C' dir. Tesviye sonrasında tüm metal kalınlıkları farklı bölgelerden ölçülerek 0.5 mm' lik metal kalınlığı sağlandı. Daha sonra porselen veneerleme uygulamasına geçildi. Porselen üst yapılarda Vita MK Master (Vident, Almanya) porselen kullanıldı. Alt yapılara, öncelikle iki kez opak pastası (Vita porcelain opak, Vident Co., Germany) daha sonra ise dentin seramik materyali (Vita MK Master, Germany) uygulandı. İki adet dentin fırınlamasından geçen kronlara porselen kalınlığı kole bölgesinde 1,5 mm, oklüzal yüzde ise 2 mm olacak şekilde kumpasla ölçülerek tesviyeleri yapıldı. Son olarak sistemin glaze materyali (Vita Akzent porcelain glaze, Germany) uygulanarak restorasyonlar bitirildi.

İmplant üstü solid zirkon köprülerin elde edilmesinde dayanaktaki vida boşluklarına pamuk yerleştirilerek üstleri kompozitle (Filtek^{TM} Ultimate; 3M ESPE, St.Paul, MN, ABD) kapatıldı. On adet model üzerindeki yirmi adet dayanak yüzey spreyi (Labor O-Spray S&S Scheftner, Almanya) ile kaplanarak tarama işlemine hazır hale getirildi. Daha sonra örnekler tarayıcıya (Aadva Lab Scan, Gc Europe N.V, Japonya) yerleştirildi. Taranan modeller üzerinde solid zirkonyum (BruxZir Glidewell Direct, ABD) köprülerin (n=10) tasarım aşamasına geçildi.Tasarım yapılırken ilk önce dayanakların kole bölgeleri dijital ortamda belirlendi. Daha sonra dayanaklar üzerine ve gövde kısmına kütüphanede bulunan diş yapılarından seçim yapıldı, dişlerin açıları ve konumları ayarlandı. Köprü tasarımınında oklüzyon ayarlanmasına geçildi. Tüberkül yükseklikleri ve santral fossanın derinliği gibi anatomik oluşumlar metal-destekli seramik köprülerin ölçülerine göre düzenlendi. Gövde ve destek diş arası konnektörlerin konumu, kapladığı yüzey alanı ve şekilleri belirlendi ve solid zirkonyum köprülerin elde edilmesinde yarı sinterlenmiş kimyasal kompozisyonunda Y_2O_3 4.1 % mol, HfO_2 4.0 % mol , Al_2O_3 0.34 % mol , SiO_2 ,Fe_2O_3, Na_2O <0.01 % mol ve ana yapı ZrO_2 olan BruxZir bloklar (BruxZir, Glidewell Dental labs, ABD) kullanıldı. Tasarım sonrası solid zirkonyum köprü tekrar kontrol edildi. Tasarlanan köprü dizaynı milling işlemi öncesi solid zirkon kalıp için konumlandırma yapılarak BruxZir blok içinde alan kontrolü yapıldı. Tekrardan iç yüzeyi ve basamaklar milling işlemi öncesi herhangi bir sistem hatası var mı diye kontrol edildikten sonra kalıp içinde konumu yeniden ayarlandı. Daha sonra CAM cihazında milling işlemine geçildi. Milling işleminden sonra solid zirkonların tij bağlantıları tesviye ile düzeltildi.Solid zirkon köprülerin kaba tesviyesi bittikten sonra 1530 ^{0}C 'de 2 saat sinterlenme işlemi yapıldı bu işlem sonrası solid zirkon köprüler hacimsel olarak %25 oranında küçüldü. Solid zirkon ardından renklendirme ve 770 ^{0}C ' de glaze işlemi yapıldı. Glaze işlemi sonrası on adet implant üstü solid zirkon köprüler elde edilmiş oldu. Simantasyon öncesi metal destekli seramik ve solid zirkon köprüler 50 µm Al_2O_3 ile iç yüzeyleri kumlandı. Solid zirkon köprülerin iç yüzeylerine silan (Clearfil^{TM} Ceramik Pimer Kuraray Noritake Dental Inc. Japonya) bir fırça yardımı ile uygulandıktan sonra kuru hava ile kurutuldular. Simantasyon için fosfat monomer içerikli self etch dual cure rezin siman Panavia F 2.0 (Kuraray Noritake Dental Inc. Japonya) kullanıldı. Alloy primer dayanaklar üzerine sürüldü ve 30 sn beklendi. Daha sonra dayanaklar hava ile kurutuldu. Panavia F Paste A ve Paste B 1:1 oranında setin içinde olan özel spatülü ile 20 sn karıştırıldı. Karıştırılan rezin siman köprülerin iç yüzeylerine yerleştirildi ve dayanaklara oturtuldu. Köprülere çiğneme simülatörün de 5 N sabit bir şekilde yüklendi. Yükleme esnasında artık simanlar uzaklaştırıldı. Ardından Oxyquard II uygulandı ve 3 dk beklendi. Çiğneme simülatöründen çıkarılan köprüler üzerindeki Oxyguard II, pamuk rulo ve su spreyi ile uzaklaştırıldı. Taşan siman artıkları kretuvar ile temizlendi.

Araştırmamızda iki farklı gruba ait onar adet üç üyeli implant üstü köprüler, dual akslı çiğneme simülatörü ile dinamik olarak yüklendi. Deneyler Kırıkkale Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi AD. Labaratuvarları' nda gerçekleştirildi. Dual akslı çiğneme simülatörü (SD Mecatronik Chewing Simülatör CS-4.2. Willytech, Münih,Almanya), bilgisayar ile kontrol edilen, çift yönde (dikey ve yatay) kuvvet uygulayabilen bir alettir. Lateral hareket kapasitesi çiğneme simülatörünün bruksizmli hastaların ağız içi hareketlerini yansıtması açısından önemli bir avantajdır. Çalışmamızda kullanılan dual akslı çiğneme simülatörü bruksizmli hastaların ağız içi kuvvetlerini yansıtabilmesi için firma tarafından özel olarak modifiye edilerek 250 N kuvvet yükleme kapasitesi kazandırılmıştır. İki adet örnek tutucusu ve bu tutucuları çevreleyen sıvı haznesi bulunmaktadır . Plastik örnek tutucular içerisine uyumlu olarak hazırlanan örnekler, alete örnek tutucular içerisinde yerleştirildi ve çiğneme siklüsü sırasında örnekler ve antogonist metal top arasında ısınmayı önlemek ve tükrüğü yansıtması amacıyla NaCl solusyonu içinde ayrı ayrı deney uygulandı (Yu-Seok ve ark. 2010, Florian ve ark. 2012).

Çalışmamızda diğer çalışmalarda da kullanılan karşıt diş yerine çapı 6 mm olan metal top kullanıldı (Heydecke ve ark. 2001, Komine ve ark. 2004, Yu-Seok ve ark. 2010, Florian ve ark. 2012). Bu çalışmada

NaCl solusyonu içinde, oda sıcaklığında (22° C), çiğneme simulatöründe 600 bin siklusda (30 ay) (1.3 Hz) yükleme yapıldı. Tüm test gruplarına ait örnekler 50 N' luk ve 250 N kuvvetlere maruz kaldı. 50N' luk değer, posterior bölgedeki normal okluzyon ve çiğneme kuvvetlerini yansıtmaktadır. Bruksizm sırasında oluşan hareketlerin bütün uyuma zamanının %8 ini oluşturduğu belirtilmektedir (Baba ve ark. 2003). Çiğneme simülatöründe gece bruksizmini taklit etmek için NaCl solusyonu içinde 30 aylık periodda 552000 siklus 50N ve 48000 siklus 250N ile yükleme yapılarak toplam 600.000 siklus tamamlanmış oldu. Siklus sırasında karşıt diş yerine konulan metal topun dikey ve yatay hareketi 2 mm olarak ayarlandı (Heintze ve ark. 2011). Dinamik yükleme esnasında yük değişimi siklus sayısı literatürlere uygun bir şekilde gerçekleştirilmiştir (Baba ve ark. 2003, Cosme ve ark. 2005, Heintzea ve ark. 2008, Steiner ve ark. 2009). Dinamik yükleme esnasında hiç bir örnekte kırılma olmadığı gözlemlendi. Kırılma Dayanıklılığına statik bir yük altında örneklerin dayanıklılığı MPa veya psi olarak tespiti için Lloyd LRX (Llyod Instruments Ltd., Hampshire United Kingdom) İnstron Test Cihazı kullanıldı. Kırma işlemi; 6 mm çapında metal bir uç ile yapıldı. Örnekler, kırma cihazının alt tablasına sabitlendi ve 0.5 mm/ dak hız ile basma tipi kuvvet uygulandı (Sundh ve ark. 2005). Yirmi adet örnek kırılma dayanıklılıkları açısından test edildi.

Örneklerin kırılma testinden sonra kırılma bölgeleri stereo mikroskopta **(**Olympus SZ 40**,**SZ-PT**,** Japan**)** incelendi. Örneklerin kırılma hattı, kırılma yüzeyleri ve mikro yapılarını değerlendirmek amacı ile Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) kullanıldı. Örnekler önce altın kaplama cihazında (Polaron Sc 500 Sputter Coater) vakum altında altın püskürtme ile ince bir altın tabakası ile kaplandı. Ardından örneklerin makro ve mikro yapıları Tarama Elektron Mikroskobu' nda (JEOL JSM-5600 Scanning Microscope, Tokyo, Japan) incelendi. Her iki gruptaki kırılma hattı, kırılma yüzeyleri ve kırılmayan bölgelerdeki yapıların görüntüleri kayıt edildi.

Araştırmada dinamik yükleme ile yorulan örneklerin, kırılma anındaki yük verileri elde edildi. Bağımsız T testi ile iki grubun ortalamaları karşılaştırılarak, aradaki farkın rastlantısal mı, yoksa istatistiksel olarak anlamlı mı olduğuna karar verildi. Bağımısız T testinin homojenitesi Tek yönlü varyans analizi (One Way Anova) ile kontrol edildi. Box-Plot Analizi ile veriler görsel olarak gösterildi. İstatistik işlemleri SPSS 22 (IBM SPSS Statistic 2013 USA) programı ile yapıldı. İstatistiksel önemlilik düzeyi $p<0.005$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda çiğneme simülatöründe 50-250 N' luk yüklemede, 600.000 siklusta (1.3 Hz), implant destekli üç üyeli metal seramik ve solid zirkonyum posterior köprülerde dinamik yüklemeler sonrası kırılma olmadığı gözlemlenmiştir. İnstron test cihazı ile yapılan statik yüklemede örneklerin gösterdiği kırılma değerleri Çizelge 1' de verilmiştir. İmplant üstü metal destekli seramik köprülerin kırılma kuvvetlerinin ortalaması 1708.72 N± 105,5 N, minumum değeri 1520.46 N, maksimum kırılma kuvvet değeri 1820.88 N, bulunurken implant üstü soldi zirkon köprülerin kırılma kuvvetleri ortalaması 3220.14 N ± 449,6 N, minumum değeri 2608,87 N, maksimum değeri 3970,99 N bulunmuştur.

Çizelge 1. Tanımlayıcı istatistik

Örnekler	Örnek sayı	Ortalama	Standart sapma	Minumum	Maksimum
Metal destekli köprüler	10	1708,72	105,54	1520,46	1820,88
Solid zirkon köprü	10	3220,14	449,64	2608,87	3970,99

Bağımsız T testi ile gruplar arasında kırılma dirençleri açısından anlamlı fark olduğu ve solid zirkon köprülerin metal seramik köprülerden daha yüksek kırılma direnci gösterdiği bulunmuştur ($p<0.005$) Çizelge 2' de Bağımsız T testi tablosu görülmektedir.

Çizelge 2. Bağımsız T Testi

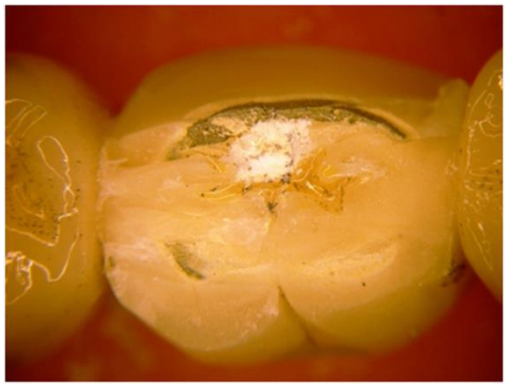
	Varyansların Eşitliği için Levene Testi		Örneklerin Eşitliği T testi						
								95% Güvene aralığı farkı	
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Ortalama Farkı	Standart sapma farkı	Düşük	Yüksek
İki değişken									
Eşit kabul edilen varyanslar	9,803	,006	-10,348	18	,000	-1511,42	146,05	-1818,27	-1204,57
Eşit kabul edilmeyen varyanslar			-10,348	9,98	,000	-1511,42	146,05	-1836,90	-1185,94

Tek yönlü varyans analizi ve varyans homojenlik testi ile grupların varyanslarının homojen olduğu ($p<0,005$) ve grupların ortalamaları arasında fark olduğu ($p<0,005$) bulunmuştur (Çizelge 3.).

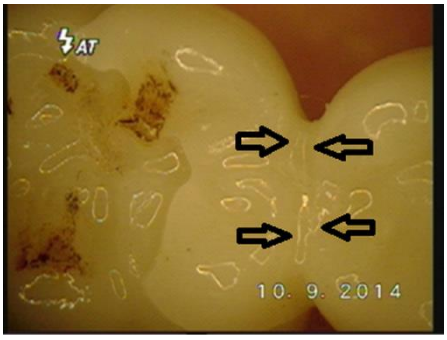
Çizelge 0. Tek yönlü varyans analizi ve varyans homojenlik testi

		Levene'in İstatistiği	df1	df2	Sig.
İki Değişkenli	Ortalamaya göre	23,972	1	18	,000
	Ortancaya göre	18,765	1	18	,000
	Ortalamaya ve düzeltilmiş tabana göre df	18,765	1	9,231	,002
	Kesilmiş ortalamaya göre	22,616	1	18	,000

Örneklerin kırılma testinden sonra kırılma bölgeleri stereo mikroskopta **(**Olympus SZ 40**,**SZ-PT**,** Japan**)** incelenmiştir. İmplant üstü metal destekli köprülerin hepsinde kırılma noktaları gövde üzerinde metal porselen bağlantı noktasında olmuştur (n=10) (Şekil 1). İmplant üstü solid zirkon köprülerin de ise kırılmalar konnektör noktasında gözlemlenmiştir (n=10) (Şekil 2).

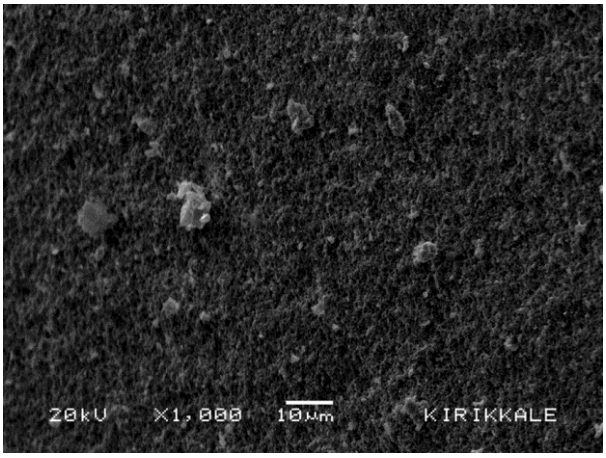


Şekil 1. Metal destekli seramiklerin kırılma bölgeleri



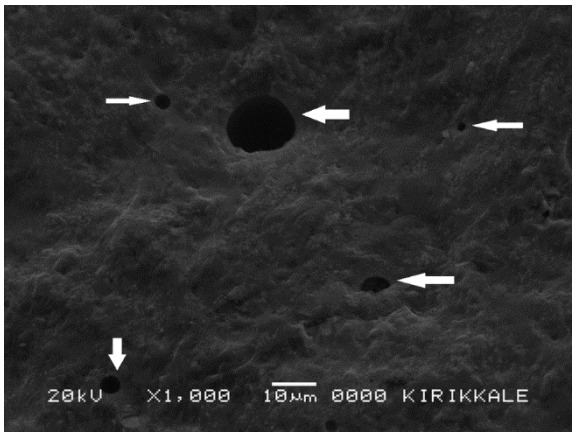
Şekil 2. Solid zirkon köprülerin kırılma bölgeleri

Örneklerin mikro yapılarını değerlendirmek ve kırılan yüzeylerin karakteristiklerinin incelenmesi amacıyla Taramalı Elektron Mikroskobu (JEOL JSM-5600 Scanning Microscope, Tokyo, Japan) kullanıldı.Örneklerin SEM görüntüleri şekillerde izlenmektedir (Şekil 3-4).



Şekil 0. Solid zirkonun ×1.000

Solid zirkonun kırılmış yüzeyinden 1000 büyütme ile alınan görüntüde homojen ağ yapısının sık bir şekilde olduğu görülmektedir (Şekil 3.).



Şekil 4. Metal destekli seramik ×1.000

Metal destekli seramik yapının kırık yüzeyinin 1000 büyütmede ki görüntüsünde ok ile pöröz yapılar gösterilmiştir (Şekil 4)

TARTIŞMA VE SONUÇ

İmplant üstü sabit protezlerde metal destekli seramik kron/köprüler geçmişten günümüze dek başarıyla kullanılmaktadır. Ancak estetik beklentilerin artması ve bazı metal alaşımlarının biyolojik uyumluluğunun sorgulanmasıyla metal seramik restorasyonlara alternatif materyaller geliştirilmeye başlanmıştır (Guess ve ark.2008).Zirkonyum alt yapının porselenlerle veneerlendiği sistemdeki başarısızlıklar nedeni ile bu tekniğe alternatif olarak solid zirkonyum restorasyonlar geliştirilmiştir. Solid zirkonyum restorasyonlar üzerine porselen kaplanmadan, CAD/CAM teknolojisiyle tasarlanan ve işlenen kuron ve köprülerdir. Solid zirkonyum ile yapılan kuron ve köprülerin, metal alt yapılı veya zirkonyum alt yapılı kuron ve köprülere göre kırılma dirençlerinin daha yüksek olduğu belirtilmektedir. (Guess ve ark 2011, Anmar 2014)

İmplant üstü restorasyonlarda tedavi planında dikkate alınması gereken bir konu da dişlerin fonksiyon dışı teması olarak tanımlanan diş sıkma ve/veya gıcırdatma hareketlerini içeren bruksizmdir (Lavigne ve ark.2008, Daniele ve ark. 2014). Bruksizm parafonksiyonel alışkanlığı, kas kuvvetlerinde artışa sebep olmakta, böylece dişlere gelen yükler artmaktadır (Attanasio 1997, Ahlberg ve ark. 2004, Basic ve ark. 2004). Bruksizmin implant tedavisinde yetersiz osseoz iyileşme, krestal kemik kaybı, abutment vida gevşemesi, porselen ve/veya implant komponentlerinde kırık ve protez başarısızlığı gibi durumlara neden olduğu bilinmektedir (Misch 2005). Sağlıklı bireylerde çiğneme sırasında besinin cinsine göre posterior bölgede ortalama 2-12 kg (20-120 N) kuvvet uygulanırken, gece bruksizminde bu değer ortalama 22-26 kg (220-260 N) ulaşmakta özellikle de dişlerin ve restorasyonların kırılmasına neden olabilecek lateral, fizyolojik olmayan kuvvetler daha da artmaktadır (Clarke ve ark. 1984, Cosme ve ark. 2005, Att ve ark. 2009, Heintzea ve ark. 2008, Steiner ve ark. 2009). Yapılan çalışmalarda metal destekli ve desteksiz kuron ve köprüler bruksizmi olan hastalarda kullanıldığında restorasyon başarısızlıklarının daha sık olduğu görülmektedir (Cosme ve ark. 2005, Att ve ark. 2009, Att ve ark. 2007, Conrad ve ark. 2008).

Araştırmamızda bruksizmli vakalarda impant üst yapılarında sıklıkla karşılaşılan başarısızlıklar göz önüne alınarak, bruksizm sırasında ağız içinde oluşan kuvvetleri yansıtmak için özel olarak yükleme kapasitesi 250 N çıkarılmış, lateral hareket özelliği olan çiğneme simülatörü kullanılmış ve 3 üyeli posterior metal destekli seramik köprülerle, solid zirkonyum köprülerin dinamik yükleme (NaCl solusyonu içinde, 600.000 siklus, 50-250 N, 1.3 Hz) sonrası kırılma dirençlerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Araştırmamız sonucunda, çalışmanın hipotezi olan bruksizm de oluşan ağız içi kuvvetlerinin yansıtıldığı çiğneme simulatöründe dinamik yükleme sonrası metal destekli köprülerin kırılma direnç değerlerinin solid zirkonyum köprülerden daha yüksek olduğu görüşünün doğru olmadığı bulunmuştur.

Çalışmamızda kullanılan çiğneme simulatörü (SD Mechatronik Chewing Simülatör CS-4.2 Willytech, Münih, Almanya) pek çok araştırmada kullanılmış ve güvenirliği saptanmış bir çiğneme simülatörüdür (Heıntzea ve ark. 2008, Lars ve ark 2008, Florian ve ark. 2012, Mi-Jin ve ark. 2012). Üretici firması tarafından lateral hareket edebilme özelliği ile bruksizm sırasında oluşan kuvvetleri yansıtabildiği belirtilmektedir (Sd mechatronik 2014). Ayrıca bu çalışmada kullanılmak üzere çiğneme simulatörü modifiye edilerek standart yükleme kapasitesi olan 50 N, 250 N' a çıkarılmıştır. Çalışmamızda çiğneme

simulatöründe 30 aylık kullanım süresini yansıtan 600.000 siklusta (1.3 Hz) NaCl solüsyonundaki 50 -250 N arasındaki dinamik yükleme sonrasında metal-seramik ve solid zirkonyum köprülerde başarısızlık gözlenmemiştir. Dinamik yükleme sonrasında örneklerin maksimum kırılma dirençleri (N) instron test cihazında ölçülmüş ve metal-seramik restorasyonlar için 1708,7 ± 105,5 N, solid zirkonyum köprüler için 3220,14 ± 449,6 N bulunmuştur.

Ting ve ark. (2014) akril molar diş üzerine yaptıkları monolitik zirkon kuron, monolitik lityumdisilikat kuron, porselen tabakalı zirkon kuron ve metal seramik kurondan (n=10) oluşan 4 grubun instron da kırılma dirençlerini inceledikleri çalışmalarında kırılma dirençleri sırasıyla monolitik lityumdisilikat kuronlar için 1863.16 N , metal seramik kuronların için 2284.77 N, porselen tabakalı zirkon kuronların için 2308.0 N, monolitik zirkon kuronların için 4109.93 N bulunmuştur.

Jee ve ark. (2013) yılında yaptıkları bir çalışmada lityum disilikat cam seramik olan E-max (IPS e.max CAD), zirkonyum dioksit alt yapı ve flourapatit porselenle tabakalanan ZV grubu(Rainbow IPS e.max Ceram) ve zirkonyum dioksit alt yapısı ve flourapatit cam seramikle ısı altında basınçla tabakalanan ZP grubu (ZirPress zirconia crown, Rainbow , IPS e.max ZirPress) olmak üzere her gruptan sekizer adet implant üstü kuron yapmışlardır. Örnekleri instron test cihazında kırmışlardır. Değerler ZP grubu için 5229.6 N, E-max grubu için 3852.1 N ve ZV grubu için 3100.3 N olarak bulunmuştur. Bu araştırmalarda kırılma dirençlerinin çalışmamızdan yüksek çıkmasının sebebi dinamik yükleme yapılmaması ve örneklerin tek kron olarak hazırlanması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda statik yükleme sonrasında örneklerde oluşan fraktürler stereo mikroskopta incelenmiştir, inceleme sonucunda implant üstü metal destekli köprüler de kırılma noktaları gövde üzerinde metal porselen bağlantı noktasında olmuştur (n=10) (Şekil 3.1-3). İmplant üstü solid zirkon köprülerin de ise kırılmalar konnektör noktasında gözlemlenmiştir (n=10).

Taşkonak ve ark. (2008) Cercon sistemi ile yapılan köprü restorasyonlarında oluşan kırıkların mikroskopik değerlendirmesinde, kırık merkezinin Cercon alt yapı materyali ile üst yapı porseleni arasında olduğunu gözlemlenmiş ve Cercon sistemi ile yapılan sabit protetik restorasyonlarda üst yapı porseleni ile alt yapıda kullanılan Y-TZP zirkonya arasındaki bağlantı direncinin düşük olduğunu ve bu durumun da kırık riskini arttırabileceğini belirtmiştir. Kelly ve ark. (1995), alümina alt yapılı 3 üyeli köprü restorasyonlarının kırıklarını in vivo ve in vitro olarak değerlendirmişler ve elde ettikleri verileri Sonlu Elemanlar Analiz Yöntemi (SEA) ile elde edilen verilerle karşılaştırmışlardır. Örneklerin %75'inde kırık ara yüzden başlamıştır ve SEA ile elde edilen maksimum asal stresler gövde ara yüzlerinde lokalize olmuşlardır. Dittmer ve ark. (2009), posterior 4 üyeli zirkonyum destekli köprü restorasyonlarında okluzal kuvvetlerle oluşacak stresleri (SEA) ile değerlendirmişler ve in vitro metotla karşılaştırmışlardır. Modellerdeki maksimum asal stres lokalizasyonu ile deneysel metottaki kırık başlangıç yerlerinin aynı olduğunu bildirmişlerdir.

Sekiz adet posterior üç üyeli Y-TZP alt yapının İnstron test cihazında kırma işlemi sonrası kırılma bölgeleri ve SEM analizi yapılmıştır. Kırılma hattı konnektör bölgesine yakın bir yerde olmuştur (Kou ve ark. 2010). Yaptığımız çalışmada implant üstü üç üyeli solid zirkon köprülerin dinamik yükleme sonrası statik yüklemede kırılma bölgeleri konnektör bölgerinde olmuştur ki bu da çalışmalarla paralellik göstermektedir. Çalışmamızda da solid zirkonun SEM incelemelerinde 1.000 büyütme görüntülerinde (Şekil 3.) yoğun homojen ve küçük kristalize yapısı anlaşılmıştır. Çalışmamızda Solid zirkonun bu homojen ve küçük yapı taşlarından oluşması ile kırılma direncinin yüksek olmasında olumlu anlamda paralelik olduğu görüşü diğer çalışma bulgularıyla da desteklenmektedir (Øilo ve ark. 2009, Jee ve ark. 2013, Taşkonak ve ark. 2008, Raorao ve ark. 2013).

Sonuç olarak;

Bu çalışmanın sınırlamaları çerçevesinde elde edilen sonuçlar şu şekilde sıralanabilir;

1. Bruksizmi yansıtmak amacı ile 2mm lateral hareketlerde, 50 N- 250 N arasında, 600.000 siklus dinamik yükleme sonrasında implant üstü 3 üyeli metal destekli seramik köprülerin kırılma kuvvetlerinin ortalaması 1708,7 ± 105,5 N, solid zirkon köprülerin kırılma kuvvetleri ortalaması ise 3220,14 ± 449,6 N olarak bulunmuş ve aralarında istatisliksel olarak anlamlı fark olduğu anlaşılmıştır ($p<0.005$)

2. Solid zirkon restorasyonlar implant destekli sabit protez yapılacak bruksizmli vakalarda, metal-seramik köprülere alternatif olarak kullanılabilir.

Kaynaklar:

1- Guess Pc, Kulis A, Witkowski S, Wolkewitz M, Zhang Y, Strub Jr (2008). Shear bond strengths between different zirconia cores and veneering ceramics and their susceptibility to thermocycling. Dent Mater, 24:1556-1567.

2- Venkatachalam B, Goldsteın Gr, Pınes Ms, Hıttelman El (2009) Ceramic pressed to metal versus feldspathic porcelain fused to metal: a comparative study of bond strength. Int J Prosthodont, 22:94-100.

3- Guess Pc, Schultheis S, Bonfante Ea, Coelho Pg, Ferencz Jl, Silva Nrfa(2011) All ceramic systems: laboratory and clinical performance. Dent Clin N Am, 55:333-352

4- Daniele M, Carlo Ep, Frank L(2014) Is bruxism a risk factor for dental ımplants? a systematic review of the literature. Clinical Implant Dentistry And Related Research, 16: 3.

5- Attanasio R (1997) An Overview Of Bruxism And İts Management. Dent Clin North Am ;41:229- 41.

6- Ahlberg J, Savolainen A, Rantala M, Lindholm H, Kononen M (2004) Reported Bruxism And Biopsychosocial Symptoms: A Longitudinal Study. Community Dent Oral Epidemiol;32:307–11

7- Lobbezoo F, Brouwers Jeıg, Cune Ms, Naeije M (2006) Dental İmplants İn Patients With Bruxing Habits. J Oral Rehabil;33(2):152-9.

8- Misch Ce (2002) The Effect Of Bruxism On Treatment Planning For Dental İmplants. Dent Today;21:76-81.

9- Lundgren D, Laurell L (1994) Biomechanical Aspects Of Fixed Bridgework Supported By Natural Teeth And Endosseous İmplants. Periodontol 2000,4:23–40.

10- Yu-Seok J, Jae-Whang L, Yeon-Jo C,Jın-Soo A, Sang-Wan S, Jung-Bo H (2010) A Study On The İn-Vitro Wear Of The Natural Tooth Structure By Opposing Zirconia Or Dental Porcelain. J Adv Prosthodont;2:111-5.

11- Florian B, Michael S , Jan Fg, Daniel E , Michael N (2012) In Vitro Performance Of Full-Contour Zirconia Single Crowns. Dental Material, 28 449–456.

12- Heydecke G, Zhang F, Razoog Me (2001) In-Vitro Color Stability Of Double Layer Veneers After Accelerated Aging. J. Prosthet. Dent., 85, 551-7.

13- Komine F, Tomic M, Gerds T, Strub Jr (2004) Influence Of Different Adhesive Resin Cements On The Fracture Strength Of Aluminium Oxide Ceramic Posterior Crowns. J. Prosthet. Dent., 92, 359-364.

14- Baba K, Clark Gt, Watanabe T, Ohyama T (2003) Bruxism Force Detection By A Piezoelectric Film-Based Recording Device İn Sleeping Humans. J Orofac Pain ,;17:58–64.

15- Cosme Dj, Baldisserotto Sm, Canabarro Sa, Shinkai Rs (2005) Bruxism And Voluntary Maximal Bite Force İn Young Dentate Adults. Int J Prosthodont;18:328–332.

16- Heintzea Sd, Cavalleri A, Zellwegera G, Buchlerb A, Zappinia G (2008) Fracture Frequency Of All-Ceramic Crowns During Dynamic Loading İn A Chewing Simulator Using Different Loading And Luting Protocols. Dental Materials:24:1352–1361.

17- Steıner M, Mıtsıas Me, Ludwıg K, Kern M (2009) In Vitro Evaluation Of A Mechanical Testing Chewing Simulator. Dental Materials.:2 5;494–499.

18- Sundh A, Molın M, Sjögren G (2005) Fracture Resistance Of Yttrium-Oxide Partially-Stabilized Zirconia All-Ceramic Bridges After Veneering And Mechanical Fatigue Testing. Dent. Mater., 21, 476- 482.

19- Anmar U J (2014) The Mechanical Properties Of Full-Contour Zırconıa Indiana University School Of Dentistry.

20- Lavigne Gj, Khoury S, Abe S, Yamaguchi T, Raphael K (2008) Bruxism Physiology And Pathology: An Overview For Clinicians. J Oral Rehabil; 35:476-94.

21- Daniele M, Marco Bb, Vincenzo Bs, Frank L (2011) Bruxism: Overview Of Current Knowledge And Suggestions For Dental Implants Planning. The Journal Of Cranıomandıbular Practıce. 1;29:4.

22- Basic V, Mehulic K (2004) Bruxism: An Unsolved Problem İn Dental Medicine. Acta Stomat Croat; 38:93-6.

23- Clarke Ng, Townsend Gc, Carey Se (1984) Bruxing Patterns İn Man During Sleep. Journal Of Oral Rehabilitation, 11, 123.

24- Att W, Komine F, Gerds T, Strub Jr (2009) Marginal Adaptation Of Three Different Zirconium Dioxide Three-Unit Fixed Dental Prostheses. J Prosthet Dent; 101(4):239-247.

25- Conrad Hj, Wook-Jin Seong Wj, Pesun Ij (2008) Current Ceramic Materials And Systems With Clinical Recommendations: A Systematic Review. J Prosthet Dent 98: 389-404.

26- Lars S, Stefan W, Klaus L, Matthias K (2008) Implant–Abutment İnterface Design Affects Fatigue And Fracture Strength Of İmplants. Clin. Oral Impl. Res. 19, / 1276–1284.

27- Mi-Jin K, Sun Ho, Ji Hk, Sung Wj, Deog Gs, Sang Hj, Jin Sa, Jae Jr (2012) Wear Evaluation Of The Human Enamel Opposing Different Y-Tzp Dental Ceramics And Other Porcelains. Journal Of Dentistry;4 0 9 7 9 – 9 8 8.

28- Tıng S, Shanyu Z, Renfa L, Ruoyu L, Shuyuan M, Zhıyıng Z, Shao L (2014) Load- Bearing Capacity And The Recommended Thickness Of Dental Monolithic Zirconia Single Crowns. Journal Of The Mechanical Behavior Of Biomedical Materials,35:93-101.

29- Jee Hk, Su Jl, Jun Sp, Jae Jr (2013) Fracture Load Of Monolithic Cad/Cam Lithium Disilicate Ceramic Crowns And Veneered Zirconia Crowns As A Posterior Implant Restoration. Implant Dentıstry , 22;1

30- Taskonak B, Yan J, Mecholsky Jj Jr, Sertgöz A, Koçak A (2008) Fractographic Analyses Of Zirconia-Based Fixed Partial Dentures. Dent Mater, 24: 1077-82.

31- Øılo M, Tvınnereım Hm, Gjerdet Nr (2009) Qualitative And Quantitative Fracture Analyses Of High-Strength Ceramics. Eur J Oral Sci, 117: 187–193.

32- Raorao W, Chenglın L, Dwayne A, Dongsheng Z (2013) Plastic Damage Induced Fracture Behaviors Of Dental Ceramic Layer Structures Subjected To Monotonic Load. Journal Of Prosthodontics,22 456–464.

Presentation ID / Sunum No= 210

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Tek Taraflı Lateral Diş Agenezisi Olan Hastada Kompozit Rezin ile Estetiğin Sağlanması: Olgu Sunumu

Gizem Ayan, Burak Dayı
İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı

Özet

Tek taraflı lateral diş agenezisi toplumda nadir görülmekte olup, gülüş estetiği için büyük bir problem yaratmaktadır. Bu olgu sunumunun amacı tek taraflı lateral diş agenezisi olan hastada kompozit rezin restorasyonlar ile kanin dişin lateral dişe, premolar dişin kanin dişe transformasyonunun sağlanmasıdır.

Maksiller anterior bölgedeki estetik şikayeti nedeniyle kliniğimize başvuran 25 yaşındaki bayan hastanın muayenesinin ardından konjenital 12 numara agenezisi tespit edildi. Hastanın sağ üst kanin dişinin lateral dişe, premolar dişin ise kanin dişe kompozit rezin restorasyonu ile dönüştürülmesi planlandı. Başlangıç fotoğrafları alındıktan sonra renk seçimleri yapıldı. Kanin ve premolar dişler bizote edildi. Asit etching ve bonding prosedürleri uygulandı. Direkt kompozit rezinlerle tabakalama yapılarak serbest el tekniği ile restorasyonlar tamamlandı. Bitim ve polisaj işlemlerinden sonra bitim fotoğrafları alındı. Hastanın 10. ayda yapılan kontrol muayenesinde herhangi bir probleme rastlanmadı.

Direkt kompozit rezinlerle tek taraflı lateral diş agenezisinin estetik rehabilitasyonunda sağlam diş yapısını koruyarak, düşük maliyetler ile hızlı ve estetik sonuçlar sağlanabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Estetik rehabilitasyon, kompozit rezin, lateral agenezisi.

Abstract

Unilateral lateral tooth agenesis is rare in the society and creates a big problem for smile aesthetics. The aim of this case report is to provide the transformation of the canine tooth into the lateral tooth and the premolar tooth into the canine tooth with composite resin restorations in a patient with unilateral lateral tooth agenesis.

After the examination of a 25-year-old female patient who admitted to our clinic with aesthetic complaints in the maxillary anterior region, congenital number 12 agenesis was detected. It was planned to transform the right upper canine tooth of the patient into the lateral tooth and the premolar tooth into the canine tooth with composite resin restoration. Color selections were made after the initial photos were taken. Canine and premolar teeth were beveled. Acid etching and bonding procedures were applied. The restorations were completed with the free hand technique by layering with direct composite resins. After finishing and polishing, photos of the finishing were taken. No problem was found in the control examination of the patient in the 10th month.

In the aesthetic rehabilitation of unilateral lateral tooth agenesis with direct composite resins, fast and aesthetic results can be achieved with low costs by preserving the solid tooth structure.

Key words: Aesthetic rehabilitation, composite resin, lateral agenesis.

Giriş

Konjenital diş eksikliğinin etiyolojisi hem genetik hem çevresel nedenlerden kaynaklanmaktadır (Vieira, Meira, Modesto, & Murray, 2004). Konjenital diş eksikliği, 20 yaş dişlerinin ardından en sık maksiller lateral dişlerde gözlenmektedir (Ayça, Dildeş, Kahraman, Hamamcı, & Ediz, 2012). Maksiller lateral diş agenezisi %72 çift taraflı, %28 ise tek taraflı görülmektedir (Altug-Atac & Erdem, 2007).

Maksiller lateral diş eksiklikleri gülümseme estetiğinde oldukça önemlidir. Konjenital lateral diş eksikliğinin tedavisinde ortodontik, restoratif ve protetik tedavi yaklaşımlarının ayrı ayrı ya da kombine kullanıldığı bir tedavi prosedürü izlenmektedir (Millar & Taylor, 1995; Sabri, 1999). Konjenital lateral eksikliklerin ortodontik tedavisinde mevcut yerin korunması ya da kapatılmasında hastanın yaşı, estetik beklentisi, profili, dişlerin kapanışı, eksik diş mesafesinin genişliği gibi pek çok faktör etkili olmaktadır (Altug-Atac & Erdem, 2007). İdeal bir estetik sonuç elde edebilmek için, ortodontik tedavinin ardından hastaya implant tedavisi, kompozit ya da seramik restorasyonlar uygulanmalıdır. Ortodontik tedavinin yüksek maliyet, kısıtlı süre ve estetik nedenlerle uygulanamadığı hastalarda restoratif ve protetik tedaviler tercih edilmektedir (Sabri, 1999).

Bu olgu sunumunun amacı, tek taraflı lateral diş agenezisi olan hastada kompozit rezin restorasyonlar ile kanin dişin lateral dişe, premolar dişin kanin dişe transformasyonunun sağlanmasıdır.

Olgu

Maksiller anterior bölgedeki estetik şikayeti nedeniyle İnönü Üniversitesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı'na başvuran 25 yaşındaki bayan hastada yapılan klinik ve radyografik muayenelerin ardından konjenital 12 numara agenezisi tespit edildi. Hastanın sağ üst kanin dişinin lateral dişe, premolar dişin ise kanin dişe kompozit rezin restorasyonu ile dönüştürülmesi planlanarak hastanın imzalı onamı alındı (Şekil 1).

Şekil 1: Hastanın başlangıç fotoğrafı

Hastanın başlangıç fotoğrafları alındıktan sonra mine ve dentin renk seçimleri yapıldı. Chamfer frezle premolar dişteki renklenmiş yüzey aşındırıldı, kanin ve premolar dişler bizote edildi. Pamuk peletlerle izolasyon sağlandı. 20 sn süre ile mine yüzeyleri ortofosforik asitle asitlendi (Scocthbond Universal Etchant, 3M ESPE, ABD) ve 15 sn su spreyi ile yıkanıp, kurutuldu. Diş yüzeylerine iki aşamalı self-etch adeziv ajan (Clearfil SE Bond, Kuraray, Japonya) uygulandı. Direkt kompozit rezinlerle (Tokuyama Estelite Asteria, A2B, NE, Tokyo, Japonya) tabakalama yapılarak serbest el tekniği ile restorasyonlar tamamlandı. Bitim ve polisaj işlemlerinden sonra bitim fotoğrafları alındı (Şekil 2).

Şekil 2: Hastanın bitim fotoğrafı

Hastanın işlem sonrası 10. ayda yapılan kontrol muayenesinde herhangi bir probleme rastlanmadı (Şekil 3).

Şekil 3: Hastanın 10.ay kontrol fotoğrafı

Tartışma

Konjenital asimetrik lateral diş eksiklikleri estetik rehabilitasyon için zorlayıcı tedavilerdir. Malokluzyonun diş eksikliğiyle beraber görüldüğü vakalarda öncelikle ortodontik tedavi uygulamaları önerilmektedir (Argyropoulos & Payne, 1988). Tosun ve diğ. (Tosun, Özsevik, Göymen, & Okşayan, 2016) yaptıkları araştırmalarında ortodontik tedavi sonrası direkt kompozit rezinlerle restoratif tedavileri tamamlanan hastalarda başarılı sonuçlar elde etmişlerdir.

Bizim olgumuzda estetik nedenlerle ortodontik tedavi görmek istemeyen tek taraflı lateral diş eksikliği olan hastada direkt kompozit rezinlerle gülüş estetiği sağlanmıştır. Hastanın 10. ayda yapılan kontrolünün ardından restorasyonlarda herhangi bir probleme rastlanmamıştır. Bu da tedavinin başarısı açısından oldukça önemlidir.

Konjenital lateral diş eksikliklerinin sabit protetik tedavisinde diş preparasyonu gerektiren invaziv yaklaşım, yüksek maliyet ve birden fazla seans gerektirmesi gibi dezavantajlar mevcuttur (Ayça et al., 2012). Direkt kompozit rezinler ise minimal invaziv yaklaşım, düşük maliyet ve tek seansta hızlı estetik sonuç

alınması gibi avantajlarıyla bizim olgumuzda olduğu gibi günümüz diş hekimliğinde de tercih nedeni olabilmektedir.

Sonuç

Direkt kompozit rezin restorasyonlarla tek taraflı diş agenezisinin estetik rehabilitasyonunda sağlam diş yapısını koruyarak düşük maliyetler ile hızlı ve estetik sonuçlar sağlanabilmektedir.

Kaynaklar

Altug-Atac, A. T., & Erdem, D. (2007). Prevalence and distribution of dental anomalies in orthodontic patients. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 131*(4), 510-514.

Argyropoulos, E., & Payne, G. (1988). Techniques for improving orthodontic results in the treatment of missing maxillary lateral incisors A case report with literature review. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 94*(2), 150-165.

Ayça, İ., Dildeş, R. G., Kahraman, B., Hamamcı, N., & Ediz, K. (2012). Lateral agenezisi olan bir hastanın multidisipliner bir yaklaşımla rehabilitasyonu. *Cumhuriyet Dental Journal, 15*(3), 241-248.

Millar, B., & Taylor, N. (1995). Lateral thinking: the management of missing upper lateral incisors. *British dental journal, 179*(3), 99-106.

Sabri, R. (1999). Management of missing maxillary lateral incisors. *The Journal of the American Dental Association, 130*(1), 80-84.

Tosun, S., Özsevik, A. S., Göymen, M., & Okşayan, R. (2016). Ortodontik tedavi sonrasında direkt anterior adeziv uygulamaları: İki olgu sunumu. *Gaziantep Medical Journal, 22*(1), 43-47.

Vieira, A., Meira, R., Modesto, A., & Murray, J. (2004). MSX1, PAX9, and TGFA contribute to tooth agenesis in humans. *Journal of dental research, 83*(9), 723-727.

Presentation ID / Sunum No= 211

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Anterior Polidiastemaların Kompozit Rezin Restorasyonu ve Fiber Şeritle Splintlenmesi: Olgu Sunumu

Gizem Ayan, Burak Dayı
İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı

Özet

Diş hekimliğinin birincil amacı, estetik, fonasyon ve fonksiyonel bütünlüğün aynı anda sağlanabilmesidir. Bu olgu sunumunun amacı, periodontal desteği azalmış diastemalı mobil dişlerin kompozit rezin restorasyonu ve fiber şerit splintle tedavilerinin gerçekleştirilmesidir.

Kliniğimize başvuran sağlıklı 32 yaşındaki erkek hastanın yapılan klinik ve radyografik muayenesinde çürüğe rastlanmadı. Alt anterior bölgede Sınıf 2 mobilite gözlenen hastamızın 41, 42, 31, 32 nolu dişlerindeki diastemalarının direk kompozit rezinlerle restore edilmesi ardından dişlerin fiber şeritle splintlenmesi planlanarak hastadan yazılı onam alındı. İzolasyon sağlandıktan asit etching ve bonding prosedürleri uygulandı. Tek renk kompozit rezinle restorasyonlar tamamlandı. Aşındırıcı diskler ve polisaj lastikleri kullanılarak bitim işlemi gerçekleştirildi. İzolasyon sağlandıktan sonra asitleme ve bonding işlemi lingual yüzeylere tekrar uygulandı. Bir miktar akışkan kompozit yardımıyla fiber şerit dişler üzerine adapte edildi ve 40 sn süreyle polimerize edildi. Fiber şeritin üzeri kompozit ile örtüldü. Polisaj prosedürü uygulandı.

Periodontal desteği azalmış diastemalı mobil dişlerde hem estetiğin hem de fonksiyonelliğin sağlanarak tedavinin başarılı bir şekilde gerçekleşmesi mümkündür.

Anahtar Kelimeler: Diastema, fiber splint, kompozit rezin.

Abstract

The primary purpose of dentistry is to provide aesthetics, phonation and functional integrity at the same time. The purpose of this case report is to perform the treatment of mobile teeth with diastema with reduced periodontal support with composite resin restoration and fiber strip splint.

No caries was found in the clinical and radiographic examination of a healthy 32-year-old male patient who admitted to our clinic. In our patient who had Class 2 mobility in the lower anterior region, the diastema of the teeth numbered 41, 42, 31, and 32 was restored with direct composite resins, and then the teeth were planned to be splinted with fiber strip and written consent was obtained from the patient. After isolation, acid etching and bonding procedures were applied. Restorations are completed with single color composite resin. Finishing was carried out using abrasive discs and polishing rubbers. After isolation, pickling and bonding process was applied to lingual surfaces again. With the help of some fluid composite, the fiber strip was adapted onto the teeth and polymerized for 40 seconds. The fiber strip was covered with composite. Polishing procedure was applied.

It is possible to achieve successful treatment by providing both aesthetics and functionality in mobile teeth with diastema with reduced periodontal support.

Key words: Composite resin, diastema, fiber splint.

Giriş

Diastemalar estetik problemlere neden olarak günümüz toplumlarında ağrının yanı sıra diş hekimlerine başvuru sebebi olmaktadır (Bilgiç, Akgül, Topal, & Karahan; Heymann & Hershey, 1985). Diastemaların

kapatılmasında porselen restorasyonlar ve kompozit rezin restorasyonlar kullanılsa da kompozit rezinler hızlı, ucuz ve koruyucu yaklaşımla ön plana çıkmaktadır (Hwang, Ha, Jin, Kim, & Kim, 2012).

Fizyolojik ve patolojik olmak üzere ikiye ayrılan mobilite, dişin alveol soket içindeki vertikal ve horizontal hareketi olarak tanımlanır (Gürses & Öncü, 2019). Fizyolojik mobilite dişe uygulanan hafif kuvvetler sonucu oluşurken (Mühlemann, 1951, 1954), patolojik mobilite ise fizyolojik sınırı aşan diş hareketleri sonucu oluşmaktadır (Persson & Svensson, 1980). Alveoler kemik desteğinin kaybı mobilitenin en önemli nedeni olarak gösterilmektedir (Lindhe, Lang, & Karring, 2003; Mühlemann, 1954).

Miller'ın mobilite sınıflamasında sınıf 0 mobilite; 0.2 mm'yi geçmeyen mobilite, sınıf 1mobilite; 1 mm'den az hareketlilik, sınıf 2 mobilite; 1-2 mm hareketlilik, sınıf 3 mobilite; 2mm'den fazla ve vertikal diş hareketi olarak tanımlanır (Öncü & Büyükerkmen, 2015). Periodontal desteğini kaybetmiş mobil dişlerin stabilize edilmesinde splintler kullanılmaktadır (Mühlemann, 1951). Splintleme ile dişlerin stabilizasyonu sağlanarak hastaların konforu artmaktadır.

Splintlerin; paslanmaz çelik tel, kompozit, polietilen, e-glass splint olmak üzere çeşitli türleri vardır. Günümüzde polietilen splintler estetik, yüksek direnç, esneyebilirlik, ışık geçirgenliği, uygulama kolaylığı gibi özellikleri nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır (DJ, Özcan, Krebs, & Sandham, 2009; Foek, Yetkiner, & Özcan, 2013; Nathanson, 1981). Bu olgu sunumunun amacı periodontal desteği azalmış diastemalı mobil dişlerin kompozit rezin restorasyonu ve fiber şerit splintle tedavilerinin gerçekleştirilmesidir.

Olgu

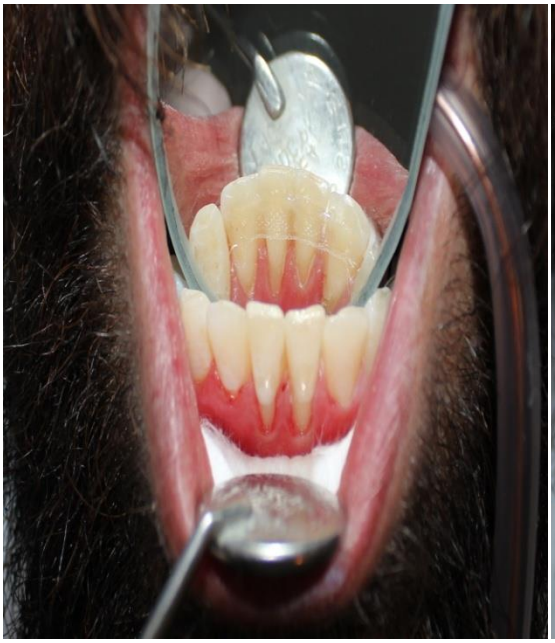
İnönü Üniversitesi Restoratif Anabilim Dalı'na başvuran sistemik olarak sağlıklı 32 yaşındaki erkek hastanın yapılan klinik ve radyografik muayenesinde çürüğe rastlanmadı. Alt anterior bölgedesinde Miller'ın mobilite sınıflamasına göre Sınıf 2 mobilite gözlenen hastamızın periodontal tedavisinin ardından 41, 42, 31, 32 nolu dişlerindeki diastemalarının direk kompozit rezinlerle restore edilmesi ardından dişlerin fiber şeritle splintlenmesi planlanmıştır (Şekil 1).

Şekil 1: Başlangıç fotoğrafı

Hastadan alınan imzalı onam sonrasında ilk aşamada polidiastemaların kompozit rezin restorasyonu için izolasyon sağlandı. Mine yüzeyleri 20 sn süre ile %35'lik ortofosforik asitle asitlendi (Scocthbond Universal Etchant, 3M ESPE, ABD) , su spreyi ile 20 sn yıkanıp, hava ile kurutuldu. Asit uygulanmış diş yüzeylerine çift aşamalı self-etch adeziv ajan (Clearfil SE Bond, Kuraray, Japonya) uygulandı. Tek renk kompozit rezinle (Estelite Asteria, A2B, Tokuyama, Japonya) restorasyonlar tamamlandı. Aşındırıcı diskler (Sof-lex, 3M ESPE, ABD) ve polisaj lastikleri (Sof-lex, 3M ESPE,ABD) kullanılarak bitim işlemi gerçekleştirildi. Bitim fotoğrafları alındı (Şekil 2).

Şekil 2: Kompozit rezin restorasyonları yapıldıktan sonraki hali

İkinci aşamada fiber şerit splint uygulaması için izolasyon yeniden sağlandı. Asit etching ve bonding işlemi lingual yüzeylere kompozit rezin prosedüründe olduğu gibi uygulandı. Bir miktar akışkan kompozit (Flowable Restorative, 3M ESPE, ABD) yardımıyla fiber şerit (Fiber-Splint One-Layer, Polydentia, İsviçre) dişler üzerine adapte edildi ve 40 sn süreyle polimerize edildi (Elipar S10, 3M, ESPE, St Paul MN, USA) (Şekil 3). Fiber şeritin üzeri kompozit (Voco, Arabesk, Almanya) ile örtüldü. 20 sn polimerize edildi (Şekil 4). Artikülasyon kağıdı ile okluzyon kontrolü sağlandıktan sonra polisaj lastikleri ile (Sof-lex, 3M ESPE,ABD) polisaj tamamlandı. Bitim fotoğrafları alındı.



Şekil 3: Fiber şerit uygulaması

Şekil 4: Fiber şeritin kompozit rezin ile örtülmesi

Tartışma

Diastemalar özellikle genç hastalar için en önemli estetik problemlerdendir. Günümüz diş hekimliğinde diastemadan kaynaklanan problemleri gidermek amacıyla konservatif estetik restorasyonlar sıklıkla uygulanmaktadır. Mobil anterior dişlerde yapılan estetik restorasyonlar zorluk teşkil etmektedir. Bu olgumuzda öncelikle mobil anterior dişlerde mevcut olan diastemaları direkt kompozit rezinler ile restore ettik.

Diş mobilitesi periodontal doku desteği kaybıyla oluşmaktadır. Lindhe ve diğ. (Lindhe & Nyman, 1975) yaptıkları çalışmalarında diş mobilitesinde alveoler kemik ve bağ dokudaki ataşman kayıplarının etkili

olduğunu belirtmişlerdir. Persson ve diğ. (Persson & Svensson, 1980) de araştırmalarında periodontal doku sağılığı azalmış bireylerde periodontal sağlıklı bireylere kıyasla daha fazla mobilite gözlemlemişlerdir.

Periodontal desteği azalmış mobil dişlerde stabilizasyon splintlerle sağlanmaktadır. 1. ve 2. sınıf mobilite gözlenen dişlerde periodontal tedaviye ek uygulanan splintler ile olumlu sonuçlar elde edilmiştir (Persson & Svensson, 1980). Kumbuloglu ve diğ. (Kumbuloglu, Saracoglu, & Özcan, 2011) mandibular anterior mobil dişlerin tedavisinde fiberle güçlendirilmiş periodontal splint kullanımının 4.5 yıla kadar başarıyla kullanıldığını belirtmişlerdir.

Sonuç

Periodontal desteği azalmış diastemalı mobil dişlerde kompozit rezin ve fiber splint uygulaması ile hem fonksiyonellik hem de estetik beklenti karşılanarak tedavinin başarılı bir şekilde gerçekleşmesi mümkündür.

Kaynaklar

DJ, L. S. F., Özcan, M., Krebs, E., & Sandham, J. (2009). Adhesive properties of bonded orthodontic retainers to enamel: Stainless steel wire versus fiber-reinforced composites. *J Adhes Dent, 11*, 381-390.

Foek, D. L. S., Yetkiner, E., & Özcan, M. (2013). Fatigue resistance, debonding force, and failure type of fiber-reinforced composite, polyethylene ribbon-reinforced, and braided stainless steel wire lingual retainers in vitro. *The Korean Journal of Orthodontics, 43*(4), 186-192.

Gürses, M., & Öncü, E. (2019). Güncel periodontal splintlere genel bakış. *Selcuk Dental Journal, 6*(1), 98-104.

Kumbuloglu, O., Saracoglu, A., & Özcan, M. (2011). Pilot study of unidirectional E-glass fibre-reinforced composite resin splints: up to 4.5-year clinical follow-up. *Journal of dentistry, 39*(12), 871-877.

Lindhe, J., Lang, N. P., & Karring, T. (2003). *Clinical periodontology and implant dentistry* (Vol. 4): Blackwell Munksgaard Copenhagen.

Lindhe, J., & Nyman, S. (1975). The effect of plaque control and surgical pocket elimination on the establishment and maintenance of periodontal health. A longitudinal study of periodontal therapy in cases of advanced disease. *Journal of Clinical Periodontology, 2*(2), 67-79.

Mühlemann, H. R. (1951). Periodontometry, a method for measuring tooth mobility. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, 4*(10), 1220-1233.

Mühlemann, H. R. (1954). Tooth mobility: the measuring method. Initial and secondary tooth mobility. *The Journal of Periodontology, 25*(1), 22-29.

Nathanson, D. (1981). Posterior splinting with composite and wire. *The Compendium of continuing education in dentistry, 2*(2), 71.

Öncü, E., & Büyükerkmen, E. B. (2015). Dental implantlarda stabilite ölçüm yöntemleri. *Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi, 36*(3), 115-120.

Persson, R., & Svensson, A. (1980). Assessment of tooth mobility using small loads: I. Technical devices and calculations of tooth mobility in periodontal health and disease. *Journal of Clinical Periodontology, 7*(4), 259-275.

Bilgiç, R., Akgül, N., Topal, T., & Karahan, T. Anterior diastema vakalarının direk kompozit restorasyonla estetik rehabilitasyonu: Olgu sunumu. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2017*(2017).

Heymann, H., & Hershey, H. (1985). Use of composite resin for restorative and orthodontic correction of anterior interdental spacing. *The journal of prosthetic dentistry, 53*(6), 766-771.

Hwang, S.-K., Ha, J.-H., Jin, M.-U., Kim, S.-K., & Kim, Y.-K. (2012). Diastema closure using direct bonding restorations combined with orthodontic treatment: a case report. *Restorative dentistry & endodontics, 37*(3), 165-169.

BAŞLIK

Giriş

Son yıllarda ağız sağlığı konusunda toplumun bilinç seviyesinin yükselmesi ve estetiğin önem kazanmasıyla birlikte daha uzun ömürlü ve diş rengi restorasyonlara olan talep de artmıştır. Bu amaçla günümüz restoratif diş hekimliği uygulamalarında kompozit rezinler diş hekimleri tarafından en sık tercih edilen materyaller olmuştur (Azeem & Sureshbabu, 2018). Kompozit rezin materyaller ile dişlerin restore edilmesinde direkt restorasyon uygulamaları daha sıklıkla yapılsa da (Correa et al., 2012), indirekt restorasyonlar da alternatif olarak düşünülebilir (Cetin, Unlu, & Cobanoglu, 2013).

Sadece indirekt restorasyon uygulamaları için özel olarak üretilmiş indirekt kompozitler piyasada mevcuttur. İndirekt yöntemle kullanılmak üzere üretilmiş bu rezin esaslı materyaller, ışıkla polimerize edilmelerinin yanında ısı ve/veya basınçla da ilave bir polimerizasyon aşamasından geçirilirler. Böylece direkt kompozit rezinlere göre daha üstün fiziksel ve mekanik özelliklere sahip olurlar (Nandini, 2010). Bunun yanında direkt yöntemle kullanılmak üzere üretilmiş kompozit rezin materyallerin bazıları, indirekt yöntemle de uygulanabilir. Bu durum direkt restorasyon sırasında meydana gelecek olan polimerizasyon büzülmesine bağlı streslerin neden olduğu dezavantajları ortadan kaldırır (Dejak & Mlotkowski, 2015). Direkt kompozit restorasyonlar tek seansta yapılabilirken, indirekt yöntemin tercih edilmesi ağız içinden ölçü alınması ve alınan ölçüye göre restorasyonun hazırlanması ve diş üzerine simante eilmesi gibi prosedürleri gerektirir. Bu prosedürler ise genelde birden fazla seans gerektirir (Manhart, Neuerer, Scheibenbogen-Fuchsbrunner, & Hickel, 2000). Direkt ya da indirekt kompozit restorasyon uygulamaları arasında seçim yapmak zordur (Azeem & Sureshbabu, 2018). Kavitenin genişliği ve kalan diş dokusunun özellikleri bu seçimde hekimin göz önünde bulundurması gereken kriterlerdir (Veneziani, 2017).

Direkt kompozit restorasyonların polimerizasyonu amacıyla ağız içinde LED ışıklı polimerizasyon cihazları sıklıkla kullanılır (Polydorou, Manolakis, Hellwig, & Hahn, 2008). Ayrıca indirekt kompozit restorasyonların polimerizasyonu için özel olarak LED ışıklı bir polimerizasyon cihazı olan Labolight Duo (GC., Tokyo, Japonya) son yıllarda piyasaya sürülmüştür.

Kompozit rezin materyaller diş hekimliği pratiğinde yaygın olarak kullanılır. Bu materyallerin kullanımı konusunda üretici firmaların talimatlarının göz önünde bulundurulması, materyallerin özelliklerinin bilinmesi ve başarısızlığa neden olabilecek sebeplerin araştırılması sonucundayapılan tedavilerin başarı oranının artması muhtemeldir. Estetik kompozit restorasyonların başarısında, kullanılan kompozit materyalin renk stabilitesi çok önemlidir. Kompozit rezinin yeterli renk stabilitesine sahip olmaması sonucu renklenmesi, özellikle ön bölgedeki restorasyonların yenilenmesinde en önemli sebeplerden biridir (Barutcigil & Yildiz, 2012; Wilson, Burke, & Mjor, 1997).

Kompozit rezinin renginin değişmesi, dış ve iç faktörler nedeniyle meydana gelir. Dışsal faktörler nedeniyle renklenme, renklendirici maddelerin ve dental plağın kompozit restorasyon yüzeyinde akümülasyonu sonucu oluşur (Mundim, Garcia Lda, & Pires-de-Souza Fde, 2010). Dış kaynaklara bağlı renk değişiminin derecesi, kompozit restorasyonun yüzey pürüzlülüğüne, kişinin ağız hijyen durumuna, beslenme alışkanlıklarına, sigara içme alışkanlıklarına ve tüketilen içeceklere göre değişir (Omata et al., 2006; Reis, Giannini, Lovadino, & Ambrosano, 2003; Soares-Geraldo, Scaramucci, Steagall, Braga, & Sobral, 2011). Kompozit restorasyonun yüzeyinin diş hekimi tarafından gerektiği şekilde parlatılması ve kompozit rezin restorasyona sahip olan bireylerin ağız hijyenlerine ve beslenme alışkanlıklarına dikkat etmesi, kompozit restorasyonların renk stabilitesini koruması açısından avantaj sağlar. Bütün bunlarla birlikte kompozit rezin restorasyonların polimerizasyon yöntemleri ve polimerize olabilme oranları da renk stabiliteleri açısından çok önemlidir (Janda, Roulet, Latta, Kaminsky, & Ruttermann, 2007) .

Bu çalışmanın amacı hem direkt hem de indirekt yöntemle kullanılabilen bir nano-hibrit kompozit rezin olan FU (Filtek Ultimate, 3M ESPE, ABD), bir nano-seramik kompozit rezin olan CX (Ceram.X Sphere TEC, Dentsply, Almanya), bir mikro-hibrit kompozit rezin olan FZ (Filtek z250, 3M ESPE, ABD) ve bir bulk-fill kompozit rezin olan olan FB'nin (Filtek Bulk-Fill, 3M ESPE, ABD) farklı polimerizasyon yöntemleri sonrası renk stabilitelerini değerlendirmektir. Çalışmanın sıfır hipotezi şudur: H_0: Farklı polimerizasyon yöntemleri ile polimerize edilen kompozit rezinlerin renk stabiliteleri aynıdır.

Materyal ve Method

Çalışmada bir nano-hibrit kompozit rezin olan FU (Filtek Ultimate, 3M ESPE, ABD), bir nano-seramik kompozit rezin olan CX (Ceram.X Sphere TEC, Dentsply, Almanya), bir mikro-hibrit kompozit rezin olan FZ (Filtek z250, 3M ESPE, ABD) ve bir bulk-fill kompozit rezin olan FB (Filtek Bulk-Fill, 3M ESPE, ABD) kullanıldı (Tablo 1).

Marka	Üretici	Üretim No	Tür	Matriks	Doldurucular
Filtek Ultimate Body (A2)	3M ESPE, St. Paul, MN, ABD	N922171	Üniversal mikrohibrit	Bis-GMA, UDMA, TEGDMA, Bis-EMA, PEGDMA	Silika / zirkonya doldurucular (hacimce %68)
Ceram.x SphereTEC (A2)	Dentsply, Konstanz, Almanya	1705001021	Üniversal nanoseramik	Poliüretan dimetakrilat, Bis-GMA, TEGDMA	Prepolimerize doldurucular, baryum cam / iterbiyum florür (hacimce %59-61)
Filtek z250 (A2)	3M ESPE, St. Paul, MN, ABD	N983957	Üniversal mikrohibrit	Bis-EMA, UDMA, Bis-GMA, TEGDMA	Zirkonya /silika doldurucular (hacimce %60)
Filtek Bulk-Fill (A2)	3M ESPE, St. Paul, MN, ABD	N38730	Posterior bulk-fill	Bis-GMA, UDMA, Bis-EMA	Silika / zirkonya, iterbiyum triflorür (hacimce %42,5)

Tablo 1: Çalışmada kullanılan kompozit rezin materyaller (Kısaltmalar: Bis-GMA: Bisfenol A glisidil metakrilat, UDMA: Üretan dimetakrilat, TEGDMA: Trietilen glikol dimetakrilat, Bis-EMA: Etoksile Bisfenol A dimetakrilat, PEGDMA: Polietilen glikol dimetakrilat).

Her bir kompozit rezinden 2 mm kalınlığında ve 10 mm çapında 36'şar örnek hazırlandı (n_{toplam}=144). Bu örneklerin 12 tanesi bir LED ışık cihazı olan E (Elipar S10, 3M ESPE, Almanya) ile alt ve üst yüzeylerden 20'şer saniye, diğer 12 tanesi indirekt kompozit uygulamaları için geliştirilmiş bir LED ünitesi olan L (Labolight Duo, GC.) ile üretici firmanın talimatları göz önüne alınarak 3 dakika, diğer 12 tanesi ise önce L ile 3 dakika ve ardından E ile 40 saniye polimerize edildi. Daha sonra örnekler aliminyum oksit kaplı parlatma diskleri (Super-Snap Rainbow Technique Kit, Shofu, Japonya) ile sırasıyla parlatıldı ve 37 C°'de 24 saat etüvde bekletildi.

Başlangıç renk değerleri bir spektrofotometre (Vita EasyShade Compact, Vita Zahnfabrik, Almanya) ile CIEL*a*b* renk sistemine göre ölçüldü. Örneklerin içine bırakılacağı kahve solüsyonları 2 gram kahve (Nescafe Classic, Nestle, Türkiye) ve 100 mL kaynar su kullanılarak hazırlandı. Örnekler kahve solüsyonuna bırakıldı ve kahve solüsyonu her gün yenilendi. Örneklerin renk değerleri 1. , 7. ve 14. günlerin sonunda ölçüldü. Her ölçümden önce numuneler çeşme suyu ile 1 dakika boyunca durulandı ve kağıt mendil

ile kurutuldu. Örneklerin başlangıç ölçümlerine göre renk farkı (ΔE) değerleri aşağıdaki formüle göre hesaplandı: $\mathbf{\Delta E = [(\Delta L^*)^2 + (\Delta a^*)^2 + (\Delta b^*)^2]^{1/2}}$

Veriler SPSS v16.0 programında tekrarlı ölçümlerde ANOVA ve post-hoc Tukey HSD testleri ile analiz edildi ($p<0.05$).

Bulgular

Ortalama ΔE değerlerindeki değişiklikler materyale bağlı bulunmadı ($p=0,107$). Kullanılan polimerizasyon yöntemi ortalama ΔE değerleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki gösterdi ($p<0,001$). E ve L+E ile polimerize edilen örnekler L ile polimerize edilen örneklerden daha az renklendi ($p<0,001$). E ve L+E ile polimerize edilen örneklerin ΔE değerleri arasında anlamlı farklılık görülmedi($p=0,831$). Grupların birinci, yedinci ve on dördüncü gün sonundaki ortalama renk değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Birinci gün sonunda en az renk değişikliği gösteren grup FZ-E grubu (ΔE= 1,97±0,41) olurken, en fazla renk değişikliği FZ-L grubunda (ΔE= 3,75±0,6) gözlendi. Yedinci gün sonunda en az renk değişikliği FZ-L+E grubunda (ΔE=3,75 ± 0,38) saptanırken, en fazla renk değişikliği FZ-L grubunda (ΔE= 5,84 ± 0,69) gözlendi. On dördüncü gün sonunda en az renk değişikliği FZ-L+E grubunda (ΔE= 5,29 ± 0,51) gözlenirken, en fazla renk değişikliği FZ-L grubunda (ΔE= 7,36 ± 0,87) gözlendi. Birinci, yedinci ve on dördüncü gün sonunda en az ve en fazla renk değişikliği gösteren gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Grupların birinci, yedinci ve on dördüncü gün sonundaki ortalama ΔE değerleri ve istatistik analiz sonuçları Tablo 2 de gösterildi.

Kompozit rezin	Polimerizasyon Cihazı	ΔE1 (Birinci gün)	ΔE2 (Yedinci gün)	ΔE3 (On dördüncü gün)	p
Filtek Ultimate	Elipar s10	2,17±0,56 (Aab)	4,06±0,37 (Bab)	5,63±0,66 (Cab)	P<0,001
	Labolight Duo	3,58±0,84 (Ac)	5,41±0,83 (Bcd)	6,88±1,4 (Ccd)	
	Labolight Duo + Elipar s10	2,23±0,32 (Aab)	3,84±0,38 (Ba)	5,57±0,48 (Cab)	
p	P<0,001				
Filtek Bulk-fill	Elipar s10	2,15±0,32 (Aab)	3,84±0,4 ((Ba)	5,9±0,4 (Cabc)	P<0,001
	Labolight Duo	3,62±0,5 (Ac)	5,55±0,7 (Bcd)	7,27±0,72 (Cd)	
	Labolight Duo + Elipar s10	2,23±0,78 (Aab)	4,06±0,41 (Bab)	6,45±1,06 (Cbcd)	
p	P<0,001				
Filtek z250	Elipar s10	1,97±0,41 (Aa)	4,02±0,56 (Ba)	6,07±0,73 (Cabc)	P<0,001
	Labolight Duo	3,75±0,6 (Ac)	5,84±0,69 (Bd)	7,36±0,87 (Cd)	
	Labolight Duo + Elipar s10	1,98±0,43 (Aa)	3,75±0,38 (Ba)	5,29±0,51 (Ca)	
p	P<0,001				
Ceram X	Elipar s10	2,12±0,5 (Aab)	3,99±0,51 (Ba)	5,87±0,49 (Cabc)	P<0,001
	Labolight Duo	2,73±0,67 (Ab)	4,8±0,68 (Bbc)	7,26±1,23 (Cd)	
	Labolight Duo + Elipar s10	2,26±0,31 (Aab)	3,98±0,57 (Ba)	5,46±0,58 (Cab)	
p	P<0,001				

Tablo 2: Grupların ortalama ΔE değerleri (Büyük harfler satır, küçük harfler sütun içinde istatistiksel farkları gösterir).

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmanın sonuçlarına göre, farklı polimerizasyon yöntemleri ile polimerize edilen kompozit rezin materyallerin renk stabilitelerinde farklılıklar saptandı. Bu durumda çalışmanın hipotezi reddedildi. Janda ve ark., (Janda, Roulet, Latta, Steffin, & Ruttermann, 2005) plazma ark ve bir halojen ışık cihazı ile polimerize ettikleri kompozit rezin materyallerin renk stabilitelerinin bu durumdan etkilendiğini rapor etmiştir. Domingos ve ark., (Domingos, Garcia, de Oliveira, & Palma-Dibb, 2011) halojen ve LED ışıklı polimerizasyon cihazlarının kompozit rezin materyallerin renk stabilitelerine etki etmediğini rapor etmişlerdir. Pires-de-Souza ve ark., (Pires-de-Souza, Garcia, Hamida, & Casemiro, 2007) LED ve halojen ışıklı polimerizasyon cihazlarının Tetric EvoCeram adlı kompozit rezinin renk stabilitesinde farklılığa neden olduğunu, çalışmada kullanılan diğer kompozit rezin materyallerde böyle bir durumun gözlenmediğini rapor etmişlerdir. LED ışık cihazları ile kompozit rezin materyallerin polimerize edildiği bir başka çalışmada ise polimerizasyon amacıyla kullanılan LED ışık cihazının modunun ve kullanım süresinin kompozit rezin materyalin renklenmesi üzerine direkt etkili olduğu rapor edilmiştir (Rutttermann, Servos, Raab, & Janda, 2008). Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre iki farklı LED ışık cihazının kompozit rezinlerin renk stabilitesi üzerinde etkili olduğu bulunmuştur. L ışık cihazı ile polimerize edilen kompozit rezin örneklerin, sadece E ve L+E ile polimerize edilen örneklerden daha fazla renklendiği bulunmuştur. L ile hazırlanması muhtemel indirekt kompozit restorasyonların ağız içinde simante edilmesi sırasında başka bir polimerizasyon cihazının kullanılması (L ışık cihazı ağız dışı kullanıma uygundur) durumu da düşünülerek L ile polimerize edilen örneklerin ilave olarak E ile polimerize edildiği bir grup oluşturulmuştur (L+E grubu). Oluşturulan bu L+E grubu örneklerinin renk stabilitelerinin daha iyi olduğu ve sadece E ile polimerize edilen gruba benzediği saptanmıştır.

Kompozit rezinlerin renklenmesinde kompozit rezin materyalin organik yapısı, inorganik doldurucu partiküllerin özellikleri ve dış kaynaklı renklendirici ajanlar (Fontes, Fernandez, de Moura, & Meireles, 2009; Imamura, Takahashi, Hayakawa, Loyaga-Rendon, & Minakuchi, 2008) etkili olmakla beraber, kompozit rezin materyalin ışıkla polimerize olması için gerekli olan foto-başlatıcı da etkilidir (Albuquerque, Bertolo, Cavalcante, Pfeifer, & Schneider, 2015). Bu çalışmada kullanılan kompozit rezin materyallerin benzer şekilde polimerize edildiğinde benzer renk stabiliteleri göstermelerine her birisinin foto-başlatıcı olarak kamforokinon içermesi ile açıklanabilir.

Kahve solüsyonu kompozit rezin materyallerin renklenmesinde çok etkili bir renklendirici ajandır (Karadas, 2016). Literatürde kompozit rezin materyallerin renk stabiliteleri üzerinde yapılan çalışmalarda kahve solüsyonunun sıklıkla kullanıldığı görülmektedir (Awliya, Al-Alwani, Gashmer, & Al-Mandil, 2010; Karadas, 2016; Sardar, Abidi, Khokhar, & Noor-Ul-Ain Jawaed, 2013). Bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak kahve solüsyonunun kullanılması uygun görülmüştür.

Paravina ve ark., (Paravina et al., 2015) çalışmasının sonuçlarına göre, CIEL*a*b* renk sisteminde renk değişikliğinin (ΔE) algılanabilirlik eşik değeri 1,2 olarak, kabul edilebilirlik eşik değeri de 2,7 olarak hesaplanmıştır. Bu durum göz önüne alındığında 24 saat kahve içerisinde bekletilen bütün gruplarda gözle algılanabilir seviyede renk değişikliği meydana gelmiştir. Bu renk değişikliği 1 haftanın sonunda ise kabul edilemez derecede artmıştır.

Bu çalışmada, LED dışında farklı türde bir ışık kaynağı araştırılmamıştır. Ayrıca farklı renklendirici solüsyonların kompozit rezin materyaller üzerindeki etkisine de değinilmemiştir. Bunlar çalışmanın limitasyonları olarak düşünülebilir. Çalışmanın limitasyonları göz önüne alındığında bu çalışmadan şu sonuçlar çıkarılabilir. – Kahve solüsyonu Kahve solüsyonu kompozit rezin materyallerde erken dönemlerde renklenmeye sebep olur. - Kompozit restorasyonların renk stabilitesi üzerinde polimerizasyon yönteminin etkisi vardır.

Kaynaklar

Albuquerque, P. P. A. C., Bertolo, M. L., Cavalcante, L. M. A., Pfeifer, C., & Schneider, L. F. S. (2015). Degree of Conversion, Depth of Cure, and Color Stability of Experimental Dental Composite Formulated with Camphorquinone and Phenanthrenequinone Photoinitiators. *J Esthet Restor Dent, 27*, S49-S57. doi:10.1111/jerd.12131

Awliya, W. Y., Al-Alwani, D. J., Gashmer, E. S., & Al-Mandil, H. B. (2010). The effect of commonly used types of coffee on surface microhardness and color stability of resin-based composite restorations. *Saudi Dent J, 22*(4), 177-181. doi:10.1016/j.sdentj.2010.07.008

Azeem, R. A., & Sureshbabu, N. M. (2018). Clinical performance of direct versus indirect composite restorations in posterior teeth: A systematic review. *J Conserv Dent, 21*(1), 2-9. doi:10.4103/JCD.JCD_213_16

Barutcigil, C., & Yildiz, M. (2012). Intrinsic and extrinsic discoloration of dimethacrylate and silorane based composites. *J Dent, 40 Suppl 1*, e57-63. doi:10.1016/j.jdent.2011.12.017

Cetin, A. R., Unlu, N., & Cobanoglu, N. (2013). A five-year clinical evaluation of direct nanofilled and indirect composite resin restorations in posterior teeth. *Oper Dent, 38*(2), E1-11. doi:10.2341/12-160-C

Correa, M. B., Peres, M. A., Peres, K. G., Horta, B. L., Barros, A. D., & Demarco, F. F. (2012). Amalgam or composite resin? Factors influencing the choice of restorative material. *J Dent, 40*(9), 703-710. doi:10.1016/j.jdent.2012.04.020

Dejak, B., & Mlotkowski, A. (2015). A comparison of stresses in molar teeth restored with inlays and direct restorations, including polymerization shrinkage of composite resin and tooth loading during mastication. *Dent Mater, 31*(3), e77-87. doi:10.1016/j.dental.2014.11.016

Domingos, P. A. D., Garcia, P. P. N. S., de Oliveira, A. L. B. M., & Palma-Dibb, R. G. (2011). Composite resin color stability: influence of light sources and immersion media. *J Appl Oral Sci, 19*(3), 204-211.

Fontes, S. T., Fernandez, M. R., de Moura, C. M., & Meireles, S. S. (2009). Color Stability of a Nanofill Composite: Effect of Different Immersion Media. *J Appl Oral Sci, 17*(5), 388-391. doi:Doi 10.1590/S1678-77572009000500007

Imamura, S., Takahashi, H., Hayakawa, I., Loyaga-Rendon, P. G., & Minakuchi, S. (2008). Effect of filler type and polishing on the discoloration of composite resin artificial teeth. *Dent Mater J, 27*(6), 802-808. doi:DOI 10.4012/dmj.27.802

Janda, R., Roulet, J. F., Latta, M., Kaminsky, M., & Ruttermann, S. (2007). Effect of exponential polymerization on color stability of resin-based filling materials. *Dent Mater, 23*(6), 696-704. doi:10.1016/j.dental.2006.06.009

Janda, R., Roulet, J. F., Latta, M., Steffin, G., & Ruttermann, S. (2005). Color stability of resin-based filling materials after aging when cured with plasma or halogen light. *Eur J Oral Sci, 113*(3), 251-257. doi:DOI 10.1111/j.1600-0722.2005.00217.x

Karadas, M. (2016). The effect of different beverages on the color and translucency of flowable composites. *Scanning, 38*(6), 701-709. doi:10.1002/sca.21318

Manhart, J., Neuerer, P., Scheibenbogen-Fuchsbrunner, A., & Hickel, R. (2000). Three-year clinical evaluation of direct and indirect composite restorations in posterior teeth. *J Prosthet Dent, 84*(3), 289-296. doi:10.1067/mpr.2000.108774

Mundim, F. M., Garcia Lda, F., & Pires-de-Souza Fde, C. (2010). Effect of staining solutions and repolishing on color stability of direct composites. *J Appl Oral Sci, 18*(3), 249-254. doi:10.1590/s1678-77572010000300009

Nandini, S. (2010). Indirect resin composites. *J Conserv Dent, 13*(4), 184-194. doi:10.4103/0972-0707.73377

Omata, Y., Uno, S., Nakaoki, Y., Tanaka, T., Sano, H., Yoshida, S., & Sidhu, S. K. (2006). Staining of hybrid composites with coffee, oolong tea, or red wine. *Dent Mater J, 25*(1), 125-131. doi:10.4012/dmj.25.125

Paravina, R. D., Ghinea, R., Herrera, L. J., Bona, A. D., Igiel, C., Linninger, M., . . . Perez Mdel, M. (2015). Color difference thresholds in dentistry. *J Esthet Restor Dent, 27 Suppl 1*, S1-9. doi:10.1111/jerd.12149

Pires-de-Souza, F. d. C. P., Garcia, L. d. F. R., Hamida, H. M., & Casemiro, L. A. (2007). Color stability of composites subjected to accelerated aging after curing using either a halogen or a light emitting diode source. Braz Dent J, *18*(2), 119-123.

Polydorou, O., Manolakis, A., Hellwig, E., & Hahn, P. (2008). Evaluation of the curing depth of two translucent composite materials using a halogen and two LED curing units. *Clin Oral Investig, 12*(1), 45-51. doi:10.1007/s00784-007-0142-z

Reis, A. F., Giannini, M., Lovadino, J. R., & Ambrosano, G. M. (2003). Effects of various finishing systems on the surface roughness and staining susceptibility of packable composite resins. *Dent Mater, 19*(1), 12-18. doi:10.1016/s0109-5641(02)00014-3

Rutttermann, S., Servos, A., Raab, W. H. M., & Janda, R. (2008). In vitro effect of light-emitting diode light polymerization on the color stability of three resin-based restorative materials. *Acta Odontol Scand, 66*(1), 43-49. doi:10.1080/00016350801918385

Sardar, K. P., Abidi, S. Y. A., Khokhar, N. H., & Noor-Ul-Ain Jawaed, B. J. J. (2013). Comparison of Colour Stability of Two Composite Resins After Immersion In Coffee Solution. J Pak Dent Assoc, *22*(01), 27.

Soares-Geraldo, D., Scaramucci, T., Steagall, W., Braga, S. R. M., & Sobral, M. A. P. (2011). Interaction between staining and degradation of a composite resin in contact with colored foods. *Braz Oral Res, 25*(4), 369-375. doi:Doi 10.1590/S1806-83242011000400015

Veneziani, M. (2017). Posterior indirect adhesive restorations: updated indications and the Morphology Driven Preparation Technique. *Int J Esthet Dent, 12*(2), 204-230.

Wilson, N. H., Burke, F. J., & Mjor, I. A. (1997). Reasons for placement and replacement of restorations of direct restorative materials by a selected group of practitioners in the United Kingdom. *Quintessence Int, 28*(4), 245-248.

Presentation ID / Sunum No= 363

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Evde Beyazlatma Ajanının Estetik Restoratif Materyallerin Yüzey Özelliklerine Etkisi

Beyza ZAİM[1], Tuğba SERİN KALAY[2]

[1] *(Arş. Gör. Dt.) Karadeniz Teknik Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Trabzon,Türkiye, beyzazaim@gmail.com*

[2] *(Dr. Öğr. Üyesi) Karadeniz Teknik Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye, tugbaserinkalay@hotmail.com*

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada evde beyazlatma ajanının yeni nesil rezin nanoseramik CAD/CAM restoratif materyalin yüzey pürüzlülüğü ve mikro sertliği üzerindeki etkisinin, kompozit rezin ve cam iyonomer siman ile karşılaştırılmalı olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Rezin nanoseramik yapıdaki Lava Ultimate (LU) CAD/CAM materyal, mikrohibrit yapıdaki Filtek Z250 Universal (FZ) kompozit rezin ve Ketac Molar Easymix (KME) cam iyonomer simandan örnekler hazırlandı. Hazırlanmış olan örnekler kontrol grubu ve beyazlatıcı ajan uygulanacak grup olarak ayrıldı (n=10). Daha sonra 800, 1000, 1200 ve 2000 gritli SiC zımpara kağıtları kullanılarak polisaj yapıldı. Beyazlatma ajanı Whiteness Perfect (WP) %16 karbamid peroksit jel 14 gün süreyle günde 4 saat boyunca örneklere uygulandı. Tüm örneklerin yüzey pürüzlülük değerleri (Ra) profilometre kullanılarak, mikrosertlik değerleri (VHN) Vickers mikrosertlik ölçüm cihazı kullanılarak elde edildi. Verilerin istatistiksel analizinde Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testi kullanıldı ($p<0.05$).

Bulgular: Materyal grupları arasında anlamlı fark bulundu ($p<0.001$). Kontrol grubu ve beyazlatıcı ajan uygulanan gruplar karşılaştırıldığında yüzey pürüzlülük değerleri arasında fark FZ ve KME gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (FZ: $p=0.003$, KME: $p<0.001$). Mikrosertlik değerleri incelendiğinde ise LU ve KME gruplarında anlamlı fark bulundu (LU: $p=0.007$, KME: $p<0.001$).

Sonuç: %16 karbamid peroksit ev beyazlatma ajanı estetik restoratif materyallerin yüzey özelliklerinde değişime neden olmuştur. Beyazlatma uygulamaları yapılırken ağızdaki restoratif materyaller korunmalı ve beyazlatma ajanı ile teması en aza indirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Lava Ultimate, CAD/CAM, beyazlatma, kompozit rezin, cam iyonomer siman, yüzey pürüzlülüğü, mikrosertlik

The Effect of Home-Bleaching Agent on Surface Properties of Esthetic Restorative Materials

ABSTRACT

Aim: In this study, it was aimed to evaluate the effect of home bleaching on the surface roughness and micro hardness of the new generation resin nanoceramics CAD/CAM restorative material in comparison with composite resin and glass ionomer cement.

Material-Method: Samples were prepared from resin nanoceramic Lava Ultimate (LU) CAD / CAM material, microhybrid Filtek Z250 Universal (FZ) composite resin and Ketac Molar Easymix (KME) glass ionomer cement. The prepared samples were divided into the control group and the group to be applied

bleaching agent (n = 10). It was then polished using 800, 1000, 1200 and 2000 grit SiC papers. The whitening agent Whiteness Perfect (WP) %16 carbamide peroxide was applied to the samples for 4 hours a day for 14 days. Surface roughness values (Ra) were obtained using a profilometer and microhardness values (VHN) were obtained using a Vickers microhardness test. Data were analyzed using Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U test ($p<0.05$).

Results: A significant difference was found between the material groups ($p <0.001$). When the control group and the bleaching agent were compared, the surface roughness values were found to be statistically significant in the FZ and KME groups (FZ: $p = 0.003$, KME: $p <0.001$). Microhardness values were found to be significant in LU and KME groups (LU: $p = 0.007$, KME: $p <0.001$).

Conclusions: 16% carbamide peroxide home bleaching agent caused changes in the surface properties of esthetic restorative materials. Restorative materials should be protected while bleaching, and contact with the bleaching agent should be minimized.

Keywords: Lava Ultimate, CAD/CAM, bleaching, composite resin, glass ionomer cement, surface roughness, microhardness

Giriş

Renklenmiş dişlerin tedavisine yönelik uygulanan vital beyazlatma işlemleri protetik ve restoratif işlemlerle karşılaştırıldığında daha konservatif bir yaklaşımdır (1, 2). Vital beyazlatma hekim tarafından muaynehane ortamında (Office-bleaching) yüksek konsantrasyonda %30 -35 hidrojen peroksit veya karbamid peroksit içerikli ajanlar ile yapılabildiği gibi daha düşük konsantrasyonda %10-20 karbamid peroksit kullanılarak hekim kontrolü altında hasta tarafından ev ortamında (home bleaching) veya hastanın kendisinin satın aldığı %3-7 hidrojen peroksit içeren kozmetik beyazlatma sistemleri (over-the-counter/OTC) kullanılarak da yapılabilir (3). Mevcut ev tipi beyazlatma ajanlarının çoğu aktif bileşen olarak karbamid peroksit içerir. Uygulanan karbamid peroksit, hidrojen peroksit (%3) ve üreye (%7) dönüşür. Beyazlatmada aktif olan kısım hidrojen peroksittir. Hidrojen peroksit dental materyallerle ve dişlerle etkileşime girdiğinde, reaktif oksijen molekülleri ve serbest hidroksil radikallerine dönüşürek oksidasyon yoluyla renklenmeleri giderir (4).

Beyazlatma tedavisinin hassasiyet, mukozal tahriş, diş sert dokularına ve pulpaya çeşitli yan etkileri bildirilmiştir (5). Özellikle evde beyazlatma işlemleri sırasında sadece diş yüzeyleri değil, aynı zamanda önceden var olan restorasyonlar da beyazlatıcı ajan ile temas eder. Beyazlatıcı ajanların çeşitli restoratif materyallerin sertlik, pürüzlülük gibi yüzey özelliklerini etkilediği bildirilmiştir (4, 6–8).

Dişlerin estetik restorasyonları seramikler, kompozit rezinler veya cam iyonomer simanlar kullanılarak yapılabilir. Seramik materyaller estetik görünüm, biyouyumluluk, dayanıklılık, mekanik özellikler ve renklenmeye karşı direnç açısından kompozit rezin ve cam iyonomer simanlardan üstündür (9). Bununla birlikte, seramiklerin monokromatik görünümü, kırılganlık ve ufalanmalara (chipping) yatkın olma gibi dezavantajları vardır (10). Günümüzde bilgisayar destekli tasarım ve bilgisayar destekli imalat (CAD/CAM) restorasyonların popülaritesi ve materyel çeşitliliği artmaya devam etmektedir. Seramik ve kompozitlerin avantajlı özelliklerini bir araya getirerek rezin nanoseramik yapıda CAD/CAM restoratif materyaller geliştirilmiştir ve kullanılmaya başlanmıştır. Ancak beyazlatma ajanlarının bu CAD/CAM restoratif materyallerin üzerindeki etkisi hakkındaki veriler sınırlıdır.

Bu çalışmanın amacı Whiteness Perfect (FGM, Joinville, Brezilya) %16 karbamid peroksit beyazlatıcı ajanın yeni nesil restoratif materyal olan rezin nanoseramik CAD/CAM materyalin yüzey pürüzlülüğü ve mikrosertliği üzerindeki etkisinin, kompozit rezin ve cam iyonomer siman ile karşılaştırılmalı olarak değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada rezin nanoseramik yapıdaki Lava Ultimate (LU, 3M ESPE) CAD/CAM materyal, mikrohibrit yapıdaki Filtek Z250 Universal (FZ, 3M ESPE) kompozit rezin ve Ketac Molar Easymix (KME, 3M ESPE) cam iyonomer siman kullanılmıştır (Tablo 1).

Lava Ultimate CAD/CAM blok düşük hızlı bir kesme cihazı (Microcut 125 Low Speed Precision Cutter, Metkon) kullanılarak keşilmiş ve her biri 2 mm kalınlığında olan örnekler elde edildi. 14x14x2 mm boyutlarında teflon kalıplar hazırlandı. Kalıplar içerisine 2 mm'lik kompozit rezin Filtek Z250 universal uygulandı. Bir ışık cihazı (Elipar S10, 3M ESPE, St Paul, MN, USA) kullanılarak polimerize edildi ve kalıptan çıkarıldı. Ketac Molar Easymix cam iyonomer siman üretici talimatına uygun olarak hazırlandı ve teflon kalıplara yerleştirildi. Polimerizasyon tamamlandıktan sonra kalıptan çıkarıldı. Materyaller kontrol grubu ve %16 karbamid peroksit beyazlatıcı ajan uygulanacak grup olarak ayrıldı.

Tablo 1: Bu çalışmada kullanılan materyallerinin üreticileri ve kompozisyonları

Materyal	**Kompozisyon**	**Üretici**
Lava Ultimate (LU)	*%80 silika (20 nm) ve zirkonya (4–11 nm) nanomer,* *%20 rezin (Bis-GMA, UDMA, Bis-EMA, TEGDMA)*	3M ESPE, Bad Seefeld, Almanya
Filtek Z250 Universal (FZ)	*%82 silika ve zirkonya doldurucu (0.01–3.5 μm),* *%18 rezin (BisGMA, BisEMA, UDMA, TEGDMA)*	3M ESPE St.Paul ABD
Ketac Molar Easymix (KME)	*Toz: alüminyum-kalsiyum-lantan florosilikat cam, poliakrilik asit* *Likit: su, akrilik asit-maleik asit kopolimeri, tartarik asit*	3M ESPE Neuss Almanya
Whiteness Perfect %16 (WP)	*%16 karbamid peroksit, %20 su, % 3 potasyum nitrat, % 0,2 sodyum florür, glikol*	FGM Joinville Brezilya

Elde edilen örnekler otopolimerizan akriliğe gömüldü. Su altında 800, 1000, 1200 ve 2000 gritli SiC zımpara kağıtları (Klingspor, Egebant) kullanılarak zımparalama cihazında (Beta Grinder Polisher, Buehler) polisaj yapıldı.

Ardından üreticinin talimatlarına göre örneklerin yüzeyine ince bir tabaka beyazlatma ajanı Whiteness Perfect (WP) %16 karbamid peroksit jel uygulandı ve ardından beyazlatma süresi boyunca 37 °C'de saklandı. Beyazlatıcı ajan 14 gün süreyle günde 4 saat boyunca örneklere uygulandı. Her uygulama sonunda,

örnekler 1 dakika boyunca distile su ile yıkandı. Bir sonraki uygulamaya kadar 37 °C'de distile suda saklandı. Kontrol grubundaki örnekler, 14 gün boyunca 37 °C'de distile suda bekletildi.

Materyallerin yüzey pürüzlülüğü (Ra) profilometre (MarSurf PS 10, Mahr, Almanya) ile ölçüldü. Ölçümlerden önce kalibrasyon işlemi yapıldı. Her örnek için üçer ölçüm yapılarak Ra değerleri ortalamaları alınıp µm cinsinden kaydedildi. Materyallerinin yüzey mikrosertlikleri Vickers mikrosertlik ölçüm cihazı (Duramin Microhardness Tester, Struers, Cleveland, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Ölçüm sırasında 1,96 N yük 15 sn boyunca uygulandı. Değerler, oluşan izin uzunluk verileri kullanılarak cihaz tarafından otomatik olarak hesaplandı.

Elde edilen veriler SPSS for Windows 17.0 paket programı aracılığı ile analiz edildi. Gruplar arasındaki farklılığı belirlemede Kruskal-Wallis testi, ikili karşılaştırmalarda ise Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Bulgular

Tablo 2'de, kontrol grubu ve %16 karbamid peroksit uygulanan gruplar (WP) için ortalama yüzey pürüzlülük değerleri ve mikrosertlik değerleri standart sapmaları ile birlikte gösterilmiştir. Materyal grupları arasında anlamlı fark bulundu ($p<0.001$). Kontrol grupları karşılaştırıldığında yüzey pürüzlükleri KME>FZ>LU; mikrosertlik değerleri ise LU>FZ>KME şeklindedir. Kontrol grubu ve beyazlatıcı ajan uygulanan gruplar karşılaştırıldığında yüzey pürüzlülük değerlerindeki değişim FZ ve KME gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (FZ: $p=0.003$, KME: $p<0.001$). Mikrosertlik değerleri incelendiğinde ise LU ve KME gruplarında anlamlı bulundu (LU: $p=0.007$, KME: $p<0.001$).

Tablo 2: Ortalama mikrosertlik (VHN) ve yüzey pürüzlülük (Ra) değerleri, standart sapmaları ve istatistiksel analizi.

	Filtek Z250 Universal (FZ)	**Lava Ultimate (LU)**	**Ketac Easymix (KME)**	**Molar**	***p***
Pürüzlülük (*µm*)					
Kontrol	0.14±0.01	0.08±0.01	0.50±0.05		<0.001
WP	0.16±0.01	0.09±0.01	1.58±0.35		<0.001
p	0.003	0.091	<0.001		
Mikrosertlik (VHN)					
Kontrol	85.61±5.93	96.12±4.01	61.35±3.30		<0.001
WP	81.50±6.38	89.34±5.81	36.81±8.35		<0.001
p	0.196	0.007	<0.001		

$p<0.05$, anlamlı farkı gösterir..

Tartışma

Beyazlatma uygulamalarından sonra restoratif materyallerinin yüzey değişiklikleri, restorasyonların ömrü ve başarısı açısından klinik öneme sahiptir. Bu çalışmada evde beyazlatma ajanının yeni nesil rezin nanoseramik CAD/CAM restoratif materyalin yüzey pürüzlülüğü ve mikro sertliği üzerindeki etkisinin, kompozit rezin ve cam iyonomer siman ile karşılaştırılmalı olarak değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada kompozit rezin FZ'nin mikrosertliğindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Düşük konsantrasyonlu %10-16 karbamid peroksit jellerin kompozit rezinlerin yüzey mikrosertliği üzerindeki etkisi konusunda farklı görüşler bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda evde beyazlatma uygulanmasıyla kompozit rezinlerin mikrosertliği azaldığını (11, 12), bazı çalışmalar arttığını (13, 14), bazıları ise değişimin olmadığını (15, 16) bildirmiştir. Müjdeci ve Gökay (17), ev tipi beyazlatma ajanlarının uygulanmasıyla kompozit rezin, kompomer ve geleneksel cam iyonomer simanın yüzey mikrosertliğinde herhangi bir değişikliğin olmadığını rapor etmiştir. Bu çalışmada, WP %16 karbamid peroksit jel KME ve LU'nun mikrosertliği üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya neden oldu. Çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde Taher (18) ve Sharafeddin ve ark. (19) karbamid peroksit jelin cam iyonomer simanın mikrosertliğinde azalmaya neden olduğunu bildirmiştir. Nano boyuttaki silika partiküllerinin varlığından kaynaklanan yüksek yüzey/hacim oranı, su emilimini artırabilir ve polimer matris-doldurucu arayüzünün tahrip olmasına yol açarak (20) bazı mekanik özelliklerde düşüşe neden olabilir (21, 22). Beyazlatıcı ajanın matris-doldurucu ara yüzü üzerindeki etkisi, LU'nun mikrosertliğinin azalmasından sorumlu olabilir.

Restorasyonların yüzey pürüzlülüğü, araştırmacılar ve klinisyenler için büyük bir endişe kaynağı olmuştur, Pürüzlülükteki artış, biyofilm birikimini artırarak renk değişikliği ve sekonder çürüklere neden olabilir. Beyazlatıcı ajan uygulanmasıyla yüksek enerjili serbest radikaller ve su molekülleri rezin-dolduru arayüzüne yayılarak doldurucu partiküllerin yüzeyden ayrılmasına ve restoratif materyallerin yüzey pürüzlülüğünün artmasına yol açar (23–25). FZ mikrohibrit yapıda kompozit rezin ve LU rezin nanoseramik CAD/CAM materyalidir (Tablo 1). Mikrohibrit kompozit rezinlerdeki büyük partikül boyutu, yapıdaki mikro gözenekliliği artırabilir (26, 27). Bu, daha küçük doldurucu partikül boyutuna sahip olan LU'nun FZ'ye göre daha az yüzey pürüzlülüğü değişiminin nedenini açıklayabilir. Bu çalışmada Zavanelli ve ark. (28) çalışmasına benzer olarak KME cam iyonomer simanın yüzey pürüzlülüğünde artış görülmüştür. Jefferson ve arkadaşları (29) pH 4.5 olan %10 karbamid peroksit ile temas sonrası cam iyonomer simanın atomik ağırlık yüzdelerinin değişimini incelemiş ve korozyona gösterdiğini bildirmiştir. Türker ve Bişkin (14) beyazlatma sonrası cam iyonomer restorasyonlardaki artan pürüzlülüğün restorasyon ömrünü ciddi şekilde azaltabileceğini bildirmiştir.

Sonuçlar

Beyazlatma ajanı farklı yapılardaki restoratif materyaller olan kompozit rezin, cam iyonomer siman ve CAD/CAM blok üzerinde olumsuz etkilere neden olmuştur. Beyazlatma uygulamaları yapılırken ağızdaki restoratif materyaller korunmalı ve beyazlatma ajanı ile teması en aza indirilmelidir. Olası temas nedeniyle beyazlatma sonrası restorasyonların yüzeylerinin kontrolü ve yeniden polisajlanması önerilir.

Kaynaklar

1. Polydorou O, Mönting JS, Hellwig E, Auschill TM (2007). Effect of in-office tooth bleaching on the microhardness of six dental esthetic restorative materials. *Dental Materials* 23: 153–158.
2. Malkondu Ö, Yurdagüven H, Say EC, Kazazoğlu E, Soyman M (2011). Effect of bleaching on microhardness of esthetic restorative materials. *Operative Dentistry* 36: 177–186.
3. Auschill TM, Hellwig E, Schmidale S, Sculean A, Arweiler NB (2005). Efficacy, side-effects and patients' acceptance of different bleaching techniques (OTC, in-office, at-home). *Operative Dentistry* 30: 156–163.
4. Okte Z, Villalta P, García-Godoy F, Lu H, Powers JM (2006). Surface hardness of resin composites after staining and bleaching. *Operative Dentistry* 31: 623–628.
5. Tinastepe N, Malkondu O, Iscan I, Kazazoglu E (2020). Effect of home and over the contour bleaching on stainability of CAD/CAM esthetic restorative materials. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry* 1–11. doi:10.1111/jerd.12604.
6. Hannig C, Duong S, Becker K, Brunner E, Kahler E, Attin T (2007). Effect of bleaching on subsurface micro-hardness of composite and a polyacid modified composite. *Dental Materials* 23:

198–203.

7. Cho SD, Bulpakdi P, Matis BA, Platt JA (2009). Effect of bleaching on fracture toughness of resin composites. *Operative Dentistry* 34: 703–708.
8. Yu H, Zhang CY, Cheng SL, Cheng H (2015). Effects of bleaching agents on dental restorative materials: A review of the literature and recommendation to dental practitioners and researchers. *Journal of Dental Sciences* 10: 345–351.
9. Kurtulmus-Yilmaz S, Cengiz E, Ongun S, Karakaya I (2019). The Effect of Surface Treatments on the Mechanical and Optical Behaviors of CAD/CAM Restorative Materials. *Journal of Prosthodontics* 28: e496–e503.
10. Karakaya I, Cengiz-Yanardag E (2020). Changes in Optical Characteristics and Surface Topography of CAD/CAM Materials after Bleaching Applications: An AFM Evaluation. *Journal of Prosthodontics* 29: 226–236.
11. Bailey SJ, Swift EJ (1992). Effects of home bleaching products on composite resins. *Quintessence international* 23: 489–94.
12. Türker SB, Bişkin T (2002). The effect of bleaching agents on the microhardness of dental aesthetic restorative materials. *Journal of Oral Rehabilitation* 29: 657–661.
13. Campos I, Briso ALF, Pimenta LAF, Ambrosano C (2003). Effects of Bleaching with Carbamide Peroxide Gels on Microhardness of Restoration Materials. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry* 15: 175–183.
14. Turker ŞB, Biskin T (2003). Effect of three bleaching agents on the surface properties of three different esthetic restorative materials. *Journal of Prosthetic Dentistry* 89: 466–473.
15. García-Godoy F, García-Godoy A, García-Godoy F (2002). Effect of bleaching gels on the surface roughness, hardness, and micromorphology of composites. *General dentistry* 50: 247–250.
16. Nathoo SA, Chmielewski MB, Kirkup RE (1994). Effects of Colgate Platinum Professional Toothwhitening System on microhardness of enamel, dentin, and composite resins. *Compendium of Continuing Education in Dentistry* S627-30.
17. Mujdeci A, Gokay O (2006). Effect of bleaching agents on the microhardness of tooth-colored restorative materials. *Journal of Prosthetic Dentistry* 95: 286–289.
18. Taher NM (2005). The effect of bleaching agents on the surface hardness of tooth colored restorative materials. *Journal of Contemporary Dental Practice* 6: 18–26.
19. Sharafeddin F, Kowkabi M, Shoale S (2017). Evaluation of the effect of home bleaching agents on surface microhardness of different glass-ionomer cements containing hydroxyapatite. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry* 9: e1075–e1080.
20. da Silva EM, Gonçalves L, Guimarães JGA, Poskus LT, Fellows CE (2011). The diffusion kinetics of a nanofilled and a midifilled resin composite immersed in distilled water, artificial saliva, and lactic acid. *Clinical Oral Investigations* 15: 393–401.
21. Kamangar SSH, Kiakojoori K, Mirzaii M, Fard MJK (2014). Effects of 15% carbamide peroxide and 40% hydrogen peroxide on the microhardness and color change of composite resins. *Journal of dentistry (Tehran, Iran)* 11: 196–209.
22. Curtis AR, Shortall AC, Marquis PM, Palin WM (2008). Water uptake and strength characteristics of a nanofilled resin-based composite. *Journal of Dentistry* 36: 186–193.
23. Abd Elhamid MA, Mosallam R (2010). Effect of bleaching versus repolishing on colour and surface topography of stained resin composite. *Australian Dental Journal* 55: 390–398.
24. Sarosi C, Antoniac A, Prejmerean C, Pastrav O, Patroi D, Popescu G, Moldovan M (2014). Hydrolytic degradation of dental composites. *Key Engineering Materials* 614: 113–117.
25. Karakaya I, Cengiz E (2017). Effect of 2 Bleaching Agents with a Content of High Concentrated Hydrogen Peroxide on Stained 2 CAD/CAM Blocks and a Nanohybrid Composite Resin: An AFM Evaluation. *BioMed Research International* 2017.

26. Hubbezoglu I, Akaoğlu B, Dogan A, Keskin S, Bolayir G, Özçelik S, Dogan OM (2008). Effect of bleaching on color change and refractive index of dental composite resins. *Dental Materials Journal* 27: 105–116.

27. Pruthi G, Jain V, Kandpal HC, Mathur VP, Shah N (2010). Effect of Bleaching on Color Change and Surface Topography of Composite Restorations. *International Journal of Dentistry* 2010: 1–7.

28. Zavanelli AC, Mazaro VQ, Silva CR, Zavanelli RA, Mancuso DN (2011). Surface roughness analysis of four restorative materials exposed to 10% and 15% carbamide peroxide. *The International journal of prosthodontics* 24: 155–7.

29. Jefferson KL, Zena RB, Giammara B (1992). Effects of carbamide peroxide on dental luting agents. *Journal of Endodontics* 18: 128–132.

Presentation ID / Sunum No= 299

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Diş Hekimliğinde Kullanılan Kompozitlerin İnorganik Doldurucuların Özellikleri

Properties of Composites Inorganic Fillers Used in Dentistry

Hazal Deniz KÖSE[1],Oya ŞEKER[2]

[1]*(Arş. Gör. Dt); Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Diş Hastalıkları ve Tedavisi Anabilim Dalı, Hatay-Türkiye, hzldnzsri@gmail.com*

[2]*(Dr. Öğr. Üyesi); Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Diş Hastalıkları ve Tedavisi Anabilim Dalı, Hatay-Türkiye,* oyyaseker@yahoo.com

Öz: İnorganik doldurucular, kompozitlerin mekanik yapısını güçlendirmek amacıyla yapıya eklenmişlerdir. Organik matriks içine yerleştirilen inorganik doldurucuların bağlantı kurması için silanlanlanması gerekmektedir. Silanlama; hidrofilik doldurucu ile hidrofobik organik matriks arasında bağlayan köprü görevini görmektedir. Doldurucuların oranı yaklaşık olarak hacimce %30-50, ağırlıkça %50-85 arasında değişkenlik göstermektedir. Yaygın olarak kullanılan doldurucu maddeleri; cam partiküller, kuartz, zirkonyum, koloidal silika (SiO_2), alüminyum ve lityum silikat, bor silikat ve hidroksiapatittir. Günümüzde kompozitin uygulandığı alanın karşıt dişindeki aşınmayı azaltmak amacıyla cam partikülleri yerine kalsiyum metafosfatlar kullanılmaya başlanmıştır. Gelişen teknolojiler sayesinde inorganik partiküllerin boyutları düşürülerek organik matriks içindeki miktarları ve yüzey alanları arttırılmaya çalışılmıştır. Bu sayede kompozitin kalitesinin de arttığı düşünülmektedir. Isısal genleşme kat sayısı düşmesi ve su emiliminin azalmasında büyük rol oynamaktadır. Asıl ulaşılmak istenen hedef minenin doldurucu oranıdır. Radyoopasite, yarı saydamlık, cilalanabilirlik, polimerizasyon büzülmesi, viskozite gibi kompozit özellikleri üzerinde etkilidir. Kompozitler genel olarak doldurucu maddelerinin büyüklüklerine göre sınıflandırılmaktadır. Homojen dolduruculu (Makrofil, midifil, minifil, mikrofil) kompozitler, hibrit dolduruculu (Midifil, minifil, mikrofil, nanofil) kompozitler ve heterojen dolduruculu kompozitler olarak sınıflandırılmıştır. Bu derlemede diş hekimliğinde kullanılan kompozitlerin inorganik doldurucularının özelliklerinden bahsedilmiştir.

Anahtar kelimeler: Kompozitler, İnorganik Doldurucular, Diş Hekimliği

Abstract: Inorganic fillers added to composite to strenghten the mechanical structure. Inorganic fillers must be silaneted that placed to establish into the organic matrix. Silanization; It acts as a connecting bridge between the hydrophilic filler and the hydrophobic organic matrix. The proportion of fillers varies approximately between 30-50% by volume and 50-85% by weight. Commonly used fillers are glass particles, quartz, zirconium, colloidal silica (SiO2), aluminum and lithium silicate, boron silicate and hydroxyapatite. Recently, calcium metaphosphates have been used instead of glass particles in order to reduce the wear on the opposite tooth of the area where the composite is applied. Thanks to the advancing technologies, it has been tried to increase the quantity and surface area of inorganic particles in the organic matrix by reducing the size. Thus, it is thought that the quality of the composite increases. Fillers play a major role in decreasing thermal expansion coefficient and water absorption. These are effective on composite properties such as radiopacity, translucency, polishability, polymerization shrinkage, viscosity. Composites are generally classified according to the size of the fillers. Classification according to the size of the filler is generally used in composites material in dentistry. Composites are classified as homogeneously filled (Macrofilled, midifilled, minifilled, microfilled), hybrid filled (Midifill, minifill, microfill, nanofill)

and heterogeneous filled composites. The properties of inorganic fillers of the composites used in dentistry have been mentioned in this review.

Giriş

Restoratif kompozitler, estetik kaliteleri ve diş yapılarına yapışma kabiliyetleri nedeniyle klinik diş hekimliğinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Mekanik özelliklerdeki gelişmeler, hem anterior hem de posterior dişler için endike olan evrensel bir uygulamaya ve çok yönlülüğe yol açmıştır (Mitra, Wu, & Holmes, 2003). Rezin kompozit direkt restorasyonlar diş preparasyonu sırasında, diğer materyallere kıyasla dental yapıların daha fazla korunmasıyla daha konservatif olarak kabul edilmektedir (Wilson, 2007). Temel olarak, rezin esaslı kompozitler bir organik ve bir inorganik kısımdan oluşur (Sideridou, Tserki, & Papanastasiou, 2002). Organik faz içerisine dağılmış şekilde bulunan inorganik faz parçacıkları silanlama sayesinde organik faza bağlanmaktadır (Chen, 2010). Organik faz; bisfenol A diglisidil eter dimetakrilat (Bis- GMA), trietilen glikol dimetakrilat (TEGDMA), üretan dimetakrilat (UDMA) ve benzerlerinden meydana gelirken, inorganik içerik bileşimi ise değişen parçacıklardan oluşur (Feng, Suh, & Shortall, 2010). Doldurucu partikülleri, bir kompozitin neredeyse tüm inorganik içeriğini oluşturur ve kuvars (SiO_2), silika (SiO_2), zirkonya (ZrO_2), baryum alüminosilikat ($BaO \bullet Al_2O_3 \bullet 2SiO_2$), iterbiyum triflorür ($YbF_3$) , lityum borohidrür ($LiBH_4$) veya farklı parçacıkların bir kombinasyonundan oluşmaktadır (Di Francescantonio et al., 2016).

Rezin kompozitler, doldurucu partiküllerinin boyutuna, içeriğine ve türüne göre kategorize edilebilir (Randolph, Palin, Leloup, & Leprince, 2016). Kompozitler genel olarak doldurucu maddelerinin büyüklüklerine göre sınıflandırılmaktadır. Homojen dolduruculu (Makrofil, midifil, minifil, mikrofil) kompozitler, hibrit dolduruculu (Midifil, minifil, mikrofil, nanofil) kompozitler ve heterojen dolduruculu kompozitler olarak sınıflandırılmıştır (Lutz & Phillips, 1983).

Etkili bir polimerizasyondan sonra bile, kompozitler istikrarsızlık sergiler ve çevre ile etkileşime girebilir. Ağız boşluğunda, bu malzemeler suyu emebilir ve kimyasal maddeleri emebilir ve serbest bırakabilir (Ferracane, 2006). Bu polimerik malzemelerde ki absorpsiyon ve çözünürlük fenomeni, çeşitli fiziksel ve kimyasal işlemlerin habercisi olabilir ve bu durum, vücudun yapısı ve işlevi üzerinde zararlı etkilere yol açabilir. Bu etkiler, genişleme gibi hacimsel değişimi, plastikleştirme gibi fiziksel değişiklikleri ve oksidasyon ve hidroliz gibi kimyasal değişiklikleri içerebilir(Sideridou, Tserki, & Papanastasiou, 2003).

Kompozit dolguların altında sekonder olarak gelişen çürüğü önlemek adına inorganik yapıya flor ekleme ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Baryum veya stronsiyum florosilikat camlar en sık kullanılanlardandır. Kompozitlerde antimikrobiyal özelliği sağlayabilmek için inorganik yapıya klorheksidin ekleyen araştırmalarda mevcuttur (Moszner & Salz, 2001).

Daha iyi aşınma direnci ve bitirme, cilalama özellikleri elde etmek için kompozitlerin inorganik doldurucu maddelerinde modifikasyonlar yapılmıştır (Lu, Lee, Oguri, & Powers, 2006). Düşük yüzey pürüzlülüğünün korunması, kompozitlerin yüzey parlaklığının korunmasına ilişkin önemli bir faktördür (Shimokawa et al., 2019). Bu nedenle, yüzey pürüzlülüğü; renk değişikliği ve genel estetiğin yanı sıra biyofilm birikimini de etkileyebilir (Sturz, Faber, Scheer, Rothamel, & Neugebauer, 2015).

Diş hekimliğinde kullanılan kompozitlerin inorganik dolduruculaın özellikleri

Sürekli gelişen malzeme teknolojisi sayesinde iyileştirilmiş ve tasarımları değiştirilmiş doldurucuların kullanılmasına başlanmıştır. Dolduruculaın boyutları giderek küçülmüştür veya önceden polimerize edilmiş doldurucular yapıya eklenmiştir. Önceden polimerize edilmiş doldurucular kısmen polimerizasyondan kaynaklanan stresi azaltmak ve daha önceleri geliştirilmiş olan hibrit kompozitlere göre daha iyi cilalanabilirlik sağlayabilmek için kullanılmaktadır (Senawongse & Pongprueksa, 2007). Kompozit yapısında nano boyutlu parçacıklar kullanımı ise estetiği ve mekanik özellikleri iyileştirmeyi amaçlamaktadır (Curtis, Palin, Fleming, Shortall, & Marquis, 2009). Görünür ışığın dalga boyundan daha küçük olan ayrı nano boyutlu doldurucular, ışığın kırılma ve saçılmasını azaltırken sertleşme derinliğinin iyileştirir (Fujita, Ikemi, & Nishiyama, 2011).

1.Kompozitlerde kullanılan doldurucuların fonksiyonları

1.1.Güçlendirme

Artan doldurucu maddesi miktarı genellikle, basınç dayanımı, gerilme mukavemeti, esneklik modülü ve tokluk gibi klinik performansı ve dayanıklılığı belirleyen fiziksel ve mekanik özellikleri artırır.

1.2.Polimerizasyon büzülmesinin azaltılması

Doldurucu maddesinin miktarının artmasıyla, polimerizasyon büzülmesi azalır.

1.3.Isısal genleşme ve büzülmede azalma

Artan doldurucu miktarıyla, kompozitin ısıl genleşme katsayısını azalır.

1.4.İşlenebilirlik / viskozite kontrolü

Doldurucuların miktarı, partikül boyutları ve şekilleri, klinik manipülasyon ve kullanım özelliklerini güçlü bir şekilde etkiler.

1.5.Azalan su emilimi

Kompozit tarafından emilen su, rezini yumuşatır. Aşınma ve lekelenmeye daha yatkın hale getirir. Doldurucu maddesininde ki artışla su emilimi azalır.

1.6.Radyopasitenin arttırılması

Rezinler radyolusenttir. Ancak ikincil çürükler; zayıf proksimal temaslar ve diğer sorunlar, yeterli radyografik kontrast elde edilemedikçe tespit edilemez. Radyopasite çoğunlukla ağır metal atomları içeren belirli cam doldurucu partiküllerinin ve x-ışınlarını güçlü bir şekilde emen bileşiklerin eklenmesiyle sağlanır. Hibrit kompozitlere yiterbium triflorid eklenmesiyle radyoopasite sağlanmıştır. En çok kullanılan cam doldurucu maddesi baryum camdır.

1.7.Bitirme ve cilalama ile estetiği geliştirme

Geleneksel inorganik doldurucu maddesi partiküllerinin ortalama çapları yaklaşık 8 ila 40 µm'dir. Güncel kompozitlerde; küçük parçacıklar 0,005 µm ila 2 µm arasında değişmektedir. Görünür ışığın dalga boyundan daha büyük parçacıklar, ışık saçılmasına neden olur. Saçılma, opaklığı artırır ve parçacıklar yüzeyde açığa çıktığında gözle görülür bir pürüzlü doku oluşturur. Küçük partikül kullanmanın bir diğer avantajı da bitirme ve cilalama ile estetiği geliştirmeleridir (Phillips & Anusavice, 2013).

2.Doldurucu Tipleri

Doldurucu Tipleri	Örnekler	Kimyasal Formül
Oksitler	Silica, alumina, titania, zirconia	MxOy
Alkalin silikat	Barium glass, Strontium glass	MxOySiO2
Biyomimetik doldurucu	Hidroksiapatit	Ca5(PO4)3OH
Organik-inorganik hibritler	Ormocerler	SiO2-polimer

Tablo1. Doldrurucu tipleri, tiplere uygun örnekler ve kimyasal formülleri (Xanthos, 2010)

2.1.Silika

Dental rezin kompozitlerde ilk kullanılan doldurucular silikondioksit, kristal halindeki silika veya kuvarstı. Birçok doldurucu tipinin temeli olarak kabul edilebilir. Silikanın modifikasyonları ve başka sentezleri üzerinde detaylı araştırmalar yapılmış olup, düşük maliyeti nedeniyle piyasada tercih edilmektedir.

Optik özellikler açısından silika, 1.46'lık bir refraktiv indisine sahiptir, bu da onu geleneksel BisGMA-TEGDMA karışımında ki diğer doldurucu maddelerinden biraz daha opak hale getirir. Sentez yönteminden bağımsız olarak, avantajlı özellikleri ve kullanım kolaylığı nedeniyle, silika dental kompozitlerde yaygın olarak kullanılmaktadır ve birçok uygulama için kompozitlerde hala çok araştırmaya konu olmaktadır (Yenubary, 2020).

2.2.Alkalin camlar

Bu tip doldurucular birçok materyalin karışımını içermektedir. Materyal büyük kısmı silikon dioksitten oluşmaktadır. Ancak baryumoksit ve stronsiyum oksitte yapıya eklenmiştir. Saf silikaya göre Mohs sertlik skalasına göre daha düşük sertliğe sahiptir (Osiewicz, Werner, Pytko-Polonczyk, Roeters, & Kleverlaan, 2015). Sertliği azalan materyalde daha fazla aşınma meydana gelmiş, iyonik ortamlarda çözünme artmıştır (Soderholm, Mukherjee, & Longmate, 1996; Söderholm, Yang, & Garcea, 2000). Materyal içerisinde ağır metaller bulunduğundan, artmış radyopasitesi avantaj olarak görülmektedir (Watts, 1987).

Baryum borosilikatlar, baryum alüminosilikatlar, baryum alüminyum borosilikat ve stronsiyum silikatlar dahil olmak üzere birçok alkalin cam türü karışımda kullanılmıştır. Bu malzemelerin refraktiv indisi; katkı maddesi türlerinin ve konsantrasyonlarının çeşitliliğine bağlı olarak büyük ölçüde değişebilir. Ancak bu camlar genellikle silikadan daha yüksek indislere sahiptir ve daha şeffaf kompozitler meydana getirirler. Sonuç olarak, parçacık sertliği daha düşükken ve malzemenin küçük miktarları sulu çözeltilere sızabilirken, aşınma, dayanıklılık gibi mekanik özellikleri zayıf olmasına rağmen, diğer yaygın kullanılan ticari malzemelere göre optik özellikleri çoğu durumda üstündür (Watts, 1987).

2.3.Biyoaktif camlar

Başlangıçta kemik replasmanı için tasarlanan biyoaktif camlar, aynı zamanda kompozitler için doldurucular olarak da test edilmiştir. Aslında bu materyal kemik onarımında kullanılır ve kemik dokusunun yeniden büyümesini uyarır (Jones, 2013). Dental malzemeler bağlamında değerlendirildiğinde, diğer doldurucu tiplerine göre mekanik özellikleri eşit veya onlardan daha kötüdür. Ancak materyallerle ilgili çoğu makale mekanik performanstan ziyade biyoaktivite ve sitotoksisiteye odaklanmaktadır. Biyoaktif camdan ziyade, diğer cam doldurucuların bileşim oranları son derece değişken olabilmektedir ve bu nedenle diğer cam doldurucuları daha avantajlı özellikler için ayarlamak mümkündür (Chiari et al., 2015; Khvostenko, Mitchell, Hilton, Ferracane, & Kruzic, 2013).

2.4.Diğer metal oksitler

Silikon dioksit en kapsamlı olarak araştırılan doldurucu maddesi olsa da, alüminyum oksit (Al2O3), titanyum dioksit (TiO2), çinko oksit (ZnO) ve zirkonyum oksit (ZrO2) dahil olmak üzere birçok başka metal oksit de doldurucu olarak kullanılmak üzere incelenmiştir (S. Thorat, Diaspro, & Salerno, 2013; S. Thorat, Patra, Ruffilli, Diaspro, & Salerno, 2012; K Yoshida, Taira, & Atsuta, 2001; Keiichi Yoshida, Tanagawa, & Atsuta, 2001). Alümina, titanyum ve çinko oksit ticari olarak çok fazla kullanım görmemişken, piyasada önemli miktarlarda zirkonya-silika dolduruculu materyaller bulunmaktadır. Zirkonyayı diğer doldurucu türleriyle doğrudan karşılaştıran çok az literatür vardır, ancak raporlar, zirkonyumun yüksek sertliğinin daha fazla antagonist aşınmasına ve yorulma aşınmasına yol açabileceğini öne sürmektedir (S. Suzuki, SUZUKI, & COX, 1996; Yap, Tan, & Chung, 2004). Hem ZnO hem de ZrO2'nin daha yüksek atom numaraları nedeniyle artan radyoopasitesine ek olarak, camlara benzer şekilde, daha yüksek ışık kırma indisleri nedeniyle diğer doldurucu maddelerinden farklı optik özellikler sergilerler (Soh, Yap, & Sellinger, 2007; Toyooka et al., 1993; Wood & Nassau, 1982). Kompozit dolduruculardа daha şeffaf görüntü elde etmek için; farklı Al2O3 veya BaO fraksiyonlarına sahip silikat partikülleri kullanılmıştır (H. Suzuki, Taira, Wakasa, & Yamaki, 1991).

2.5.Hidroksiapatitler

Mine ve dentinin ana bileşeni olan hidroksiapatit (HA, Ca5 (PO4) 3OH) da diş doldurucusu olarak araştırılmıştır (Santos, Luklinska, Clarke, & Davy, 2001). HA parçacıklarının boyutu, kompozitlerin mekanik özellikleri üzerinde önemli bir etkiye sahipti. Doldurucu maddesi olarak yalnızca HA nanopartikülleri içeren kompozitlerin, suda son derece yüksek çözünürlükleri ve zayıf mekanik özellikleri nedeniyle pratik uygulama için uygun olmadığı bulunmuştur. Bununla birlikte, HA mikropartikülleri ile nanopartikülleri karıştırıldığında, bu nanopartiküller, gelişmiş mekanik özellikler sağlamak için toplam doldurucu miktarını artırabilir(Arcís et al., 2002). Kıl şekilli, kestane yapılı, düzensiz yapılı silanlanmış ve nanolifler gibi diğer HA şekilleri, kompozitlerin gelişmesinde etkili olmuştur (Zhang & Zhang, 2010).

Kestane benzeri hidroksiapatit, silanize düzensiz parçacıklı HA ve kıl şekilli HA ile karşılaştırıldığında, silanize kestane şekilli HA; rezin matrise yakın bir şekilde gömüldü ve düzgün bir şekilde (ağırlıkça% 5-20) dağıtıldı, bu da arayüz temas alanını ve kestane şekilli HA ile rezin matris arasındaki kombinasyonu etkili bir şekilde arttırdı, dolayısıyla mekanik özellikleri ortaya çıkan kompozitler

önemli ölçüde geliştirildi. Silanize kestane şekilli HA, dental kompozite (silika nanopartiküller ile) bağlanmasıyla, mekanik özellikleri önemli ölçüde iyileştirmiştir. Bu nedenle, yeni kestane benzeri hidroksiapatit, gelişmiş mekanik özelliklere ve potansiyel biyoaktiviteye sahip dental rezin kompozitleri imal etmek için yetenekli ve ümit verici bir doldurucu olabilir (F. Liu et al., 2014).

Hidroksiapatitin kompozitlerde kullanılmasıyla; sertlik, elastik modülüs ve basınç dayanımı iyileşmiş, ancak ışığı kırma indisi kompozitlerin indisinden daha fazla olmaya devam etmiştir. Kırılma indisinin uyumsuzluğu, monomer dönüşümünde ve kür derinliğinde bir azalmaya neden olabilir. Bu eksikliğe rağmen, HA doldurucusu içeren kompozitler umut verici biyoaktif restorasyon malzemeleridir (F. Liu et al., 2014; Ruyter & Øysæd, 1982).

2.6.Organik- inorganik hibritler

Kompozit özelliklerini iyileştirmek için, birçok araştırma grubu organik bileşenleri inorganik parçacıklara eklemeyi denemiştir. Bu tip doldurucu maddesi ilk olarak Fraunhofer Silikat Araştırma Enstitüsü'nde geliştirilmiş ve patenti alınmış ve daha sonra organik olarak modifiye edilmiş seramikler için ORMOCER ™ adı altında patenti alınmıştır (Albert, Lohden, Gall, & Borup, 2001). Bu malzemelerin sıradan modifiye silikaya kıyasla gelişmiş yüzey ıslatma özelliklerine ve sıkıştırma dayanıklılığına sahip olduğu gösterilmiştir (Wei, Jin, Wei, Yang, & Xu, 1998). Dentin ve mineye adezyonlarının da üstün olduğu bulunmuştur (Hamouda & Shehata, 2011). Ek olarak, ormocerleri içeren bu malzemeler bir mikro hibrit kompozit ile karşılaştırılmış ve daha yüksek yüzey pürüzlülüğü göstermesine rağmen, üstün sertlik sergilemiştir (Tagtekin, Yanikoglu, Bozkurt, Kologlu, & Sur, 2004).

2.7.Önceden polimerize edilmiş kompozitler

Önceden polimerizasyon sayesinde, materyalin viskozitesi, geleneksel mikro dolduruculu kompozitlere göre daha düşüktür ve üstün işlenebilirlik sağlar. Performans açısından, bu yöntemin lekelenme eğilimini azalttığı (Imamura, Takahashi, Hayakawa, Loyaga-Rendon, & Minakuchi, 2008), kırılma dayanıklılığını artırdığı (KIM, KIM, & OKUNO, 2000) ve büzülmeyi azalttığı da gösterilmiştir (Yukitani, Hasegawa, Itoh, Hisamitsu, & Wakumoto, 1997).

2.8.Poröz yapılı doldurucular

Doldurucular en sık katı partiküller olarak kullanılır, ancak gözenekli partiküller de keşfedilmiştir. Doldurucu yapısında ki düzensiz gözenekler; doldurucular ile rezin matriks arasındaki mekanik bağlanmayı iyileştirmiştir. Bu doldurucular; silika, cam, alümina ve diğer mineraller de dahil olmak üzere daha önce bahsedilen türlerin çoğundan yapılmıştır (Y. Liu et al., 2009). Mekanik iyileştirmelere ek olarak, zamanla gözenekli yapılardan kimyasal bileşikler salınarak biyoaktivitenin meydana gelmesinin bir yöntemi olarak önerilmiştir (S. B. Thorat, Diaspro, & Salerno, 2014).

KAYNAKLAR

Albert, P., Lohden, G., Gall, C., & Borup, B. (2001). Ormocers, method for their production, and their use: Google Patents.

Arcís, R. W., López-Macipe, A., Toledano, M., Osorio, E., Rodríguez-Clemente, R., Murtra, J., . . . Pascual, C. D. (2002). Mechanical properties of visible light-cured resins reinforced with hydroxyapatite for dental restoration. *Dental Materials, 18*(1), 49-57.

Chen, M.-H. (2010). Update on dental nanocomposites. *Journal of dental research, 89*(6), 549-560.

Chiari, M. D., Rodrigues, M. C., Xavier, T. A., de Souza, E. M., Arana-Chavez, V. E., & Braga, R. R. (2015). Mechanical properties and ion release from bioactive restorative composites containing glass fillers and calcium phosphate nano-structured particles. *Dental Materials, 31*(6), 726-733.

Curtis, A. R., Palin, W. M., Fleming, G. J., Shortall, A. C., & Marquis, P. M. (2009). The mechanical properties of nanofilled resin-based composites: the impact of dry and wet cyclic pre-loading on bi-axial flexure strength. *Dental Materials, 25*(2), 188-197.

Di Francescantonio, M., Pacheco, R. R., Aguiar, T. R., Boaro, L. C. C., Braga, R. R., Martins, A. L., & Giannini, M. (2016). Evaluation of composition and morphology of filler particles in low-shrinkage and conventional composite resins carried out by means of SEM and EDX. *Journal of Clinical Dentistry and Research, 13*(1), 49-58.

Feng, L., Suh, B. I., & Shortall, A. C. (2010). Formation of gaps at the filler–resin interface induced by polymerization contraction stress: Gaps at the interface. *Dental Materials, 26*(8), 719-729.

Ferracane, J. L. (2006). Hygroscopic and hydrolytic effects in dental polymer networks. *Dental Materials, 22*(3), 211-222.

Fujita, K., Ikemi, T., & Nishiyama, N. (2011). Effects of particle size of silica filler on polymerization conversion in a light-curing resin composite. *Dental Materials, 27*(11), 1079-1085.

Hamouda, I. M., & Shehata, S. H. (2011). Shear bond strength of ormocer-based restorative material using specific and nonspecific adhesive systems. *International Scholarly Research Notices, 2011*.

Imamura, S., Takahashi, H., Hayakawa, I., Loyaga-Rendon, P. G., & Minakuchi, S. (2008). Effect of filler type and polishing on the discoloration of composite resin artificial teeth. *Dental materials journal, 27*(6), 802-808.

Jones, J. R. (2013). Review of bioactive glass: from Hench to hybrids. *Acta biomaterialia, 9*(1), 4457-4486.

Khvostenko, D., Mitchell, J., Hilton, T., Ferracane, J., & Kruzic, J. (2013). Mechanical performance of novel bioactive glass containing dental restorative composites. *Dental Materials, 29*(11), 1139-1148.

KIM, K.-H., KIM, Y.-B., & OKUNO, O. (2000). Microfracture mechanisms of composite resins containing prepolymerized particle fillers. *Dental materials journal, 19*(1), 22-33.

Liu, F., Sun, B., Jiang, X., Aldeyab, S. S., Zhang, Q., & Zhu, M. (2014). Mechanical properties of dental resin/composite containing urchin-like hydroxyapatite. *Dental Materials, 30*(12), 1358-1368.

Liu, Y., Tan, Y., Lei, T., Xiang, Q., Han, Y., & Huang, B. (2009). Effect of porous glass–ceramic fillers on mechanical properties of light-cured dental resin composites. *Dental Materials, 25*(6), 709-715.

Lu, H., Lee, Y.-K., Oguri, M., & Powers, J. M. (2006). Properties of a dental resin composite with a spherical inorganic filler. *Operative Dentistry, 31*(6), 734-740.

Lutz, F., & Phillips, R. W. (1983). A classification and evaluation of composite resin systems. *Journal of Prosthetic Dentistry, 50*(4), 480-488.

Mitra, S. B., Wu, D., & Holmes, B. N. (2003). An application of nanotechnology in advanced dental materials. *The Journal of the American Dental Association, 134*(10), 1382-1390.

Moszner, N., & Salz, U. (2001). New developments of polymeric dental composites. *Progress in polymer science, 26*(4), 535-576.

Osiewicz, M. A., Werner, A., Pytko-Polonczyk, J., Roeters, F. J., & Kleverlaan, C. J. (2015). Contact-and contact-free wear between various resin composites. *Dental Materials, 31*(2), 134-140.

Phillips, R. W., & Anusavice, K. J. (2013). *Phillips' science of dental materials*: Elsevier/Saunders.

Randolph, L. D., Palin, W. M., Leloup, G., & Leprince, J. G. (2016). Filler characteristics of modern dental resin composites and their influence on physico-mechanical properties. *Dental Materials, 32*(12), 1586-1599.

Ruyter, I. E., & Øysæd, H. (1982). Conversion in different depths of ultraviolet and visible light activated composite materials. *Acta Odontologica Scandinavica, 40*(3), 179-192.

Santos, C., Luklinska, Z., Clarke, R., & Davy, K. (2001). Hydroxyapatite as a filler for dental composite materials: mechanical properties and in vitro bioactivity of composites. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 12*(7), 565-573.

Senawongse, P., & Pongprueksa, P. (2007). Surface roughness of nanofill and nanohybrid resin composites after polishing and brushing. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry, 19*(5), 265-273.

Shimokawa, C., Giannini, M., André, C., Sahadi, B., Faraoni, J., Palma-Dibb, R., . . . Price, R. (2019). In vitro evaluation of surface properties and wear resistance of conventional and bulk-fill resin-based composites after brushing with a dentifrice. *Operative Dentistry, 44*(6), 637-647.

Sideridou, I., Tserki, V., & Papanastasiou, G. (2002). Effect of chemical structure on degree of conversion in light-cured dimethacrylate-based dental resins. *Biomaterials, 23*(8), 1819-1829.

Sideridou, I., Tserki, V., & Papanastasiou, G. (2003). Study of water sorption, solubility and modulus of elasticity of light-cured dimethacrylate-based dental resins. *Biomaterials, 24*(4), 655-665.

Soderholm, K.-J., Mukherjee, R., & Longmate, J. (1996). Filler leachability of composites stored in distilled water or artificial saliva. *Journal of dental research, 75*(9), 1692-1699.

Soh, M. S., Yap, A. U., & Sellinger, A. (2007). Methacrylate and epoxy functionalized nanocomposites based on silsesquioxane cores for use in dental applications. *European polymer journal, 43*(2), 315-327.

Söderholm, K. J. M., Yang, M. C., & Garcea, I. (2000). Filler particle leachability of experimental dental composites. *European Journal of Oral Sciences, 108*(6), 555-560.

Sturz, C. R., Faber, F.-J., Scheer, M., Rothamel, D., & Neugebauer, J. (2015). Effects of various chair-side surface treatment methods on dental restorative materials with respect to contact angles and surface roughness. *Dental materials journal, 34*(6), 796-813.

Suzuki, H., Taira, M., Wakasa, K., & Yamaki, M. (1991). Refractive-index-adjustable fillers for visible-light-cured dental resin composites: preparation of tio 2-sio2 glass powder by the sol-gel process. *Journal of dental research, 70*(5), 883-888.

Suzuki, S., SUZUKI, S. H., & COX, C. F. (1996). Evaluating the antagonistic wear of restorative materials when placed against human enamel. *The Journal of the American Dental Association, 127*(1), 74-80.

Tagtekin, D. A., Yanikoglu, F. C., Bozkurt, F. O., Kologlu, B., & Sur, H. (2004). Selected characteristics of an Ormocer and a conventional hybrid resin composite. *Dental Materials, 20*(5), 487-497.

Thorat, S., Diaspro, A., & Salerno, M. (2013). Effect of alumina reinforcing fillers in BisGMA-based resin composites for dental applications. *Adv. Mater. Lett, 4*(1), 15.

Thorat, S., Patra, N., Ruffilli, R., Diaspro, A., & Salerno, M. (2012). Preparation and characterization of a BisGMA-resin dental restorative composites with glass, silica and titania fillers. *Dental materials journal, 31*(4), 635-644.

Thorat, S. B., Diaspro, A., & Salerno, M. (2014). In vitro investigation of coupling-agent-free dental restorative composite based on nano-porous alumina fillers. *Journal of dentistry, 42*(3), 279-286.

Toyooka, H., Taira, M., Wakasa, K., Yamaki, M., Fujita, M., & Wada, T. (1993). Radiopacity of 12 visible-light-cured dental composite resins. *J Oral Rehabil, 20*(6), 615-622.

Watts, D. (1987). Radiopacity vs. composition of some barium and strontium glass composites. *Journal of dentistry, 15*(1), 38-43.

Wei, Y., Jin, D., Wei, G., Yang, D., & Xu, J. (1998). Novel organic–inorganic chemical hybrid fillers for dental composite materials. *Journal of Applied Polymer Science, 70*(9), 1689-1699.

Wilson, N. H. (2007). Minimally invasive dentistry–the management of caries. *Germany: Ouintessence*, 72-77.

Wood, D. L., & Nassau, K. (1982). Refractive index of cubic zirconia stabilized with yttria. *Applied Optics, 21*(16), 2978-2981.

Xanthos, M. (2010). *Functional fillers for plastics*: John Wiley & Sons.

Yap, A., Tan, C., & Chung, S. (2004). Wear behavior of new composite restoratives. *Operative Dentistry, 29*(3), 269-274.

Yenubary, P. (2020). FILLERS IN DENTAL MATERIALS: A REVIEW. *International Journal of Scientific Research, 9*(1).

Yoshida, K., Taira, Y., & Atsuta, M. (2001). Properties of opaque resin composite containing coated and silanized titanium dioxide. *Journal of dental research, 80*(3), 864-868.

Yoshida, K., Tanagawa, M., & Atsuta, M. (2001). Effects of filler composition and surface treatment on the characteristics of opaque resin composites. *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials, 58*(5), 525-530.

Yukitani, W., Hasegawa, T., Itoh, K., Hisamitsu, H., & Wakumoto, S. (1997). Marginal adaptation of dental composites containing prepolymerized filler. *Operative Dentistry*, *22*(6), 242-248.

Zhang, H., & Zhang, M. (2010). Effect of surface treatment of hydroxyapatite whiskers on the mechanical properties of bis-GMA-based composites. *Biomedical Materials*, *5*(5), 054106.

Presentation ID / Sunum No= 359

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Geniş Odontojenik Keratokisti Olan Hastanın Hareketli Obturatör Destekli Marsupelizasyon Yöntemiyle Tedavisi: Olgu Sunumu

***İpek Necla GÜLDİKEN, *Zeynep ÇUKUROVA YILMAZ, **Yeşim ÖLÇER US, ***İpek ÇIKLAÇİFCİ**

**İstanbul Medipol Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş Çene Cerrahisi Ana bilim dalı, İstanbul*
***Bahçeşehir Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Ana bilim dalı, İstanbul*
****İstanbul Medipol Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Ana bilim dalı, İstanbul*

Özet

Odontojenik keratokist yüksek rekürrens gösteren, sıklıkla mandibulada tutulum yapan ve genellikle asemptomatik seyreden, beraberinde nadiren ağrı ve ekspansiyonun eşlik edebildiği odontojen kaynaklı gelişimsel bir kisttir. Tedavisi halen tartışma konusudur. Tedavi seçenekleri arasında enükleasyon, rezeksiyon ya da daha konservatif bir yöntem olan marsupyelizasyon yöntemi uygulanabilmektedir. 02.03.19 tarihinde kliniğimize başvuran 16 yaşındaki erkek hastanın radyolojik muayenesinde çekilen ortopantografik görüntüsünde (OPTG) sağ mandibulasında distal yönde ramus boyunca birinci büyük azı dişine uzanan radyolusent, belirgin sınırlı bir lezyonun varlığı görüldü. Alınan anamnezde hastanin 3 aydır sağ çenesinde ağrısı ve sağ dudak kenarında uyuşma hissi şikayetlerine sahip olduğu tespit edildi. Hastadan istenen dental volumetrik tomografide (DVT) kortikal kemik içinde yer alan leyzonun gömülü üçüncü molar diş ve inferior alveolar siniri içerdiği doğrulandı ve biyopsi işlemi yapılması kararlaştırıldı. 05.03.19 tarihinde lezyondan alınan insizyonel biyopsiye parakeratotik odontojen kerotokist (POK) tanısı konuldu. 28.03.19 tarihinde geleneksel protez tekniklerine göre defekt boşluğuna kadar uzanan hareketli obturator tasarlanarak marsupyelizasyon yöntemiyle kistin küçültülmesi aşamasına geçildi. Preoperatif dönemde alınan son OPTG ‘de lezyonun enükleasyon aşaması için yeterli derecede küçüldüğü konfirme edildikten sonra 02.12.19 tarihinde hasta opere edilerek tüm kistik lezyon eksize edildi. Postoperatif iyileşme döneminin sonunda lezyonun radyolojik olarak tamamen ortadan kalktığı ve hastanın uyuşukluk şikayetinin de tamamen iyileştiği gözlemlendi. Operasyondan 8 ay sonra alınan kontrol radyografisinde ve klinik muayenede tüm bulgular normaldi. Marsupyalizasyon, özellikle geniş boyuttaki odontojenik kerotokistlerin tedavisinde invaziv cerrahi işlemlere kıyasla konservatif ve hızlı çözüm sağlayabilmesi gibi avantajlarıyla tercih edilebilecek başarılı bir tedavi yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: Odontojenik keratokist, Marsupializasyon, Protetik obturator

Giriş

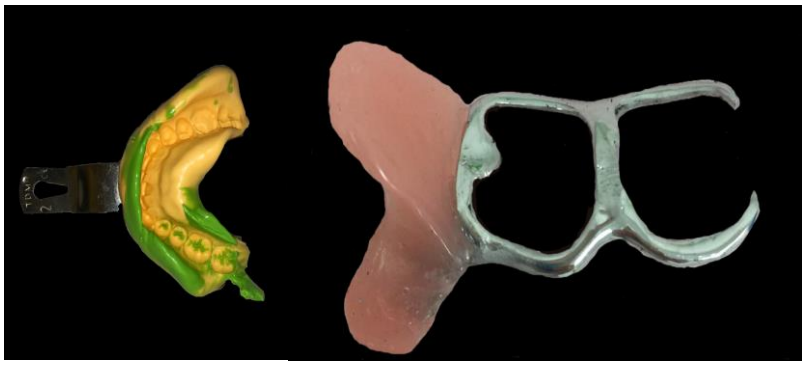
Odontojenik keratokist tedavi yöntemi seçimi kistin boyutuna, vital dokulara komşuluğuna, kist duvarındaki kemik yoğunluğuna ve hastanın yaşına bağlı olarak değişebilir. Kistin kolaylıkla kemikten ayrılabildiği küçük kist boyutlarında enükleasyon tedavisi tercih edilebilirken geniş odontojenik kistlerin tedavisinde daha konservatif bir tedavi yöntem olan marsupializasyon tedavisi tercih edilerek geniş kist içindeki basınç rahatlatılır. (1) Marsupializasyon tedavisinde anatomik yapıların izin verdiği büyüklükte kist duvarında bir pencere açılıp kist epiteli oral mukozaya dikilmektedir. Kist boşluğu ağız boşluğunun devamı haline gelir ve zaman içinde alttan prolifere olan doku küçültülmekte ve kist boşluğu ağız epiteli karakteri kazanmaktadır.(2,3) Bu açıklık bir protetik obturator yardımıyla korunur. Bu çalışmada geniş odontojenik keratokisti olan yetişkin hastanın hareketli obturatör destekli marsupelizasyon yöntemiyle tedavi edilen bir olgu bildirdik.

Olgu Sunumu

16 yaşında erkek hasta 3 aydır sağ çenesinde ağrı ve sağ dudak kenarında uyuşma hissi şikayetleriyle kliniğimize başvurdu. Hastadan alınan ortopantografik görüntüsünde (OPTG) hastanın sağ mandibulasında distal yönde ramus boyunca birinci büyük azı dişine uzanan radyolusent, belirgin sınırlı bir lezyonun varlığı görüldü (Resim 1). Hastadan istenen dental volumetrik tomografide (DVT) kortikal kemik içinde yer alan leyzonun gömülü üçüncü molar diş ve inferior alveolar siniri içerdiği doğrulandı ve biyopsi işlemi yapılması kararlaştırıldı. Lezyondan alınan insizyonel biyopsiye parakeratotik odontojen kerotokist (POK) tanısı konuldu. Kistin geniş alan kaplaması ve vital dokuları içermesi sebebiyle konservatif tedavi seçeneği marsupelizasyon yöntemi ile tedaviye karar verildi. Açıklığın kapanmaması için bölgeye geleneksel protez tekniklerine göre defekt boşluğuna kadar uzanan hareketli obturator tasarlanarak marsupyelizasyon yöntemiyle kistin küçültülmesi aşamasına geçildi (Resim 2). Kist duvarında cerrahi olarak pencere açıldıktan sonra çene ölçüsü alınıp birinci ve ikinci molarlardan (Resim 3) tırnak ve kroşe yardımıyla retansiyon sağlanan ve kist kavitesine uzanan hareketli protetik obturator tasarlandı. Hasta hareketli protetik obturatorun kullanımı ve temiziliği konusunda bilgilendirildi ve sadece obturatoru temizleme esnasında çıkarması gerektiği bilgisi verildi. Obturator sayesinde kistin ağız boşluğuna olan açıklığının korunması sağlandı. Preoperatif dönemde alınan son OPTG ‘de lezyonun enükleasyon aşaması için yeterli derecede küçüldüğü konfirme edildikten sonra hasta opere edilerek tüm kistik lezyon gömülü 3. Molar diş ile birlikte eksize edildi. Postoperatif iyileşme döneminin sonunda lezyonun radyolojik olarak tamamen ortadan kalktığı ve hastanın uyuşukluk şikayetinin de tamamen iyileştiği gözlemlendi. Operasyondan 8 ay sonra alınan kontrol radyografisinde ve klinik muayenede tüm bulguların normal olduğu görüldü(Resim 4).

Resim 1 (02.03.2019)

Resim 2 (26.06.2019)



Resim 3

Resim 4 (17.08.2020)

Sonuç

Odontojenik keratokistlerin tedavi seçenekleri tartışma konusudur. Tedavi yöntemini seçerken kistin boyutu, vital doku komşuluğu ve hastanın yaşı açısından değerlendirilmesi gerekir. Marsupyalizasyonun dezavantajları arasında hasta kooperasyonunu gerektirmesi ve uzun süreli bir tedavi olması sayılabilir. Hastanın postoperatif bakımda kist açıklığının korunması ve bölgenin temizliği konusunda yönlendirmelere uyması gerekir. Bununla birlikte marsupyalizasyon, özellikle geniş boyuttaki odontojenik kerotokistlerin tedavisinde invaziv cerrahi işlemlere kıyasla konservatif ve hızlı çözüm sağlayabilmesi gibi avantajlarıyla tercih edilebilecek başarılı bir tedavi yöntemidir.

Referanslar

1) DELİLBASI C, YUZBASIOGLU E, AYDIN K; Complete Healing of Radicular Cysts only by Marsupialization. J Clin Case Rep 2012; Published 2012 july. DOI: 10.4172/2165-7920.1000199

2) KOPARAL M, TÜRKER ALAN H, TOPRAK GÜNDÜZ D, GÜLSÜN B, ERDOĞDU İ, l İÇEN V, GÜNEŞ R; Geniş Mandibuler Kistlerin Konservatif Tedavisi: İki Olgu Sunumu. Turkiye Klinikleri J Dental Sci Cases 2015;1(4)

3) Briki S, Elleuch W, Karray F, Abdelmoula M, Tanoubi I. Cysts and tumors of the jaws treated by marsupialization: A description of 4 clinical cases. *J Clin Exp Dent*. 2019;11(6):e565-e569. Published 2019 Jun 1. doi:10.4317/jced.55563

4) Pogrel MA, Jordan RC. Marsupialization as a definitive treatment for the odontogenic keratocyst. J Oral Maxillofac Surg. 2004 Jun;62(6):651-5; discussion 655-6. doi: 10.1016/j.joms.2003.08.029. Erratum in: J Oral Maxillofac Surg. 2007 Feb;65(2):362-3. PMID: 15170272.

5) Tabrizi R, Özkan BT, Dehgani A, Langner NJ. Marsupialization as a treatment option for the odontogenic keratocyst. J Craniofac Surg. 2012 Sep;23(5):e459-61. doi: 10.1097/SCS.0b013e31825b3308. PMID: 22976707.

6)Ghandour L, Bahmad HF, Bou-Assi S. Conservative Treatment of Dentigerous Cyst by Marsupialization in a Young Female Patient: A Case Report and Review of the Literature. Case Rep Dent. 2018 Jun 28;2018:7621363. doi: 10.1155/2018/7621363. PMID: 30050700; PMCID: PMC6046173.

Presentation ID / Sunum No= 393

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Diş Hekimliği Öğrencilerinde Vücut Kitle İndeksi ile Diş Çürüğü İlişkisinin Değerlendirilmesi

Samican ÜNAL[1], , Elif Pınar BAKIR[2], Şeyhmus Bakır[3], Ezgi SONKAYA[4], Mustafa Orkun ERTUĞRUL[5]

[1] Diş Hekimi, Dicle Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, samican1507@hotmail.com.

[2] Dr. Öğr. Üyesi, Dicle Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, seyhmusbakir@gmail.com.

[3] Dr. Öğr. Üyesi, Dicle Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, elifpinarbakir@gmail.com

[4] Arş. Gör., Çukurova Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, sonkayaezgi@yahoo.com

[5] Diş hekimi, Dicle Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı,orkunertugrul@yandex.com

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, diş hekimliği fakültesi öğrencilerinde vücut kitle indeksi ile diş çürükleri arasındaki ilişkiyi DMFT indeksi kullanarak değerlendirmektir.

Materyal-Metod: Çalışmaya katılmayı kabul eden, rastgele seçilen 229 kadın ve 121 erkek olmak üzere toplam 350 diş hekimliği fakültesi öğrencisi çalışmaya dahil edildi. Yapılacak ölçümler konusunda öğrenciler bilgilendirilerek yazılı onamları alındı. Öğrencilerin radyografik ve klinik muayeneleri iki farklı ve birbirinden habersiz uzman araştırmacılar tarafından yapıldı. Çürük, eksik ve dolgulu diş sayıları kaydedilerek, DMFT indeksleri oluşturuldu. Öğrencilerin boy ve kiloları muayene sırasında dijital tartı ve boy cetveli ile ölçülerek VKİ hesaplandı. DSÖ sınıflamasına göre zayıf, normal, kilolu ve obez olarak gruplara ayrıldı. İstatistiksel analiz için One Way ANOVA Testi ve Ki Kare testinden yararlanıldı.

Sonuçlar: Çalışmamız sonunda kadınların erkeklerden daha düşük vücut kitle indeksine sahip olduğu görülmesine rağmen, yaş ve cinsiyetin istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunamamıştır ($p>0,05$). Bununla birlikte kilo artışı ile DMFT değeri arasında pozitif bir korelasyon bulunsa da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Anahtar Kelimeler: Obezite, Çürük, DMFT, Vücut Kitle İndeksi

Giriş

Sanayi devrimi sonrası yaşam koşullarının iyileşmesi, hareketsiz bir yaşam tarzına doğru eğilimin artması dünya genelinde gözlenen bir durumdur. Bununla birlikte beslenme alışkanlıklarının değişmesi ile rafine ve işlenmiş gıdaların tüketiminin artması; obezite, kalp- damar hastalıkları, diyabet, diş çürükleri gibi kronik hastalıklardan enfeksiyonlara kadar pek çok hastalığa neden olmaktadır.

Obezite, bireye kattığı görsel dezavantajın yanı sıra ruh ve beden sağlığını da olumsuz etkilemekte, önlem alınmazsa öldürücü bir hastalığa evrilebilmektedir. Obezite pek çok hastalığın başlatıcı faktörü olarak kabul edilmektedir. Obeziteye neden olan faktörlerin aynı zamanda diş çürüklerinin etken faktörü olması, bu hastalıklar arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Diş çürüklerinin toplumda görülme sıklığı; karbonhidrat ağırlıklı beslenme, ağız hijyeni, sosyoekonomik durum, tükürük yapısı, genetik faktörler gibi birçok unsurdan etkilenebilmektedir. Obeziteyi belirlemek ve derecesini saptamak için VKİ (Vücut kitle

indeksi) kullanılmaktadır. VKİ, vücut ağırlığının (kg), boyun (m) karesine bölünmesi ile hesaplanan bir indekstir (1,2,3).

DMFT indeksi, diş çürüklerinin prevelansını tespit etmek için kullanılır. İndeks hesaplanırken D bileşeni tedavi edilmemiş çürüğü, M çürüğe bağlı olarak kaybedilmiş dişleri, T dişi, F ise dolgulu dişleri ifade eder. Böylece kaç dişte çürük lezyonunun olduğu, kaç dişin çekilmiş olduğu ve kaç dişte dolgu ya da kron olduğu hesaplanır. Eğer bir dişte hem çürük lezyonu hem de dolgu varsa o dişte sadece D komponenti sayılır (3). Bu çalışmanın amacı; diş çürüğü ve VKİ değeri arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır. Bu çalışmanın amacı, diş hekimliği fakültesi öğrencilerinde vücut kitle indeksi ile diş çürükleri arasındaki ilişkiyi DMFT endeksi kullanarak değerlendirmektir (2,3).

Materyal- Metod

Çalışmaya katılmayı kabul eden, rastgele seçilen 229 kadın ve 121 erkek olmak üzere toplam 350 diş hekimliği fakültesi öğrencisi çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcıların araştırmaya katılmaya istekli olmalarına özen gösterilmiş, katılımcılar araştırmanın amacı hakkında bilgilendirilmiştir. Gönüllülük ilkesine özen gösterilerek katılımcıların onayları alınmıştır. Ayrıca katılımcılara verdikleri bilgilerin gizli tutulacağının güvencesi verilmiştir.

Bireyler iki farklı ve birbirinden habersiz uzman araştırmacı tarafından muayene edilerek klinik ve radyolojik değerlendirme yapılmıştır. DMFT indeksi, matematiksel olarak çürük prevalansını yansıtır. DMFT hesaplamasında 3. molar dişler hesaplamaya dahil edilmemiş, değerlendirme 28 diş üzerinden yapılmıştır.

Öğrencilerin boy ve kiloları klinik ve radyolojik oral muayene sonrasında dijital tartı ve boy cetveli ile ölçülerek kaydedilmiştir. VKİ, vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünmesiyle hesaplanmış, VKİ değerlerine göre bireyler zayıf, normal, kilolu ve obez olacak şekilde sınıflandırılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSO) 2004 verilerine göre; VKİ değeri <18,50'den küçük olanlar zayıf, VKİ değeri 18,50-24,99 arasında olanlar normal, 25,00 ve 29,99 arasında olanlar kilolu, 30 ve üzeri olanlar ise obez olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel analiz için One Way ANOVA Testi ve Ki Kare testinden yararlanılmıştır.

Bulgular

Çalışmamız sonucunda kadınların erkeklerden daha düşük vücut kitle indeksine sahip olduğu görülmesine rağmen, yaş ve cinsiyetin istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunamamıştır ($p>0,05$). Bununla birlikte kilo artışı ile DMFT değeri arasında pozitif bir korelasyon bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmamıştır ($p>0,05$).*(Tablo1-2)*

Tartışma

Obezite ve diş çürüğü arasında bir ilişki olduğu toplumda kabul gören bir düşüncedir. ''Kilo varsa çürük de vardır'' ön kabulü bazen hekimin yaklaşımını etkileyebilmektedir. Konuyla ilişkili yapılan pek çok çalışmada birbirinden farklı sonuçlar ortaya çıkmış, bazı araştırmacılar obezite/diş çürüğü arsında doğru orantı saptarken bazı araştırmacılar ters orantı saptamış, bazı araştırmacılar ise hiç ilişki olmadığını ileri sürmüşlerdir. Bu durum konuyla ilgili daha fazla araştırma yapma ihtiyacını ortaya koymaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda genel olarak vücut kitle indeksi ile diş çürüğü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamasa da, veriler bazı parametrelerin diğerlerine göre azalıp artabildiğini göstermektedir (1,2,3).

Paisi ve arkadaşlarının yaptıkları bir derlemede, 18 yaşından küçük bireylerde VKİ ve diş çürüğü arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların sistematik analiz sonuçlarını değerlendirilmiş, VKİ ve diş çürüğü arasında üç temel ilişki türü tespit edilmiştir. 26 çalışmada pozitif bir ilişki belirlenirken, 19 tanesinde negatif ilişki görülmüş, 43 çalışmada ise değişkenler arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Sonuç olarak; VKİ ile diş çürüğü arasında ilişki olduğuna dair kanıtlar tutarsız kabul edilmiştir (8). Araştırma bulgularının çeşitlilik göstermesi; diş çürüğünün multifaktöriyel ve enfeksiyöz bir hastalık olmasına bağlanmıştır. Bireyin

ağız hijyeni, konak cevabı, plak florası veya karbonhidrat alım sıklığı gibi çeşitli faktörler bu çeşitliliği sağlamaktadır.

Alshehri ve arkadaşları ise, vücut kitle indeksi ve diş çürüğü arasında karmaşık bir ilişki olduğu fikrini savunmuş, bununla birlikte daha net bulgulara ulaşmak amacıyla daha fazla çalışma yapılması gerektiği kanaatine varmıştır (9).

Willershausen ve arkadaşları, 6-10 yaşları arasındaki 2071 ilkokul öğrencisinde çürük prevalansı ile VKİ arasında ilişki varlığını inceleyen farklı bir çalışmada, çürük sıklığı ile VKİ arasında önemli bir ilişki saptamış, fakat cinsiyete göre farklılık belirleyememiştir (5).

Cheng, ilk ve ortaokul öğrencilerinde (toplam 1.196.004 kişi) mevcut diş çürüğü durumu ve vücut kitle indeksiyle ilişkisini değerlendirdiği geniş kapsamlı bir araştırmada, çürük insidansının VKİ ile ters orantılı olduğunu belirlemiştir. Diş çürüğü yaygınlığının cinsiyet, okul türü, bölgesel faktörler ve VKİ ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (11).

Sadeghi ve arkadaşları, 12-15 yaşları arasındaki 747 öğrencinin vki ve dmft verilerini değerlendirdikleri çalışmalarında VKİ/DMFT ilişkisinde yaş parametresine göre anlamlı bir fark olmadığını bildirmiş, bununla birlikte, erkeklerde çürük insidansının kadınlardan daha yüksek olduğunu ifade etmişlerdir. DMFT puanları ile VKİ-yaş değerleri arasında ilişki olmadığını vurgulamıştır (1).

Tramini ve arkadaşları, 835 okul çağı çocuğunda vücut kitle indeksi ve DMFT indeksinin dağılımını değerlendirdikleri çalışmalarında, DMFT ile şeker tüketimi arasında önemli bir ilişki bildirseler bile VKİ ile DMTF arasında bir ilişki bulamamıştır (3).

Bizim araştırmamızda ise, kadınlar erkeklerden daha düşük vücut kitle indeksine sahip olmasına rağmen, yaş ve cinsiyetin diş çürüğü ile ilişkisinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye rastlanmamıştır. VKİ artışı ile DMFT değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif bir korelasyon görülmüştür.

Pereira ve arkadaşları da, DMFT ile vücut kitle indeksi arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri farklı bir çalışmada, DMFT ile VKİ arasında pozitif bir korelasyon olduğunu belirlemiştir (14).

Shivakumar ve arkadaşları, vücut kitle indeksi ve diş çürüğü arasındaki ilişkiyi saptamak üzere 2005-2016 yılları arasında yayınlanan literatürleri analiz ettikleri bir derlemede, VKİ ile diş çürüğü arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığını bildirmiştir (7).

Sadeghi ve arkadaşları ise, 6-11 yaş aralığında 633 çocuğun VKİ ve DFT/dft indekslerini değerlendirdikleri diğer bir çalışmada, yaş parametresine göre VKİ ile DFT/dft indeksleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığını göstermiş, bununla birlikte VKİ ile hiç çürük olmaması durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunduğunu ($p = 0.0001$) bildirmiştir (2).

Gerdin ve arkadaşları, 2303 çocukta sosyo-ekonomik durum ile VKİ'nin diş çürüğüyle ilişkisini incelemiş, obez olmayanların daha az diş çürüğüne sahip olduğunu tespit etmiştir (4).

Subramaniam ve arkadaşları, 6-15 yaşları arasındaki 2033 çocuk üzerinde yaptıkları araştırmada, aşırı kilolu çocuklarda daha yüksek ortalama DMFT puanı tespit etmiştir. Üst yaş grubunda daha çok daimi dişlerde çürük görülürken, alt yaş gruplarında ise VİK değerinin düşük olduğu belirlenmiş, daimi dişlere oranla süt dişlerinde daha çok çürüğe rastlanmıştır. Bu durumun yaşa ve fast-food tüketimine bağlı olabileceği, bulguların bireylerin içinde bulundukları dişlenme dönemine göre değiştiğini vurgulamışlardır (6).

Karki ve arkadaşları, Nepalli 1135 öğrenci üzerinde tedavi edilmemiş diş çürüklerinin şiddetini ve bunun vücut kitle indeksi (VKİ) ile ilişkisini üç farklı yaş grubunda (5-6, 12 ve 15 yaş) incelemiş, hem zayıf hem de fazla kilolu/obez çocukların diş çürüğüyle ilgili ortak risk faktörlerine sahip olduğunu bildirmiştir (10).

Nkambule ve arkadaşları, diş çürüğü prevalansının vücut kitle indeksi, sosyo-ekonomik durum ve diyetle ilişkilisini değerlendirdikleri bir çalışmada, diş çürüğü görülme sıklığının bu faktörlerle önemli bir ilişkisine rastlayamamıştır (12).

Sundell ve arkadaşları, dudak-damak yarığı olan ve olmayan çocuklarda diş çürüğü sıklığının VKİ ile ilişkisini araştırmış, ancak herhangi bir ilişki tespit edememiştir (13).

Goodson ve arkadaşları ise yaptıkları bir çalışmada, obezite ile diş çürüğü arasında ters orantı belirlemiş, ancak bu sonuç obezite-şeker tüketimi ve obezite-diş çürümesi ilişkisi varsayımlarıyla çelişmiştir (15).

Bununla birlikte, son yıllarda yapılan araştırma sonuçlarına göre; şeker tüketiminin diş çürümesinde oldukça önemli bir rolünün olduğu kabul edilmektedir. Ayrıcai şekerin obezite üzerinde de yardımcı faktör olduğu varsayılmaktadır.

Tablo 1. Öğrencilerin kişisel özelliklerine göre Vücut Kitle İndeksi değerlerini içeren analiz tablosu

		VKİ<18,5 (Zayıf)	18,5<VKİ<24,99 (Normal)	25<VKİ<29,99 (Kilolu)	30<VKİ (Obez)	Total
Cinsiyet	**Kadın**	31 (%13,5)	178 (%77,7)	13 (%5,6)	7 (%3,0)	229 (%100,0)
	Erkek	10 (%8,2)	63 (%52,0)	30 (%24,7)	18 (%14,8)	121 (%100,0)
Yaş	**20 yaş**	5 (%10,6)	33 (%70,2)	7 (%14,9)	2 (%4,3)	47 (%100,0)
	21 yaş	8 (%6,4)	102 (%81,6)	10 (%8,0)	5 (%4,0)	125 (%100,0)
	22 yaş	10 (%10,9)	66 (%72,5)	8 (%8,7)	7 (%7,6)	91 (%100,0)
	23 yaş	8 (%18,6)	18 (%41,8)	12 (%27,9)	5 (%11,6)	43 (%100,0)
	24 yaş	9 (%26,4)	16 (%47,0)	5 (%14,7)	4 (%11,7)	34 (%100,0)
	25 yaş	1 (%10,0)	6 (%60,0)	1 (%10,0)	2 (%20,0)	10 (%100,0)
Total		41 (%11,7)	241 (%68,8)	43 (%12,2)	25 (%7,14)	350 (%100,0)

Tablo 2. Öğrencilerin Vücut Kitle İndeksi değerlerine göre DMFT ortalama değerlerini içeren analiz tablosu

	DMFT (Mean ± SD)	**DT (Mean ± SD)**	**MT (Mean ± SD)**	**FT (Mean ± SD)**
Zayıf	12.7 ± 3.4	8.1 ± 3.8	1.1 ± 1.3	3.5 ± 3.9
Normal	11.8 ± 4.2	7.6 ± 3.2	1.2 ± 1.5	3.0 ± 2.7
Kilolu	13.8 ± 3.2	8.6 ± 3.7	1.4 ± 1.6	3.8 ± 4.1
Obez	14.1 ± 3.7	8.8 ± 3.9	1.3 ± 1.4	4.0 ± 4.6
p	.134	.087	.106	.186

power = 0.8452844

Sonuç

Çalışmamızda VKİ ile DMFT değeri arasında pozitif bir korelasyon bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmaması, yaş ve cinsiyetin vücut kitle indeksiyle anlamlı bir ilişkiye sahip olmadığının tespiti diğer literatür sonuçlarını desteklemektedir. Bu konuda daha fazla çalışmaya gerek olduğu kanaatindeyiz.

Kaynakça

1. Sadeghi, M., Lynch, C. D., & Arsalan, A. Is there a correlation between dental caries and body mass index-for-age among adolescents in Iran? *Community dental health*, 2011;*28*(2), 174.
2. Sadeghi, M., & Alizadeh, F. . Association between dental caries and body mass index-for-age among 6-11-year-old children in Isfahan in 2007. *Journal of dental research, dental clinics, dental prospects*, *1*(3), 119.
3. Tramini, P., Molinari, N., Tentscher, M., Demattei, C., & Schulte, A. G. (2009). Association between caries experience and body mass index in 12-year-old French children. *Caries Research*, 2007;*43*(6), 468-473.
4. Paisi M, Kay E, Bennett C, Kaimi I, Witton R, Nelder R, Lapthorne D. Body mass index and dental caries in young people: a systematic review. BMC Pediatr. 2019;19(1):122.
5. Alshehri YFA, Park JS, Kruger E, Tennant M. Association between body mass index and dental caries in the Kingdom of Saudi Arabia: Systematic review. Saudi Dent J. 2020;32(4):171-180.
6. Willershausen, B., Moschos, D., Azrak, B., & Blettner, M. (2007). Correlation between oral health and body mass index (BMI) in 2071 primary school pupils. *European journal of medical research*, *12*(7), 295.
7. Cheng YH, Liao Y, Chen DY, Wang Y, Wu Y. Prevalence of dental caries and its association with body mass index among school-age children in Shenzhen, China. BMC Oral Health. 2019;19(1):270.
8. Pereira ALP, Frias AC, Hasegawa CCT, Ramos DVR, Rocha AL, Bonfim D. Assessment Between Dental Caries Index and Body Mass Index among Adults. Oral Health Prev Dent. 2018;16(6):563-569.
9. Shivakumar S, Srivastava A, Shivakumar GC. Body Mass Index and Dental Caries: A Systematic Review. Int J Clin Pediatr Dent 2018;11(3):228-232.
10. Gerdin, E. W., Angbratt, M., Aronsson, K., Eriksson, E., & Johansson, I.. Dental caries and body mass index by socio-economic status in Swedish children. *Community dentistry and oral epidemiology*, 2008;*36*(5), 459-465.
11. Subramaniam, P., & Singh, D. Association of age specific body mass index, dental caries and socioeconomic status of children and adolescents. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 2011;*36*(2), 175-179.
12. Karki S, Päkkilä J, Ryhänen T, Laitala ML, Humagain M, Ojaniemi M, Anttonen V. Body mass index and dental caries experience in Nepalese schoolchildren. Community Dent Oral Epidemiol. 2019;47(4):346-357.
13. Nkambule NR, Madiba TK, Bhayat A. Dental Caries, Body Mass Index, and Diet among Learners at Selected Primary Schools in Pretoria, Gauteng Province, South Africa. J Contemp Dent Pract. 2019;20(11):1241-1248.
14. Sundell AL, Nilsson AK, Marcusson A, Törnhage CJ. Body Mass Index and Association With Caries in School-Aged Children With Orofacial Cleft: A Case-Control Study. Cleft Palate Craniofac J. 2020;57(2):169-176
15. Goodson JM, Tavares M, Wang X, Niederman R, Cugini M, et al. Obesity and Dental Decay: Inference on the Role of Dietary Sugar. PLoS ONE.2013;8(10): e74461.

Presentation ID / Sunum No= 310

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Uludere Otlu Gömme Peynirinin Kimyasal ve Mikrobiyolojik Özellikleri

***Semra GÜRBÜZ[1], Aslı ÇELIKEL GÜNGÖR[1]**
[1]Mardin Artuklu Üniversitesi, Turizm Fakültesi, Gastronomi ve Mutfak Sanatları Bölümü, Mardin, Türkiye

Öz

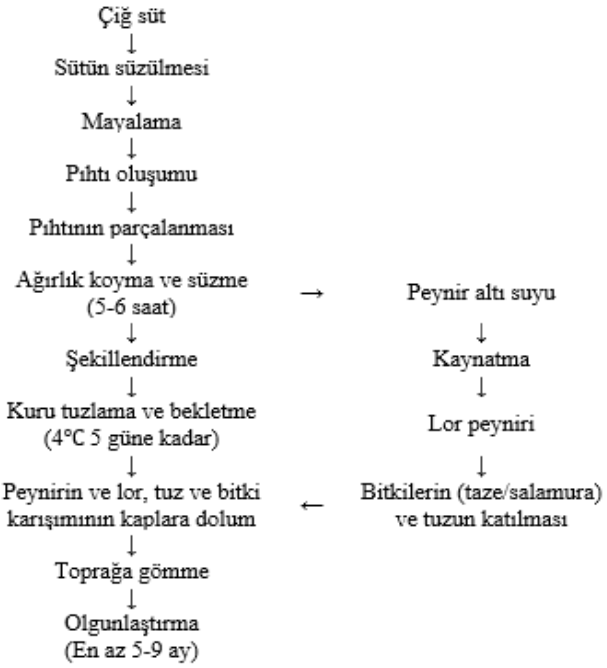
Bu çalışmada, Uludere Otlu Gömme Peynirinin kimyasal ve mikrobiyolojik özellikleri incelenmiştir. Çalışmada Şırnak ilinin Uludere ilçesinden toplanan 11 adet otlu gömme peynir örneği test materyali olarak kullanılmıştır. Yapılan kimyasal analizlerde peynirlerin ortalama pH, asitlik, kurumadde, yağ, protein, kül ve tuz değerlerinin sırası ile 4.67±0.1.32, % 1.49±0.11, % 49.78±3.13, % 23.73±3.34, % 18.05±1.82, % 7.43±0.59, % 6.46±0.52 olduğu tespit edilmiştir. Mikrobiyolojik incelemede ortalama toplam aerob mezofilik bakteri, laktik asit bakterileri, stafilokok-mikrokoklar, koliformlar, maya ve küf sayısının sırasıyla (log kob g^{-1}) 6.31±1.28, 2.56±1.49, 3.31±1.27, 3.75±0.41, 3.63±0.73 olduğu saptanmıştır. İncelenen örneklerin Türk Gıda Kodeksi Peynir Tebliği'ne göre tam yağlı, yarı yumuşak ve olgunlaştırılmış peynir sınıfına girdiği belirlenmiştir. Örneklerin hiçbirinde koagülaz pozitif *Staphylococcus aureus* tespit edilmemiştir. Uludere Otlu Gömme Peynirinin bu çalışmada incelenmeyen diğer özellikleri ile peynir yapımında kullanılan bitkilerin biyolojik etkinliklerinin ileride yapılacak çalışmalarda incelenmesi peynirin diğer özelliklerinin belirlemesi, otlu peynir yapımının standardize edilmesi, kullanılan bitkilerin teknolojik olarak kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi açısından önemli görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Otlu gömme peynir, mikrobiyolojik özellikler, kimyasal özellikler, Uludere

Giriş

Sümer ve Mısır gibi en eski uygarlıklardan başlayarak üretilen peynirin başlıca çeşitleri fabrikalarda gelişmiş teknolojik yöntemlerle üretilirken hala çok sayıda peynir çeşidi geleneksel yöntemlerle evlerde ya da küçük işletmelerde üretilmektedir (Fox, Guinee, Cogan ve McSweeney, 2017). Yapılan bir çalışmada; Anadolu'da 130'un üzerinde peynir çeşidi bulunduğunun belirlendiği bildirilmektedir (Kamber, 2015). Peynir çeşitleri geleneksel alışkanlıklar, çevresel koşullar, sütün elde edildiği hayvan türü ve uygulanan üretim metoduna göre farklılıklar göstermektedir (Vural, Narin, Erkan, ve Soylak, 2008). Otlu peynir; Van, Ağrı, Bitlis, Diyarbakır, Siirt ve Şırnak gibi Doğu ve Güneydoğu Anadolu illerinde peynire bu bölgelerde yetişen bitkilerinde katılması ile üretilen, üretim yöntemlerinde kısmen farklılık bulunan bir peynir çeşididir (Tunçtürk ve Tunçtürk, 2020; Vural vd., 2008).

Uludere Otlu Gömme Peyniri Şırnak ilinin Uludere ilçesindeki küçük aile işletmelerinde çiğ keçi ve/veya koyun sütü kullanılarak üretilmektedir. Peynirin yapımında ticari peynir mayası kullanılmakta, süzülerek kalıplar haline getirilen peynir en fazla bir haftaya kadar soğuk ortamda kuru tuzlanmış olarak bekletilmektedir. Peynir üretiminde ortaya çıkan peynir altı suyundan elde edilen lor, tuz ve *Anthriscus cerefolium, Allium cepa* gibi bitkilerle karıştırılmaktadır. Peynir kalıpları yoğurda daldırılıp çıkarıldıktan sonra toprak kaplar veya plastik bidonlara, bir sıra peynir, peynirler arasındaki boşluklar ve peynirin yüzeyine ise bir sıra lor, tuz ve bitkilerden oluşan karışım eklenerek doldurulmakta ve kabın ağzı sıkıca kapatılmaktadır. Peynirin doldurulduğu kabın kapağın bulunduğu kısım aşağıya gelecek şekilde, güneş almayan bir alanda toprağın 30-35 cm altına gömülerek en az 5 ay kadar olgunlaştırıldıktan sonra tüketilmektedir (Şekil 1).



Şekil 1. Uludere Otlu Gömme Peynirinin üretim şeması

Otlu peynirlerin özellikleri konusunda çok sayıda çalışma (Ekici, Okut, Isleyici, Sancak ve Tuncay, 2019; İşleyici ve Akyüz, 2009; Koyuncu ve Tunçtürk, 2020; Tarakcı, Sagun, Sancak ve Durmaz, 2004; Vural vd., 2008) bulunmakla birlikte, yerel olarak yoğun bir şekilde üretilen Uludere Otlu Gömme Peynirinin özelliklerini belirlemeye yönelik bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Günümüzde tüketici tercihleri sağlıklı gıda yanında farklı lezzetler arayışı yönünde gelişmektedir. Geleneksel değerlerimizin sürdürülebilirliği ve peynirin teknolojik olarak da kullanımının değerlendirilmesine katkı sağlamak için yapılan bu çalışmada, Uludere Otlu Gömme Peynirinin kimyasal ve mikrobiyolojik özellikleri incelenmiştir.

Materyal ve Metot

Çalışmada 2020 yılı Ağustos ayında Şırnak ilinin Uludere ilçesinde otlu gömme peynir üretim yapan ailelerden toplanan yaklaşık 5-6 ay olgunlaştırılmış 11 adet otlu gömme peynir örneği test materyali olarak kullanılmıştır. Steril cam kavanozlara aseptik şartlarda 250-300 g civarında alınan otlu gömme peynir örnekleri soğuk konteyner içerisinde laboratuvara getirilerek, analizleri yapılıncaya kadar buzdolabında muhafaza edilmiştir.

Kimyasal analizler:

Örneklerin pH değeri pH metre (Mettler Toledo - evenCompact pH meter S210), % laktik asit cinsinden titrasyon asitliği ve tuz değerleri titrasyon yöntemi (Tekinşen, 1997), kül miktarı (AOAC, 1984)'e göre, kurumadde oranı Gravimetrik yöntem, yağ oranı Gerber yöntemi, yağsız kurumadde oranı toplam kurumadde değerinden yağ değerinin çıkarılması ile ve protein oranı Kjeldahl yöntemi kullanılarak saptanmıştır (Metin, 2010). Analizler iki tekerrürlü yapılarak ortalamaları alınmıştır.

Mikrobiyolojik analizler:

Mikrobiyolojik analizler için steril plastik poşetlere konulan 10 g peynir örneği üzerine 90 ml %0.1'lik peptonlu su ilave edilerek, karışım parçalayıcıda homojen hale getirilmiştir. Hazırlanan örneklerin 10^{-7}'e kadar seri desimal dilüsyonları yapılarak. çift seri şeklinde hazırlanan besi yerlerine yayma veya dökme plak yöntemi ile ekimleri yapılmıştır. Örnekler toplam aerob mezofilik bakteri (TAMB) sayımı için Plate Count Agar (Oxoid CM 325), laktik asit bakteri sayımı için Man Rogosa Sharp Agar (MRS, Merk 110660), koliform grubu mikroorganizmaların sayımı için Violet Red Bile Agar (Oxoid CMO 485), Staphylococus-

Micrococcus sayımı için Mannitol Salt Agar (MSA-LAB, UK), kaogulaz pozitif *Staphylococcus aureus* için Baird-Parker Agar (BPA, Oxoid CM 275), maya-küf sayımı için Potato Dextrose Agar (PDA Difco B 13) besi yerleri kullanılarak bakteriyolojik kültür yöntemiyle test edilmiştir (Halkman, 2005; Harrigan, 1998; TSE, 2006; TSE, 2010; TSE, 2012; TSE, 2014).

Bulgular ve Tartışma

Çalışmamızda incelenen Uludere Otlu Gömme Peynirinin kimyasal özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Uludere Otlu Gömme Peynirinin kimyasal özellikleri

	En Düşük	**En Yüksek**	**Ortalama ±Std. Sapma**
pH	4.53	4.96	4.67±0.13
Asitlik (%LA)	1.63	1.20	1.49±0.11
Kurumadde (%)	44.14	55.47	49.78±3.13
Yağ (%)	17.00	27.00	23.73±3.34
Kurumaddede yağ (%)	38.51	53.24	47.52±5.03
Protein (%)	15.75	21.44	18.05±1.82
Kül (%)	6.58	8.44	7.43±0.59
Tuz (%)	5.84	7.48	6.46±0.52
Kurumaddede tuz (%)	11.12	15.09	13.01±1.21

Bu çalışmada örneklerin ortalama pH değerleri 4.67±0.13 olarak tespit edilmiştir. Bu değer otlu peynirlerde diğer bazı araştırmacılar (Ekici vd., 2019; İşleyici ve Akyüz, 2009; Koyuncu ve Tunçtürk, 2020; Vural vd., 2008) tarafından bildirilen pH değerlerinden düşük, diğer bazı araştırmacılar (Doğan, 2012; Sagdıç, Şimşek ve Küçüköner , 2003) tarafından bildirilen pH değerlerine benzerdir. İncelenen otlu gömme peynirlerin titre edilebilir asitlik derecesi % 1.49±0.11 olarak tespit edilmiştir. Bu değer Ekici vd. (2019) ve Sağdıç vd. (2003) tarafından otlu peynirlerde tespit edilen sırası ile % 2.01 ve % 1.85 asitlik derecesinden düşük, Vural vd. (2008) tarafından tespit edilen % 0.64 asitlik derecesinden yüksektir. Bu çalışmada kurumadde miktarı % 49.78±3.13 olarak bulunmuştur. Türk Gıda Kodeksi Peynir Tebliğinde (TGK, 2015) otlu peynirlerin nem içeriği yer almamakla birlikte Uludere Otlu Gömme Peynirinin nem içeriği olgunlaştırılmış beyaz peynirin nem içeriği kriteri ile uyumludur. İncelenen örneklerin ortalama kurumadde miktarı Vural vd. (2008) ve Sağdıç vd. (2003) tarafından tespit edilen sırası ile % 49.06 ve % 49.43 değerleri ile uyumlu, Ekici vd. (2019) tarafından tespit edilen % 60.37 değerinden ise düşüktür. Bu çalışmada ortalama yağ içeriği % 23.73±3.34 olarak bulunmuştur, bu değer Koyuncu ve Tunçtürk (2009) tarafından bildirilen ortalama yağ içeriği değeri (% 23.85) ile çok benzerdir. İncelenen örneklerde % 18.05±1.82 olarak tespit edilen protein değeri Tarakçı (2007) tarafından plastik ve toprak kaplarda olgunlaştırılan otlu peynirlerde tespit edilen sırası ile % 19.04 ve % 18.46 değeri ile uyumlu, diğer bazı araştırmacıların bulgularından ise kısmen düşüktür (Koyuncu ve Tunçtürk, 2020; Vural vd., 2008). Çalışmamızda incelenen örneklerin ortalama kül miktarı % 7.43±0.59 olarak bulunmuştur. Bu değer diğer bazı araştırmacıların bulduğu ortalama kül değerinden daha yüksektir (Doğan, 2012; Koyuncu ve Tunçtürk, 2020; Tunçtürk, Ocak ve Köse, 2014). Bu çalışmada tespit edilen ortalama tuz miktarı (% 6.46±0.52), Doğan (2012) tarafından bulunan değer ile benzer, Ekici vd. (2019) tarafından bulunan % 8.64 değerinden oldukça düşük, Vural vd. (2008) tarafından bulunan değerden ise yüksektir.

Yapılan çalışmalarda; otlu peynirin kimyasal kalite parametrelerinde olgunlaşma süreci, bu süreçteki metabolik faaliyetler (Durmaz, Tarakcı, Sagun ve Sancak, 2006; Emirmustafaoğlu ve Çoşkun, 2012; Schlesser, Schmidt, ve Speckman, 1992; Tunçtürk vd., 2014; Yıldız, 2003), peynire eklenen bitkiler (Kavaz, Bakırcı ve Kaban, 2013), peynirin muhafaza edildiği kaplar (Tarakcı, 2007), kullanılan sütün kaynağı (Tunçtürk vd., 2014) ve peynirin muhafaza koşulları (Güler, 2000) kaynaklı değişiklikler oluşabildiği bildirilmektedir. Bu çalışmada elde edilen bulgular ile otlu peynir konusunda yapılan diğer çalışmalardaki bulgular arasındaki farklılık kullanılan örneklerin farklı olgunlaşma düzeylerinde olması, olgunlaşma koşulları, peynirin içerisine katılan bitkilerin farklılığı ve katılma düzeyi, sütün kaynağı, peynirin muhafaza edildiği kap, peynir yapımında kullanılan yöntem ve üretim esnası ve sonrasındaki hijyenik koşulların farklılığı kaynaklı olabilir.

Bu çalışmada incelenen peynir örneklerine ait mikrobiyolojik sonuçlar Tablo 2'de verilmektedir.

Tablo 2. Uludere Otlu Gömme Peynirinin mikrobiyolojik özellikleri

	En Düşük (log kob g^{-1})	**En Yüksek (log kob g^{-1})**	**Ortalama ±Std. Sapma (log kob g^{-1})**
Toplam aerob mezofilik bakteri	3.00	8.16	6.31±1.28
Koliform grubu bakteri	2.95	4.32	3.75±0.41
Laktik asit bakterisi	1.00	3.98	2.56±1.49
Stafilokok/mikrokok	1.00	4.71	3.31±1.27
Koagulaz pozitif Staphylococcus aureus	-	-	-
Maya-küf	2.00	4.41	3.63±0.73

Bu çalışmada incelenen örneklerin toplam aerob mezofilik bakteri (TAMB) sayısı 3.00-8.16 log kob^{-1} arasında, ortalama 6.31±1.28 log kob^{-1} olarak bulunmuştur. Bu çalışmada bulunan TAMB sayısı Şenel, Yıldız ve Yetişemeyen (2012) tarafından saptanan 6.30 log kob^{-1} sayısı ile çok yakın, İşleyici ve Akyüz (2009) ve Doğan (2012) tarafından bulunan sırası ile 7.82 log kob^{-1} ve 9.19 log kob^{-1} değerlerden düşüktür. Gıdalarda hijyen indikatörü olarak kabul edilen koliform grubu bakteriler, incelenen örneklerde 2.95 log kob^{-1} ile 4.32 log kob^{-1} arasında ve ortalama 3.75±0.41 log kob^{-1} olarak saptanmıştır. İncelenen otlu gömme peynir örneklerinin ortalama koliform grubu bakteri sayısı Ekici vd. (2019)'nin bulguları ile benzer, İşleyici ve Akyüz (2009)'ün bulgularından yüksek Tekinşen (2004) tarafından bulunan değerden ise düşüktür. Çalışmada incelenen peynir örneklerinin laktik asit bakterileri (LAB) sayısının ortalama 2.56±1.49 log kob^{-1} olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada bulunan LAB sayısı diğer bazı araştırmacıların buldukları değerlerden daha düşüktür (Akel ve Alemdar, 2016; Ekici vd., 2019; Şenel vd., 2012). Stafilococcus-Micrococcus sayısı incelenen peynir örneklerinde ortalama 3.31±1.27 log kob^{-1} olarak bulunmuştur. Bu değer Akel ve Alemdar (2016) tarafından bulunan değerden yüksektir. Çalışmamızda incelenen peynir örneklerinin hiçbirinde koagülaz pozitif *Staphylococcus aureus* tespit edilmemiştir. Bu çalışmada maya ve küf sayısı ortalama 3.63±0.73 log kob^{-1} olarak tespit edilmiştir. Bulunan değer diğer bazı araştırıcıların bulgularından daha düşüktür (Ekici vd., 2019; İşleyici ve Akyüz, 2009; Tekinşen, 2004).

Otlu peynir konusunda yapılan diğer çalışmalarda araştırmacıların elde ettiği farklı sonuçlar, peynirin üretim yöntemi, peynire katılan bitkiler ve oranları, tuz miktarı, peynirin olgunlaşma düzeyi, üretim ve depolama sürecindeki teknik ve hijyenik koşullara uyma düzeyindeki farklılıklardan kaynaklanabilir (Ağaoğlu, Dostbil ve Alemdar, 2005; Andıç, Tunçtürk, Javidipour ve Gençcelep, 2015; Zaika ve Kissinger, 1979)

Sonuç

Bu çalışmada Uludere'de üretilen otlu gömme peynirin bazı kimyasal ve mikrobiyolojik özellikleri incelenmiştir. Temel olarak diğer otlu peynirlerin üretim yöntemine benzer şekilde üretilmekle birlikte üretimde kısmen farklılıklar bulunmaktadır. Peynirin bu çalışmada incelenmeyen diğer özellikleri ile peynir yapımında kullanılan bitkilerin biyolojik etkinliklerinin ileride yapılacak çalışmalarda incelenmesi peynirin özelliklerinin daha detaylı belirlemesi, otlu peynir yapımının standardize edilmesi ve kullanılan bitkilerin teknolojik olarak kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi açısından önemli görülmektedir.

Kaynakça

Ağaoğlu, S., Dostbil, N., Alemdar, S. (2005). The antibacterial efficiency of some herbs used in Herby cheese. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 16, 39-41.

Akel, E., Alemdar, S. (2016). Microbiological and Chemical Quality of Feta Cheeses Consumed in Van. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 4(11), 999-1005.

Andıç, S., Tunçtürk, Y., Javidipour, I., Gençcelep, H. (2015). Effects of different herbs on biogenic amine contents and some characteristics of Herby cheese. *Gıda* 40 (1).

Association of Official Analytical Chemist (1984) *Official Methods of Analysis*, 14th ed, Association of Official Analytical Chemist, Virginia.

Doğan N. (2012). *Siirt İlinde Üretilen ''Siirt Otlu Peynirinin'' Bazı Özelliklerinin Belirlenmesi* (Yayınlanmamış yüksel lisans tezi). Harran Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Şanlıurfa.

Durmaz, H., Tarakci, Z., Sagun, E., Sancak, H. (2006). Effect of ripening time on mineral contents of herby cheese. *Journal of Animal and Veterinary Advances*. 5(12),1050-1052.

Ekici, K., Okut, H., Isleyici, O., Sancak, Y. C., Tuncay, R. M. (2019). The determination of some microbiological and chemical features in herby cheese. *Foods*, 8(1), 23.

Emirmustafaoglu, A., Coşkun, H. (2012). Keçi sütü, inek sütü ve bu sütlerin karışımından yapılan Otlu peynirlerde olgunlaşma boyunca meydana gelen değişmeler. *Gıda 37*(4).

Fox P. F., Guinee T. P., Cogan T. M. & McSweeney P. L. H. (2017). Cheese: historical aspects. İn: *Fundamentals of cheese science*. Boston, MA: Springer.

Güler, Z. (2000). *Beyaz, Kaşar ve Tulum peynirlerinin serbest yağ asitleri ile duyusal (tat-koku) nitelikleri arasındaki ilişkiler üzerine bir araştırma* (Yayınlanmamış doktora tezi). Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

Halkman, A. K. (2005). *Merck gıda mikrobiyolojisi uygulamaları,* Ankara: Başak Matbaacılık.

Harrigan, W. F. (1998). *Laboratory methods in food microbiology*. London: Academic Press Inc.

İşleyici, Ö., Akyüz, N. (2009). Van ilinde satışa sunulan Otlu peynirlerde mikrofloranın ve laktik asit bakterilerinin belirlenmesi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 20(2), 59-64.

Kamber, U. (2015). *Traditional Turkey cheeses and their classification*. Van Veterinary Journal, 26(3), 161-171.

Kavaz, A., Bakırcı, I., Kaban, G. (2013). Some physico-chemical properties and organic acid profiles of Herby cheeses. *Kafkas Univ. Vet. Fak. Derg*, 19, 89-95.

Koyuncu, M., Tunçtürk, Y. (2020). Evaluation of the quality characteristics of siirt herby cheese: A Traditional Turkish Variety. *Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 10(2), 1023-1029.

Metin, M. (2010) *Süt ve Mamulleri Analiz Yöntemleri*. İzmir: Ege Üniversitesi Ege Meslek Yüksekokulu Yayınları.

Sagdic, O., Simsek, B., Kucukoner, E. (2003). Microbiological and physicochemical characteristics of Van herby cheese, a traditional Turkish dairy product. *Milchwissenschaft*, 58(7-8), 382-385.

Schlesser, J. E., Schmidt, S. J., Speckman, R. (1992). Characterization of chemical and physical changes in Camambert cheese during ripening. J. Dairy Sci. *75*, 1753–1760.

Şenel, E., Yildiz, F., Yetişemiyen, A. (2012). Evaluation of the Biogenic amine content and some chemical and microbiological properties of Urfa and Van Herby cheeses. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, *18*(4), 537-544.

Tarakci, Z. (2007). The effects of packaging materials on characteristics of Turkish herby cheese. European Congress of Chemical Engineering (ECCE-6) Copenhagen.

Tarakci, Z., Sagun, E., Sancak, H., Durmaz, H. (2004). The effect of salt concentration on some characteristics in herby cheese. *Pakistan Journal of Nutrition*, 3(4), 232-236.

Tekinşen, K. K. (2004). Hakkari ve çevresinde üretilen Otlu peynirlerin mikrobiyolojik ve kimyasal kalitesi. Veteriner Bilimleri Dergisi 20(2),79-85.

Tekinşen, O. C., Atasever, M., Keleş, A. (1997). Süt ürünleri üretimi ve kontrolü: Konya: S.Ü. Basımevi, Mimoza Basım Yayım ve Dagıtım AŞ.

Tunçtürk, M., Tunçtürk, R. (2020). Van Otlu Peyniri ve Yapımında Kullanılan Bitkiler ile İlgili Genel Bir Değerlendirme. Ziraat Fakültesi Dergisi, 238-244.

Tunçtürk, Y., Ocak, E., Köse, Ş. (2014). Farklı süt türlerinden üretilen Van Otlu peynirlerinin fiziksel ve kimyasal özellikleri ile proteoliz profillerinde olgunlaşma sürecinde meydana gelen değişimler. *Gıda*, 39(3), 163-170.

Türk Gıda Kodeksi, (2015). Peynir Tebliği, Tebliğ No: 2015/6. 8 Şubat 2015 tarih ve 29261 sayılı Resmi Gazete, Ankara.

Türk Standartları Enstitüsü, (2006). Gıda ve hayvan yemlerinin mikrobiyolojisi koagulaz pozitif stafilokokların (*Staphyloccus aureus* ve diğer türler) sayımı için yatay metot, Baird-Parker Agar besiyeri kullanarak, TS EN ISO 6888-1/A1.

Türk Standartları Enstitüsü, (2010). Gıda ve hayvan yemleri mikrobiyolojisi -koliformların sayımı için yatay yöntem – koloni sayım tekniği, TS ISO 4832.

Türk Standartları Enstitüsü, (2012). Gıda ve hayvan yemleri mikrobiyolojisi - maya ve küflerin sayımı için yatay yöntem, TS ISO 21527-1.

Türk Standartları Enstitüsü, (2014). Gıda ve hayvan yemleri mikrobiyolojisi - mikroorganizmaların sayımı için yatay yöntem -bölüm 1: Dökme Plak Tekniğiyle 30°C'ta Koloni Sayımı, TS ISO 4833-1.

Vural, A., Narin, I., Erkan, M. E., Soylak, M. (2008). Trace metal levels and some chemical parameters in herby cheese collected from south eastern Anatolia-Turkey. *Environmental monitoring and assessment*, 139(1-3), 27-33.

Yıldız, F. (2003). *Ankara piyasasında satılan urfa peynirlerinin mikrobiyolojik kimyasal ve duyusal niteliklerinin saptanması* (Yayınlanmamış yüksek lisans tezi) Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

Zaika, L. L., Kissinger, J. C. (1979). Effects of some spices on acid production by starter cultures. *Journal of food protection*, 42(7), 572-576.

Presentation ID / Sunum No= 6

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Monosit Yüksek/ Dansiteli Lipoprotein Oranı ve Yüksek Sensiviteli C- reaktif protein Değelerinin İzole Koroner Arter Ektazisi ile ilişkisi

Monocyte to High-Density Lipoprotein Ratio and High Sensitive C-reactive protein levels in Patients with Isolated Coronary Artery Ectasia

Inst. Dr. Onur Baydar[1]
[1]*Koç Üniversitesi Hastanesi*

Özet:

Amaç: Izole koroner arter ektazisi (İKAE), koroner arter hastalığının az görülen bir formu olup, aterosklerotik koroner arter hastalığna benzer mortalite ve morbidite oranına sahiptir. Monosit yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) oranı (MHO) klinikte yeni tanımlanan inflamasyon belirteçlerinden biridir. Çalışamızda MHO ve klinikte inflamasyon belirteci olarak sıkça kullanılan yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (Yd-Crp) ile İKAE arasıdaki ilişki araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamızda retrospektif olarak elektif koroner yapılan hastalar incelenmiştir. Hastaneye başvuruşunda koroner anjiografi hemen öncesinde alınan örneklerden Yd-Crp ve MHO oranı hesaplanmıştır.

Bulgular: Toplam 98 (61, %62 erkek) hasta geriye dönük incelenmiş, 28 (%28.6) hastada Diabetes Mellitus saptamıştır. İKAE hasta sayısı 68 (%69.8) olarak bulunmuştur. MHO ve Yd-Crp ; İKAE grubunda normal koroner arterlere sahip gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı (Sırasıyla; MHO: 0.0153 (0.007-0.130)ve 0.0111 (0.005-0.020), p< 0.001, Yd-Crp: 6 (0.2-33)ve 1(0.2-14), p < 0.001). Ek olarak MHO ile Yd- Crp değeri arasında pozitif korelasyon saptandı (r:0,338, p: 0.001). Ayrıca; hipertansiyon , Diabetes Mellitus, sigara kullanımı, Yd-Crp ve MHO değerleri İKAE' nin bağımsız risk faktörleri olarak bulundu. ROC analizinde MHO için eğri altında kalan alan 0.744 (p<0,001, 95% [CI] 0.64 - 0.84) ve cut- off değeri 0.013 (%69.1 sensivite , % 63.3 spesifite) saptandı.

Sonuç: Sonuç olarak MHO ve Hs-Crp basit ve ucuz şekilde bakılabilen inflamasyon belirteçleri olup, İKAE hastalarında yüksek saptanmıştır. Bu beliteçler, İKAE hastalığının patogenezinin aydınlatılmasında ve tedavinin yönlendirilmesinde faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter ektazisi, Monosit yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) oranı, yüksek duyarlılıklı C- reaktif protein.

Abstract

Aim: Isolated coronary artery ectasia (ICAE) is a rare form of coronary artery disease and has almost same mortality and morbidity rate to atherosclerotic coronary artery disease. Monocyte to HDL-cholesterol ratio (MHR) has been entered the literature as a new inflammatory indicator in various cardiovascular disease. In this study we want to investigate relationship between inflammatory and oxidative markers that high sensitive C reactive protein (Hs-Crp), MHR and ICAE.

Material and Methods: We retrospectively observed patients who underwent elective coronary angiography. Patients with ICAE and normal coronary arteries included in the study. MHR and Hs-Crp levels were observed just before the coronary angiography procedure.

Results: A total of 98 patients (61, 62 % men) patients were included in this study and 28 (28.6%) of them had DM. 68 (69.3%) of patients had ICAE. MHR was significantly higher in patients with ICAE (0.0153 (0.007-0.130)ve 0.0111 (0.005-0.020), p< 0.001). Hs-Crp was also significantly higher in patients with ICAE (Yd-Crp: 6 (0.2-33)ve 1(0.2-14), p < 0.001). MHR was also significantly correlated with Hs-crp levels (r:0,338, p: 0.001). Additionally; DM, smoking, HT, MHR and Hs-crp were detected as independent risk factors of ICAE in logistic regression analysis. In receiver operating characteristic curve analysis, the area under the curve for predicting CAE was 0.744 (p<0,001, 95% confidence interval [CI] 0.64 to 0.84) and cut- off value was 0.013 (sensitivity 69.1%, specificity 63.3%,) for the number of MHR.

Conclusion: MHO and Hs-Crp are markers of inflammation that can be easily and inexpensively examined and found high in patients with ICAE. These markers may be useful explaining the pathogenesis of ICAE and guiding treatment.

Keywords: Coronary ectasia, monocyte to high-density lipoprotein ratio, high sensitive C reactive protein.

Introduction

Isolated coronary artery ectasia (ICAE) is a rare coronary anomaly and commonly accepted to be a different form of coronary artery disease (CAD). ICAE may be asymptomatic in cases without obstructive CAD, but it can show up with coronary ischemia signs(1)**.** Monocytes are one of important mononuclear cells that develop in the bone marrow and circulate within the bloodstream. Monocytes are special cell types for secretion of inflammatory cytokines. These cells are important during the early stages of atherosclerosis and the local proliferation that is responsible for atherosclerotic progression. Thus, monocytes have an important role in early stage lesions and in the chronic stages of the disease (2). Additionally, high-density lipoproteincholesterol (HDL-C) protects endothelial cells against the atherogenic effects of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and inflammatory cells (3-5). This effects reverse atherosclerosis progress. So, HDL-C has very important role in anti-inflammatory actions. Monocyte to HDL-cholesterol ratio (MHR) and High sensitive C- reactive protein (Hs-Crp) are very considerable inflammatory markers and several studies have shown that strong correlation between various cardiovascular diseases (6-8). Because of inflammation is the main cause of ICAE; increased MHR and Hs-Crp may be associated with pathogenesis of ICAE. In the literature, there is not enough studies about MHR in patients with ICAE. Although the relationship between the risk of developing CAE and MHR was demonstrated (9), there is a relationship between MHR and Hs-Crp in the patient with ICAE is still unclear. Thus, the aim of this study was to assess whether there is a relationship MHR and Hs-Crp in patients with ICAE.

Materials and methods

Study population

Total of 98 consecutive patients with ICAE undergoing coronary angiography were retrospectively enrolled in our study, between February 2014 and December 2017. Patients with cardiopulmonary arrest, active infection, systemic inflammatory disease, contrast medium administration within 15 days, chronic renal failure (serum creatinine >2 mg/dl), end-stage liver disease, malignancy and using lipid-lowering drugs were excluded from the study. We also excluded patients with left ven-tricular ejection fraction [LVEF]<50%, percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting history. ICAE which is not accompanied by a significant coronary artery stenosis described as dilatation of at least one coronary artery so as to be 1.5-fold or greater than the normal coronary artery segment and (1)**.** Diabetes mellitus (DM) was described by fasting serum glucose levels of at least 126 mg/ dl, a random plasma glucose level of >200 mg/dl and/or if the patient was taking oral anti-diabetic drugs, or insulin. Hypertension (HT) was described as a systolic blood pressure > 130 mmHg and/or a diastolic blood pressure > 80 mmHg or treatment with any antihypertensive drugs. Hyperlipidemia (HL) was described as a total cholesterol greater than 200 mg/dl and/or a low-density lipoprotein cholesterol (LDL) level greater than 130 mg/dl or previously treated HL. Current smokers are described who have smoked regularly in the previous 6 months. A family history of coronary artery disease was defined as a coronary event occurring in men before 55 years old or a coronary event occurring in women before 65 years of age. The hospital local ethics committee approved our study. Our study was performed in accordance with the Helsinki Declaration.

Coronary angiography and intervention

Coronary angiography was performed according to clinical indications (Stress echo, treadmill test, myocardial perfusion scintigraphy or typical chest pain). Coronary angiography (CA) (Siemens Axiom Artis zee 2006; Germany) was performed by femoral or radial approach according to standard practice. We performed echocardiography (Philips Epiq 7, Medical System) to all patients during hospitalization. The left ventricular systolic performance was calculated using the modified Simpson's method.

Laboratory analysis

Complete blood count (CBC) and cholesterol levels were measured at the time of admission. For definition of CIN, serum creatinine levels were measured before and after procedure. CBC levels were observed using Cell-Dyn 3700 (MAPSS Laser Differential; Abbott Laboratories, USA). Cholesterol levels that total cholesterol, HDL-C and triglyceride, were observed enzymatically (Hitachi 7350 autoanalyzer, Hitachi Ltd, Japan). Additionally, LDL-C levels were measured with Friedewald formula. MHR was calculated by dividing monocyte count (109/L) to HDL-C level (mmol/L). The estimated glomerular filtration rate (eGFR) was measured using the Modification of Diet in Renal Disease formula [20]. High-sensitivity C-reactiveprotein (hsCRP) was measured by using Beckman Coulter analyzer before the coronary angiography.

Statistical analysis

Statictical analyses were observed using SPSS version 22.0 package program (SPSS Inc, Chicago, Illinois). Kolmogorov Smirnov testing was used to determine the subjects' distribution. Normally distributed variables are presented as mean ± standard deviation (SD) and not normally disturbed subjects were showed median and quartile range. The independent samples t test was used to compare the values and nonparametric values were compared using the Mann-Whitney U test. Chi-square test were performed for comparison of categorical variables. To evaluate the effects of various factors on ICAE development, regression analyses using the backward Logistic Reggression (LR) method were performed. Variables for which the P value of <0 .05 was considered significant. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to determine the optimum cut-off values to predict the development of ICAE.

Results

A total of 98 patients (61, 62 % men) patients were included in this study and 28 (28.6%) of them had DM. 68 (69.3%) of patients had ICAE. MHR was significantly higher in patients with ICAE (0.017± 0.0014 vs 0.011± 0.003, p: 0.033). Hs-Crp was also significantly higher in patients with CAE (7.2± 4.4 vs 1.6± 2.6, p < 0.001). Weight, age and males were significantly higher in patients with CAE. Also, general risk factors that HL, smoking and HT were significantly higher in patients with ICAE. Previous medications, HbA1c, DM rates were not differed between two groups. The baseline clinical characteristics of patients were shown in Table I and II. MHR was also significantly correlated with Hs-crp levels (r:0,338, p: 0.001). Additionally; DM, smoking, HT, MHR and Hs-crp were detected as independent risk factors of ICAE in logistic regression analysis (Table III). In ROC curve analysis, the area under the curve for predicting CAE was 0.744 (p<0,001, 95% confidence interval [CI] 0.64 to 0.84) and cut- off value was 0.013 (sensitivity 69.1%, specificity 63.3%,) for the number of MHR (Table 4)(Figure 1).

Discussion

ICAE is rare situation that may be congenital or acquired and its common aetiologies are 50% atherosclerosis, 20-30% congenital diseases, and 10-20% inflammatory or connective tissue diseases (10,11,12). ICAE is very rare and mostly asymptomatic. Symptomatic cases usually suffer form of effort angina. However, it may also manifest itself with unstable angina. Reduced coronary flow due to microvascular dysfunction has been demonstrated to be responsible for ischemia in cases that have not stenotic CAD. Some publications reported that ectasia caused slow flow, thrombus formation and vasospasm in coronary arteries, also lead to myocardial infarction without obstructive CAD (13,14). Current studies showed that inflammatory processes has a great role in the aetiopathogenesis of ICAE and also a

previous study revealed that damage of the vascular media layer as the cause of this pathology(15). Therefore, inflammatory cells can be detected in this vascular layers (14).

Blood cell derived tests are an easy and effective methods to observe the systemic inflammation in various diseases. Recents studies have presented that elevated systemic inflammatory markers have been linked to various cardiovasculary pathologies. Monocyte cell which is a one of leukocyte type have an important role during inflammatory process and its activation plays a key role in cardiovascular diseases (16,17). The most important cause of atherosclerosis is considered inflammation, so monocytes share in the onset and progression of atherosclerosis.

HDL-C particles block macrophage cell activation and remove cholesterol particles from endothelium(18). These molecules provide anti-inflammatory effects. The monocyte chemotaxis reveals an inflammatory and toxic effect, but HDL-C molecules have preventive functions during this pathological process. Therefore, the ratio of two parameters can provide important information about the inflammatory state. MHR is a novel marker that gives important information about inflammation. Although the relationship between the risk of developing CAE and MHR was demonstrated (9), the role of MHR was lessknown during development of ICAE. Therefore, we hypothesized that an increased MHR may explain pathophysiology and be an early predictor of ICAE. Recent studies showed that increased MHR was an independent risk factor of major cardiovascular events in patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation recurrence after cryoballoon (16,17,19-23). In our study, we observed that patients with ICAE have significantly higher MHR and Hs-Crp levels compared to control group and our findings also indicated that an MHR and Hs-Crp were significantly independent risk factor of ICAE. MHR has a strong positive correlation with serum hs-CRP level, which supports its important role in systemic inflamation. For this results, MHR may gain a critical role for prediction of ICAE during diagnostics follow-up.

Other risk factors that smoking, HT and DM are common in patients with coronary artery disease and comorbid ICAE in previous studies(11). Our study suggested these results that DM, smoking, HT and Hs-crp were detected as independent risk factors of ICAE.

Our study has several limitations. First, it is retrospective and a single-center study. Second, we used a single MHR value before the procedure. Another limitation is that the visual observation of coronary angiography was only performed. Finally, the number of patients were relatively small and we did not follow- up patients for futher evaluation.

Conclusion

MHO and Hs-Crp are markers of inflammation that can be easily and inexpensively examined and found high in patients with ICAE. These markers may be useful explaining the pathogenesis of ICAE and guiding treatment.

References :

1. Falsetti HL, Carrol RJ (1976) Coronary artery aneurysm. A review of the literature with a report of 11 new cases. *Chest* 69: 630-636.

2.Ancuta P, Wang J, Gabuzda D. CD16þmonocytes produce IL-6, CCL2,and matrix metalloproteinase-9 upon interaction with CX3CL1-expressing endothelial cells.J Leukoc Biol2006;80:1156e1164.

3.Hessler JR, Robertson AL, Chisolm GM. LDL-induced cytotoxicityand its inhibition by HDL in human vascular smooth muscle andendothelial cells in culture.Atherosclerosis1979;32:213e229.

4.Li XP, Zhao SP, Zhang XY, Liu L, Gao M, Zhou QC. Protective effectof high density lipoprotein on endothelium-dependent vasodilatation.Int J Cardiol2000;73:231e236.

5.Parthasarathy S, Barnett J, Fong LG. High-density lipoprotein inhibitsthe oxidative modification of low-density lipoprotein.Biochim BiophysActa1990;1044:275e283.

6.Turhan H, Erbay AR, Yasar AS, Balci M, Bicer A, Yetkin E. Com-parison of C-reactive protein levels in patients with coronary arteryectasia versus patients with obstructive coronary artery disease.AmJ Cardiol2004;94:1303e1306.

7. Tokgozoglu L, Ergene O, Kinay O, Nazli C, Hascelik G, Hoscan Y.Plasma interleukin-6 levels are increased in coronary artery ectasia.Acta Cardiol2004;59:515e519.

8.Kocaman SA, Taçoy G, Sahinarslan A, Cengel A. Relationship be-tween total and differential leukocyte counts and isolated coronaryartery ectasia.Coron Artery Dis2008;19:307e310.

9. Kundi H, Gok M, Kiziltunc E, Cetin M, Cicekcioglu H, Cetin ZG, et al. Relation Between Monocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio With Presence and Severity of Isolated Coronary Artery Ectasia. Am J Cardiol. 2015 Dec 1;116(11):1685-9

10. Frithz G, Cullhed I, Bjork L. Congenital localized coronary artery aneurysm without fistula. Report of a preoperatively diagnosed case. Am Heart J 76: 674-679.

11. Türkmen M, Bitigen A, Esen AM. Coronary Artery Ectasia. J Med Sci 26: 68-72.

12. Kruger D, Stierle U, Herrmann G, Simon R, Sheikhzadeh A. Exercise-induced myocardial ischemia in isolated coronary artery ectasias and aneurysms “dilated coronopathy” . J Am Coll Cardiol 34: 1461-1470.

13. Krüger D, Stierle U, Herrmann G, Simon R, Sheikhzadeh A. Exercise-induced myocardial ischemia in isolated coronary artery ectasias andaneurysms (“dilated coronaropathy”).J Am Coll Cardiol1999;34:1461e1470.

14.Antoniadis AP, Chatzizisis YS, Giannoglou GD. Pathogenetic mech-anisms of coronary ectasia.Int J Cardiol2008;130:335e343.

15. Markis JE, Joffe CD, Cohn PF, Feen DJ, Herman MV, Gorlin R.Clinical significance of coronary arterial ectasia.Am J Cardiol1976;37:217e222.

16. Dogan A, Tuzun N, Turker Y, Akcay S, Kaya S, Ozaydin M. Matrixmetalloproteinases and inflammatory markers in coronary artery ectasia: their relationship to severity of coronary artery ectasia.CoronArtery Dis2008;19:559e563.

17. Canpolat U, Aytemir K, Yorgun H, S¸ahiner L, Kaya EB, Çay S, et al. The role of preprocedural monocyte-to-high-densitylipoprotein ratio in prediction of atrialfibrillation recurrence aftercryoballoon-based catheter ablation.Europace2015; pii: euu291.

18.Hafiane A, Genest J. High density lipoproteins: measurement tech-niques and potential biomarkers of cardiovascular risk.BBA Clin2015;3:175e188.

19. Kanbay M, Solak Y, Unal HU, Kurt YG, Gok M, Cetinkaya H, et al. Monocyte count/HDLcholesterol ratio and cardiovascular events in patients with chronickidney disease.Int Urol Nephrol2014;46:1619e1625

20. Canpolat U, Çetin EH, Cetin S, Aydin S, Akboga MK, Yayla C, et al. Association of monocyte-to-HDL cholesterolratio with slow coronaryflow is linked to systemic inflammation.ClinAppl Thromb Hemost2015; pii: 1076029615594002.

21. Murphy AJ, Westerterp M, Yvan-Charvet L, Tall AR. Anti-atherogenicmechanisms of high density lipoprotein: effects on myeloid cells.Biochim Biophys Acta2012;1821:513e521.

22.Ansell BJ, Navab M, Hama S, Kamranpour N, Fonarow G, Hough G, et al. Inflammatory/antiin-flammatory properties of high-density lipoprotein distinguish patientsfrom control subjects better than high-density lipoprotein cholesterollevels and are favorably affected by simvastatin treatment.Circulation2003;108:2751e2756.

23.Navab M, Reddy ST, Van Lenten BJ, Buga GM, Hough G, WagnerAC, et al. High-density lipoprotein and 4F peptide reducesystemic inflammation by modulating intestinal oxidized lipid meta-bolism novel hypotheses and review of literature.Arterioscler ThrombVasc Biol2012;32:2553e2560

Figure Legends

Figure 1: Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis.

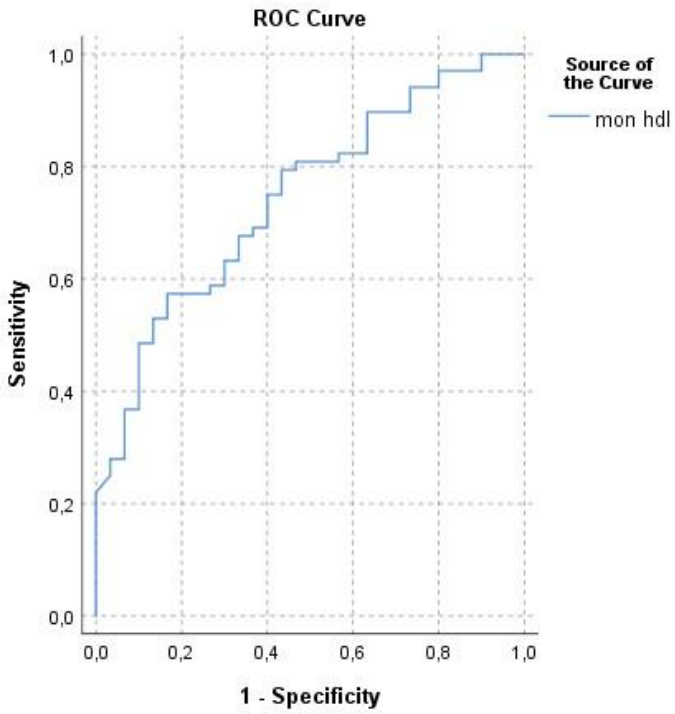


Table 1. Main Characteristics of Patients

	Patients with CAE (n:68)	**Patients without CAE (n:30)**	**p**
Age (year)	63.0± 10.8	54.2± 9.9	<0.001
Men (n%)	48 (70.6%)	13(43.3%)	0.010
BMI (kg/m2)	29.6±5.5	31.9±6.2	0.077^
HT (n%)	52(76.5%)	15 (50.0%)	0.009
HL (n%)	42 (61.8 %)	8 (26.7%)	0.001
DM (n%)	17 (25.0 %)	11(36.7 %)	0.23
Smoker (n%)	39 (57.4%)	9(30.0%)	0.013
EF(n%)	60(20-60)	60(60-60)	<0.001*

HT: Hypertension, DM: Diabetes Mellitus, HL: Hyperlipidemia, EF: Ejection fraction, CABG: Coronary artery bypass grefting, BMI: Body mass index. *: Mann-Whitney U test , ^: Independent samples t test

TABLE 2. In-hospital clinical course of Patients

	Patients with CAE N: 68	**Patients without CAE N:30**	**p**
MHR	0.0153 (0.007-0.130)	0.0111 (0.005-0.020)	<0.001*
WBC	7.7±2.1	7.6±1.9	0.79^
HGB	13.4±1.6	12.8±1.6	0.13^
PLT	250.7±66.7	246.1±82.9	0.77^
NEU	4.8±2.0	5.0±1.9	0.72^
LYM	2.0±0.6	1.8±0.7	0.23^
MON	0.6±0.5	0.6±0.1	0.67^
HDL	37(26-44)	52 (43-63)	<0.001*
LDL	120.4±31.8	120.7±42.2	0.97^
TG	121(46-480)	144(44-437)	0.12*
NON HDL	157.1±34.9	150.2±50.1	0.010^
Glucose (mg/dl)	104 (59-321)	105 (79-284)	0.57*
HBA1C (%)	5.7±0.6	5.5±0.6	0.80^
Creatinine (mg/dl)	0.96 (0.55-2.24)	0.98 (0.57-1.99)	0.89*
Hs-Crp	6 (0.2-33)	1(0.2-14)	<0.001*
Uric Acid	5.6±1.6	6.0±2.5	0.011^

MHR: Monocyte HDL ratio, Hs-Crp: High sensitive Crp, *: Mann-Whitney U test , ^: Independent samples t test

Table 3. Independent risk factors of CAE in logistic regression analysis

Variables	**OR (95% C.I)**	**P**
Age	1.1 (0.9-1.3)	0.019
MHR	0.70(0.5-0.9)	0.006
Smoke	0.77(0.60-0.98)	0.038
Hs-Crp	0.9(0.7-1.2)	0.003
Gender	1.6 (0.7-3.8)	0.032
DM	0.6 (0.4-1.3)	0.020
HT	0.6 (0.5-0.8)	0.015

HT: Hypertension, DM: Diabetes Mellitus, BMI: Body mass index , MHR: Monocyte to HDL ratio, Hs-Crp: High sensitive Crp

Table 4. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis

	Area	**Std. Error**	**Asym. Sig.**	**Confidence interval**
MHR	**0.744**	**0.051**	**<0.001**	**0.6-0.8**

Presentation ID / Sunum No= 21

Oral Presentation / Sözlü Sunum

MHR: Monocyte to HDL ratio,Hipotiroidi Depresyon İlişkisi, Depresif Hastalarda Hipotiroidi Sıklığı: Vaka Kontrol Çalışması

Süleyman Ersoy[1], Mustafa Yenigün[2]
[1] Dr.Öğr.Üyesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği
[2]Prof.Dr. Fatih Medical Park Hastanesi Dahiliye Kliniği
Sorumlu Yazar: Süleyman Ersoy, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği Adem Yavuz Caddesi Ümraniye İstanbul.
suleymanersoy@gmail.com Gsm: 505 2628001

Özet

Amaç: Affektif bozukluklardan tek uçlu depresyon tanısı konan hastaların tiroid fonksiyonlarını sağlıklı bireylerle karşılaştırmayı ve depresyon ile hipotiroidizm arasında ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık

Gereç ve Yöntem: Vaka kontrol çalışması olarak planlanan çalışmamızda Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 6. Psikiyatri Polikliniği ve Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Polikliniğine başvuran ve DSM-IV'e göre unipolar depresyon tanısı almış hastalardan ardışık 36 kişi olgu grubunu oluşturdu. Kontrol grubu ise 36 sağlıklı bireyden oluştu. Tüm katılımcılara yüzyüze Hamilton Depresyon Skalası (HDS) uygulandı. Ayrıca bu hastalardan alınan venöz kan örneklerinde serum total T3, total T4 ve tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyleri tespit edildi.

Bulgular: Vaka grubuna dahil edilen 36 depresyon tanısı almış hastanın 6' sı subklinik olmak üzere 8'i hipotiroidik bulunurken 28 hasta ötiroid idi. Kontrol grubunda ise 1 subklinik hipotiroidik hasta dışındakilerin tamamı ötiroid idi. Depresif hastaların serum TSH değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$).Vaka ve kontrol gruplarının serum T3 ve T4 değerleri ise benzer bulundu (sırasıyla $p=0,63$ ve $p=0,27$). Depresif hastaların HDS skorları ve TSH seviyeleri arasında anlamlı bir bağlantı bulunamadı ($r=0,336$; $p>0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda ortaya konulan bulgular unipolar depresyon tanısı alan hastalarda hipotirodizm görülme olasılığının sağlıklı bireylere kıyasla arttığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Depresyon, Hamilton Depresyon Skalası, Hipotirodi

ABSTRACT

Aim: We aimed to explore whether thyroid functions of patients diagnosed as unipolar depression are different comparing to healthy individuals.

Method: Thirtysix randomly assigned patients who have attended to the psychiatry clinics of Bakırkoy Ruh ve Sinir Hospital and Haseki Education and Research Hospital and diagnosed as unipolar depression consisted the case group, while 36 healthy individuals consisted the control group. We applied Hamilton Depression Scale(HAM-D) to both groups by face to face interviews and tested their serum total T3, total T4 and TSH levels

Results: Eight of the 36 depressed patients were found to be hypothyroid and 6 of those 8 were sub clinic. In the control group only one was found to be hypothyroid and the remaining participants were all euthyroid.

The TSH levels of the case group were significantly higher than the control group (p<0,0001) The levels of total T_3 and total T_4 were similar in case and control groups (p=0,63 and p=0,27 respectively). No correlation was found between the HAM-D scores and the TSH levels of the patients (r=0,336; p>0.05).

Conclusion: These findings support that the patients with unipolar depression have higher risk for hypothyrodidsm compare to healthy individuals.

Keywords: Depression, Hamilton Depression Scale, Hypothyroidism,

Giriş

Merkezi sinir sistemi ile endokrin sistem organizmanın homeostatik düzenini sağlayan temel sistemledir. Hormonlar ile davranışlar arasındaki ilişki ilk çağlardan beri dikkat çekmiştir. Çağdaş bilimsel anlamıyla stress ile hastalıklar arasındaki ilişkiyi deneysel olarak ilk gösteren Cannon lmuştur. Cannon ağrı, açlık, korku ve kızgınlık durumlarında vücuttaki değişiklikleri incelemiş ve gerek kan kaybı gibi fizyolojik gerekse ruhsal zorlanmalarda sempatik sistemin uyarıldığını saptamış ve genel adaptasyon sistemini tanımlamıştır. Böylece organizma için zorlayıcı uyarnalar karşısında sempatik sinir sistemi ile beraber medulla ve korteksin de uyarıldığı göstermiştir (1). Psikiyatrik bozukluklarda hormonal bozukluk ve düzensizlik görülebildiği gibi hormonal bozukluklara da psikiyatrik rahatsızlıklar eşlik edebilir.

Tiroid bezi salgısı ve işlevi ile ruhsal yaşam ve denge arasındaki ilişki 19 yüzyıldan beri bilinmektedir. Melankoli ve hipotiroidizm arasındaki ilişkiden hem Londra Klinik Topluluğu tarafından hem de Asher'in klasik gözlemlerinde bahsedilmiştir (2, 3). Affektif bozukluğu bulunan hastalarda potansiyel tiroid anormalliklerini ortaya koymak amacıyla günümüzde de değişik araştırmalar yapılmaktadır.Biz de çalışmamızda affektif bozukluklardan tek uçlu depresyon tanısı konan hastaların tiroid fonksiyonlarını sağlıklı bireylerle karşılaştırmayı ve depresyon ile hipotiroidizm arasında ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Vaka kontrol çalışması olarak planlanan çalışmamızda 01.05.1999-01.11.1999 tarihleri arasında Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 6. Psikiyatri Polikliniği ve Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Polikliniğine başvuran ve DSM-IV'e göre unipolar depresyon tanısı almış hastalardan ardışık 36 kişi olgu grubunu oluşturdu. Kontrol grubu ise 36 sağlıklı bireyden oluştu. Olgu grubundan bir endokrinopatisi olanlar, kronik ve sistemik hastalığı olanlar, kanserli hastalar, gebeler, unipolar depresyon dışında bir psikiyatrik hastalık tanısı almış olanlar, tiroid fonksiyonunu etkileyen ilaç kullananlar ve 65 yaş üzerinde olanlar çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubunda ise bunlara ek olarak sürekli ilaç kullananlar hariç bırakıldı. Görüşme esnasında alınan öyküde ek bir stres faktörü olduğu fark edilenler (kısa süre önce bir yakının kaybedilmesi, boşanma, iş kaybı, v.b.) değerlendirilmeye alınmadı. Her iki grup hastaya çalışmamızın maksadı izah edildikten ve onamları alındıktan sonra yüz yüze görüşülerek Hamilton Depresyon ölçeği uygulandı. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D); Hamilton ve ark. tarafından geliştirilmiştir ve depresif belirtilerin şiddetini ölçmeyi amaçlamaktadır (4). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve ark. (5) tarafından yapılmıştır. Hekim tarafından uygulanan ölçekte on yedi depresif belirtinin her biri için belirlenmiş 0 ve 4 arasında değişen puanlama dizgesi kullanılmaktadır. 14 puan ve altında depresif bulgular yok, 14'den 27'ye kadar puan alanlar hafif depresif, 28'den 41'e kadar puan alanlar orta depresif, 42 ve üzeri puan alanlarda majör depresif bulgular var kabul edilmektedir. Çalışmamızda (HAM-D) skoru 14 ve üzeri olan denekler depresif semptom gösteriyor kabul edildi.

Ardından çalışmaya alınan tüm deneklerin Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biokimya laboratuarında kemiluminisens yöntemle Immulite 2000 (DPC Los Angelos,USA) cihazında serum total T_3, total T_4 ve TSH (Tiroid Stimulan Hormon) seviyeleri tespit edildi. T_3; 82-179 ng/dl arasında, T_4; 4,5-12,5 µg/dl arasında ve TSH; 0,4-4,0 µg/dl arasında normal kabul edildi.

İstatistik programı olarak SPSS 17.0 kullanıldı. Bağımsız iki grup ortalamaları arasındaki farkı test etmek için Student's t testi ve bağımsız grupların sayısal değişkenleri arasındaki ilişkiyi tespit etmek için Pearson korelasyon testi kullanıldı. P değeri 0,05 ten küçük bulunduğunda anlamlı kabul edildi.

Bulgular:

Olgularda cinsiyet dağılımı 33 kadın (%91,7) ,3 erkek (%8,3) iken kontrol grubunda 31 kadın (%86,5) ve 5 erkek (%13,5) olarak bulundu. Fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,21; güven aralığı: 0,12-1,61). Yaş ortalamaları olgu grubunda 40,44 ± 12,36 ve kontrol grubunda 39,76 ± 11,94 olarak bulundu. Bunda da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,82) (Tablo 1).

Vaka grubuna dahil edilen 36 depresyon tanısı almış hastanın 6' sı subklinik olmak üzere 8'i hipotiroidik bulunurken 28 hasta ötiroid idi. Kontrol grubunda ise 1 subklinik hipotiroidik hasta dışındakilerin tamamı ötiroid idi. Depresif hastaların serum TSH değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0,001). Vaka ve kontrol gruplarının serum T3 ve T4 değerleri ise benzer bulundu (sırasıyla p=0,63 ve p=0,27) (Tablo 1).

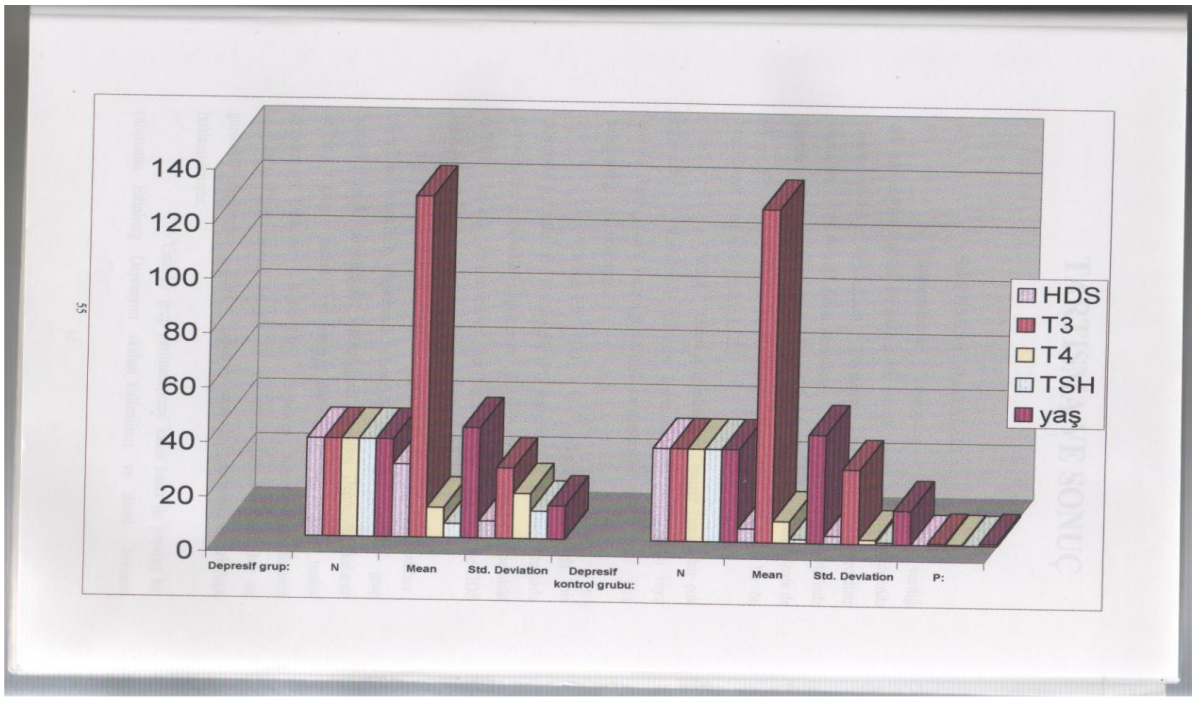
Depresif hastaların HDS skorları ve TSH seviyeleri arasında anlamlı bir bağlantı bulunamadı (r=0,336; p>0.05).

Tablo 1: Depresyon ve kontrol gruplarının demografik parametreler ve HAM-D skorları yönlerinden karşılaştırılması

		Depresif grup (N=36)	Kontrol grubu (N=36)	P
Yaş ortalaması	(ort±SD)	40,44±12,2	39,76±12,36	0,818*
Cinsiyet	Kadın n (%)	33(%47)	31(%53)	0.209**
	Erkek n (%)	3(%66.66)	5 (%33.33)	
HAM-D skoru	(ort±SD)	26,77±6,25	4,94±2,78	<0.0001*
TSH	µIU/dl (ort±SS)	5,17±1,01	1,39±0,69	<0.0001*
T_3	ng/dl (ort±SS)	125,25±25,76	122,21±27,17	0,63
T_4	µg/dl (ort±SS)	11,05±1,65	7,90±1,57	0,27

* Student's t-test ile ** Ki-kare ile

Şekil 1: Depresyon ve kontrol gruplarının Tiroid fonksiyon ve HAM-D skorları dağılımı



Tartışma

Depresyon tanısı almış olgularla sağlıklı kontrol grubunu mukayese ettiğimiz çalışmada depresif hastaların serum TSH değerleri anlamlı derecede yüksek bulduk. Affektif bozukluklarda tiroit hormon seviyelerini ölçen birçok çalışma yapılmış ve birçok farklı netice elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda depresyonlu hastalardaki T_4 seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla üst sınırda ya da anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (6, 7). Bununla beraber bazı çalışmalarda ise depresyon grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir (8, 9). Bizim çalışmamızda ise ortalama T4 seviyesi depresyonlu grupta 11,05 µg/dl bulunurken kontrol grubunda 7,9 µg/dl bulunmuştur. Depresyonlu hasta grubunda ortalama T_4 değerinde bir yükselme görülse de istatistiki olarak her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Depresyonlu hastaların T_4 değerlerinin araştırıldığı çalışmalardaki çelişkili sonuçlara kıyasla TSH sevilerinin araştırıldığı çalışmalarda daha tutarlı neticelere varılmıştır. Bizim çalışmamıza yakın sonuçlar elde edilen bir çalışmada 139 unipolar depresyonlu hastanın 19'unda hipotiroidiye rastlamıştır (10). Yine Gold ve arkadaşları çalışmalarında depresyonla bir psikiyatri kliniğine başvuran hastaların ortalama %9'unda subklinik hipotiroidiyi düşündüren biyokimyasal veriler elde etmiştir (11). University of Pennsylvania Psikiyatri kliniğinde yapılan bir çalışmada depresif kişilerin ortalama %10'unda subklinik hipotiroidiye %35'inde ise TRH'ya anormal cevaplı TSH seviyelerine rastlanmıştır (12). Londra kaynaklı benzer bir çalışmada hipotiroidizm oranı %8-14 arası, bir diğer çalışmada ise %6 olarak bildirilmiştir (13, 14). Bizse çalışmamızda depresyonlu hasta grubunda %22 (8/36) gibi yüksek bir oranda hipotiroidiye rastladık.

Tedaviye dirençli depresyonlu hastada tiroid replasman tedavisinin yerinin olup olmadığını araştıran çalışmalar da mevcuttur. Bunlardan 1991 yılında Joffe ve arkadaşlarının 51 tedaviye dirençli depresyon hastasında yaptığı plasebo kontrollü çalışmada T3 ve lityumun antidepresan tedaviyi anlamlı oranda arttırdığı gösterilmiştir (15). Aynı yazarların başka bir çalışmalarında antidepresan tedaviye dirençli 38 majör depresyon hastasının 21'ine T_4, 17'sine T_3 vermiştir. T_4 alan 21 hastanın dördüne karşılık T_3 alan 17 hastanın dokuzu antidepresan tedaviye cevap verir hale gelmiştir. Bu çalışma sonucunda T_3'ün antidepresan tedavi hızlandırma da T_4'e nazaran daha etkili olduğu sonucuna varılmış ve bunun da sebebi olarak T_4'ün antidepresan tedaviye katkısının daha uzun sürede gözükmesi gösterilmiştir. Bir diğer sebep de trisiklik antidepresanların T_4'ün T_3'e dönüşümünü inhibe edebileceği ihtimalidir (16).

Sonuç

Çalışmamızda ortaya konulan bulgular unipolar depresyon tanısı alan hastalarda hipotirodizm görülme olasılığının sağlıklı bireylere kıyasla arttığını göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Quick, J. C., & Spielberger, C. D. (1994). Walter Bradford cannon: pioneer of stress research. International Journal of Stress Management, 1(2), 141-143.
2. 2.Clinical of the London.Report of a commitee nominated December 14, Society of London1888;21
3. 3. Asher R. Myxodematous madness.BMJ 2:1949 p.555-562. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2051123/pdf/brmedj03641-0005.pdf
4. Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry,1960; 23:56-62.
5. Akdemir A, Örsel SD, Dağ I ve ark. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nin (HDDÖ) geçerliği-güvenirliği ve klinikte kullanımı. Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi 1996; 4:251-259.
6. Hatotani N, Nomura J, Yamaguchi T & Kitayama I. Clinical and experimental studies on the pathogenesis of depression. Psychoneuroendocrinology, 1977;2(2):115-130.
7. Targum SD, Sullivan AC & Byrnes SM. Compensatory pituitary-thyroid mechanisms in major depressive disorder. Psychiatry research, 1982;6(1), 85-96.
8. Wahby, V., Ibrahim, G., Friedenthal, S., Giller, E., Kosten, T., & Mason, J. (1989). Serum concentrations of circulating thyroid hormones in a group of depressed men. Neuropsychobiology, 1989;22(1), 8-10.
9. Joffe, R. T., & Levitt, A. J. Major depression and subclinical (grade 2 hypothyroidism) Psychoneuroendocrinology, 1992;17(2-3), 215-221.
10. Joffe RT & Levitt, AJ. Thyroid function in psychotic depression. Psychiatry research.1990;33:321-322.
11. Gold MS, Pottash LC & Extein IRL. Hypothyroidism and depression: evidence from complete thyroid function evaluation. Jama, 1981;245(19), 1919-1922.
12. Whybrow, P. C. (1994). The therapeutic use of triiodothyronine and high dose thyroxine in psychiatric disorder. Acta Medica Austriaca, 21(2), 47-52.
13. Tallis, F. (1993). Primary hypothyroidism: A case for vigilance in the psychological treatment of depression. British journal of clinical psychology, 32(3), 261-270.
14. Wiersinga, W. M. (1995). Subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism. I. Prevalence and clinical relevance. The Netherlands journal of medicine, 46(4), 197-204.
15. Joffe, R. T., Singer, W., Levitt, A. J., & MacDonald, C. (1993). A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression. Archives of General Psychiatry, 50(5), 387-393.
16. Joffe, R. T., & Singer, W. (1990). A comparison of triiodothyronine and thyroxine in the potentiation of tricyclic antidepressants. Psychiatry Research, 32(3), 241-251.

Presentation ID / Sunum No= 34

Oral Presentation / Sözlü Sunum

E Vitamini Verilen Talasemili Çocuklarda E Vitaminin Antioksidan Enzimler ve Biyokimyasal Parametreler Üzerine Olan Etkisinin İncelenmesi

Gülşen YALÇIN[1], Şükrü CANGAR[1], Canan VERGİN[1], Eser YILDIRIM SÖZMEN[2], Muhterem YALÇIN[2]

[1]Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İZMİR
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İZMİR

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, E vitamini alan ve almayan beta talasemi major tanılı hastalarda ve sağlıklı kontrol gruplarında E vitamininin antioksidan ve biyokimyasal parametrelere etkisini belirlemek ve bu parametreler arasındaki ilişkileri değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 31 beta talasemi major tanılı hasta alındı. Hastalar E vitamini alan (n=17) ve E vitamini almayan (n=14) olarak iki gruba ayrıldı. Kontrol grubu olarak yaş ve cins dağılımı çalışma grubuna benzeyen ve hematolojik olarak normal olan (n=11) sağlıklı çocuklardan seçildi. Hastalara E vitamini 200 Ü/gün üç ay uygulandı. Eritrosit superoksid dismutaz (SOD), katalaz aktivite düzeyleri biyokimyasal yöntemlerle ölçüldü.

Bulgular: İki grupta SOD ($p<0.05$) ve katalaz ($p<0.01$) seviyeleri arasında anlamlı korelasyon bulundu. E vitamini verilen grupta düşük SOD ve katalaz aktivitesi bulundu. HbF ve SOD arasında pozitif korelasyon ve HbA1 ile SOD seviyeleri arasında negatif korelasyon bulundu. Hasta iki grubun hemoglobin seviyeleri arasında herhangi bir fark bulunmadı. Laktat dehidrogenaz (LDH) dışında diğer rutin biyokimyasal parametreler arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı.

Sonuç: Bu bulgular E vitamini uygulamasının oksidan aktiviteyi azaltabileceğini ancak transfüzyon gereksinimlerini azaltamayacağını göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Beta talasemi major, süperoksid dismutaz, katalaz, E vitamini

ABSTRACT

Objective: The aim of the present study was to determine the effect of vitamin E on antioxidant and biochemical parameters in patients with beta-thalassemia major who took vitamin E and those who did not, and healthy control groups and to evaluate the relationships among these parameters.

Materials and Methods: The patients consisted of 31 patients with beta-thalassemia major. The patients were divided into two groups as those who received vitamin E (n=17) and those who did not take vitamin E (n=14). The control group was selected from healthy children whose age and gender distribution were similar to the study group and who were hematologically normal (n=11). Patients were administered vitamin E 200 U/day for three months. Erythrocyte superoxide dismutase (SOD) and catalase activity levels were measured by biochemical methods.

Results: Significant correlation was found between SOD ($p<0.05$) and catalase ($p<0.01$) levels in two groups. Low SOD and catalase activity was found in the vitamin E group. A positive correlation was found between HbF and SOD and a negative correlation between HbA1 and SOD levels. There was no difference between the hemoglobin levels of the patient two groups. There was no correlation between routine biochemical parameters except Lactate dehydrogenase (LDH).

Conclusion: These findings emphasize that vitamin E administration may reduce oxidant activity, but not transfusion requirements.

Keywords: Beta thalassemia major, superoxide dismutase, catalase, vitamin E

GİRİŞ

Talasemiler herediter anemilerdir. Hafif formları insandaki genetik hastalıklar arasında en sık rastlanandır. Bu anemilere hemoglobin sentezindeki mutasyonlar neden olur. Türk talasemi hastalarında yapılan gen analizlerinde en sık IVS I-110 (G → A) mutasyonu bulunmuştur.[1] Beta talasemilerde β globin sentezinin azlığı veya kaybı söz konusudur. Fazla globin zincirleri süperoksid oluşumuna neden olurlar. Süperoksid oluşum reaksiyonunda irreversibl hemikromlar oluşur. Bu sırada hem, demir ve globulin ayrılır. Ayrılan demir apoferritin ile birleşerek ferritini oluşturur. Ferritin ise denatürasyonla hemosiderine dönerken ortama Fe^{++} iyonlarını bırakır. Bu iyonlar ise oksijenin varlığında fenton reaksiyonu ile ortamda daha fazla serbest radikal oluşmasına yol açarlar. Oluşan serbest radikaller eritrosit membranına saldırarak lipid peroksidasyonuna yol açarlar. Bozulan eritrosit membran yapısında ikincil değişiklikler meydana gelir. Bunlar arasında en önemlileri eritrosit membranın kırılganlığının artması, iyon seçiciliğinin kaybolması ve azalan eritrosit yarı ömrüdür. Artmış reaktif oksijen türleri ve lipid peroksidasyonu, birçok hastalığın patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. Oksidatif hasarın diabetes mellitus, kalp damar, kanser, hematolojik hastalıklar gibi birçok hastalıkla ilişkili olduğu belirtilmiştir.[2] Karaciğerde ksenobiyotik metabolizma sırasında oluşan reaktif metabolitler, glutatyon-S-transferaz ile glutatyonla (GSH) kombine edilerek toksik metabolitlere dönüştürülür. Fazla oluşmaları durumunda hücresel makromoleküllere saldırıp hücre hasarı ve ileri dönemde kansere dönüşebilen değişikliklere yol açarlar.[3] Antioksidan savunma normal metabolik işleyişlerinin doğal bir sonucu olarak ortaya çıkan serbest radikal molekülleri belirli düzeyde kaldıkları sürece organizmanın yabancı maddeler ve enfeksiyöz ajanlara karşı savunma sistemini oluşturmaktadır. Doğal antioksidan enzimler; süperoksid dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz enzimleridir. Bu enzimlerden SOD, süperoksit radikalini hidrojen perokside ve oksijene dönüştürürken, katalaz da hidrojen peroksiti suya dönüştüren antioksidan enzimlerdir. Artmış süperoksidin üretimi talasemi hastalarında süperoksid radikalini parçalayan SOD'un artmış aktivitesinin desteklemektedir.[4,5]

E vitamin eritrosit membran yapısındaki poliansatüre yağ asidlerini lipid peroksidasyonuna karşı korumakta olup, yağda çözünen en önemli nonenzimatik antioksidandır. Peroksil radikallerini temizleyerek peroksidasyon zincirlerini uzatan basamakları engellemekte ve zincir kırıcı bir antioksidan olarak tanımlanmaktadır. E vitamini memeli membranın integral parçası olup lipid tabakasında yer alan tek antioksidandır.

Literatürde homozigotik beta talasemi anemisinde oksidan/antioksidan sistem ilişkiyi gösteren az sayıda çalışma mevcuttur.[6] Çalışmamızda homozigotik beta talasemi major tanısı konmuş E vitamini alan ve almayan hasta grupları ile sağlıklı bireylerden oluşturulan kontrol grubunda, antioksidan sistemin en önemli bileşenleri olan SOD ve katalaz ölçülerek aralarındaki ilişki araştırıldı.

ARAÇ-GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma Grupları

Çalışma üç grup olarak belirlendi. Hasta grubu olarak; Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Hematoloji polikliniğinde izlenen hemoglobin elektroforezi ve mutasyon analizleri ile tanıları doğrulanmış, klinik bulguları uyan ve düzenli transfüzyon alan 31 beta talasemi major tanılı hasta alındı. Hastalar E vitamini alan (n=17) ve E vitamini almayan (n=14) olarak iki gruba ayrıldı. Kontrol grubu olarak yaş ve cins dağılımı çalışma grubuna benzeyen ve hematolojik olarak normal olan (n=11) sağlıklı çocuklardan seçildi. Kontrol grubundaki çocuklara talasemi taşıyıcılığını ekarte etmek için hemoglobin elektroforezi yapıldı. E vitamini alan gruba 200 Ü/Gün E vitamini verildi.

Antioksidan ve biyokimyasal analizlerde kullanılan Laboratuvarlar

Bu çalışmada; E vitamini, SOD, katalaz düzeyleri Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim dalında çalışılmıştır. Diğer rutin analizler Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında ve Seroloji laboratuvarında çalışılmıştır.

Antioksidan ve biyokimyasal analizlerde kullanılan araç-gereçler

Spektrofotometre-LKB11, soğuk santrifüj-Hettich, pH metre-Copenhangen PHM63 PH meter, su banyosu-Koterman, hassas terazi-Mettler, otomatik pipetler, santrifüj tüpleri, kuartz ve cam küvet, otomatik pipetler-Gilson, cam pipetler, derin dondurucu, otoanalizör, haemocounter-Coulter cihazları kullanılmıştır.

Antioksidan enzim ölçümlerinde kullanılan kimyasal maddeler ve çözeltiler

SOD tayininde kullanılan madde ve çözeltiler:

a-Epinefrin (sigma)

b-Karbonat tampon. pH=10.2

Anhidr Na_2CO_3 (Merck), $NaHCO_3$ (Merck)

c-Superoksid dismutaz standartı.

Bowin eritrosit SOD 3.000. (sigma)

Katalaz tayininde kullanılan madde ve çözeltiler:

a-Hidrojen peroksid

b-Fosfat tampon

KH_2PO_4 (merck) 6.81g/lt

$Na_2HPO_42H_2O$ 8.9g/lt

c-H_2O_2-Fosfat tampon 0.16 ml H_2O_2 (%30), 100 ml fosfat tamponunu eklenmektedir.

Hemolizat hazırlanması ve hemoglobin tayininde kullanılan madde ve çözeltiler:

a-Serum fizyolojik (%0.9 NaCl) (Merck)

b-Drapkin Çözeltisi

c-Hemoglobin standartı

E vitamin tayininde kullanılan madde ve reaktifler:

a-Absolü etanol

b-n-heptan (Sigma)

c-2-2'-Dipiridil (Sigma) çözeltisi (%0.12) absolü etanol ile hazırlanmıştır.

d-FeCl3 (%0.12) çözeltisi, FeCl36H2O (Riedel de Haen) absolü alkolle hazırlanmıştır.

e-E vitamini çalışma standartı

f-6N HCL cam malzemelerin temizliğinde kullanılmıştır.

Çalışmada kullanılan yöntemler

Eritrositlerde yapılan analizler: Plazmaları ayrılmış olan heparinize kan örnekleri üç kez %0.9 NaCl çözeltisi ile yıkandıktan sonra soğuk distile su ile (1/5) hemolize edilmiş ve bu hemolizatlarda bekletilmeden SOD, katalaz ve hemoglobin tayinleri yapılmıştır.

SOD analizi: Hemolizatlar karbonat tamponat ile 1/1000 dilüe edilerek pH=10.2 değerinde epinefrinin, adrenokroma otoksidasyonu temeline dayalı kalorimetrik yöntem ile tayin edilmiştir.

Katalaz tayini: Hemolizatlar fosfat tamponu ile 1/1000 dilüe edilerek hidrojen peroksidin katalaz tarafından parçalanması temeline dayalı UV spektrofotometrik yöntem ile katalaz düzeyleri tayin edilmiştir. Bir taze hazırlanan 30nM H_2O_2 (0.3 ml H2O2 (%30)+99.7 ml dalga boyunda absorbans azalması 15 sn aralıklarla, 3 dakika boyunca okunmuş ve lineer regresyonlara göre her bir analiz için en uygun absorbanslar bulunarak, k değerleri aşağıdaki şekilde hesaplanmıştır.

$K=2.3/\Delta \times logA1/A2$

Üniteye çevirmek için

$1U=2.3\times logA1/A2/t\times 6.93\times 10^3=U/0.1\times 10=U/ml\times 1000(dilusyon)=U/ml$ sonuçları standardize edebilmek için veriler g/Hb olarak değerlendirilmiştir.

Hemoglobin Tayini: 5 ml drabkin çözeltisine 0.02 ml hemolizat eklenerek 5 dakika sonra 546 nm dalga boyunda suya karşı okunmuştur. Sonuçlar aşağıdaki şekilde hesaplanmıştır.

Deney/standart×%g standart×son hacim/kan hacmi×1/100=%g hemoglobin

E vitamin tayini: Serum E vitamin konsantrasyonu aşağıdaki şekilde hesaplanmıştır.

$$\frac{\text{Örnek absorbansı}_{(510nm)}\text{-(Faktör×örnek absorbans}_{(460nm)})}{\text{Standart absorbansı}} \text{ X µmol/ml st=µmol E vit/ml}$$

İstatiksel analiz

Çalışmamamızda bulguların istatistik değerlendirmesi için SPSS programından yararlanılmıştır. İkili karşılaştırmalar için çiftleştirilmiş iki yönlü student t testi ve Wilcoxan nonparametrik testi E vitamini uygulamasının etkilerinin araştırmak için MANOVA testi, korelasyonlar için çiftleştirilmiş düzenli korelasyon testi kullanılmıştır. Tablolardaki sonuçlar ortalama SEM (ortalamanın standart hatası) olarak verilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamızda kontrol (n=11), E vitamini alan (n=17), E vitamini almayan (n=14) olmak üzere üç grup belirlendi. Hastalarımızın 21 (%67.75)'i kız, 10 (%32.25)'u erkek olup ortalama yaşı 8.84±4.37 yıl olarak bulundu. Çalışmamızda 31 hastada yapılan mutasyon analizleri anne ve babadan konfirme edildi. Mutasyon analiz sonuçları; IVS I-110 (%64.51), IVS I-6 (%12.90), IVS II-1 (%9.67), IVS II-745 (%4.84), IVS I-1 (%3.239, Cd 39 (%3.23), C-30(%1.62) olarak bulunmuştur.

E vitamini almayan grupta MCV, MCH, MCHC, RDW değerleri sırasıyla 79.88±5.62 (fl), 26.33±2.14 (pg), 33.44±1.55 (g/dl), 15.85±3.16 (%) bulunurken alan grupta 81.10±4.17 (fl), 26.97±1.55 (pg), 33.22±0.52 (g/dl), 13.88±2.77 (%) bulundu (Tablo 1). Hastaların yıllık kan transfüzyonu 152.29±60.60 ml/kg/yıl olarak bulundu. Vitamin E alan ve almayan talasemi hastalarının yıllık kan transfüzyon ihtiyaçları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Alkalen fosfataz E vitamin alan grupta 769.88±1120.05 Ü/L, almayan da 509.500±297.92 Ü/L bulundu ($p<0.05$). LDH ise vitamin E alan grupta 445.82±174.18 Ü/L, almayan da 572.64±199.39 Ü/L tespit edildi ($p<0.05$). E vitamini alanlarda total bilirubin 1.03±0.33 mg/dl, indirekt bilirubin 0.8±0.33 mg/kg bulunurken, almayanlarda ise total bilirubin 1.65±1.02 mg/dl, indirekt bilirubin 1.3±0.5 mg/dl tesbit edildi ($p<0.03$) (Tablo 1). Hastaların yapılan tetkiklerinde ürik asit E vitamin alan grupta 3.50±1.33 mg/dl, almayan grupta ise 3.61±1.20 mg/dl bulundu. E vitamin alan grupta ALT 50.00±28.39 Ü/L, AST 46.73±22.07 Ü/L almayan grupta ise ALT 52.68±22.98 Ü/L, AST 53.12±28.30 Ü/L bulundu (Tablo 2). E vitamini alan grupta ferritin 3265.11±3166.86 ugr/lt bulundu. Almayan grupta ise 3808.21±2425.26 ugr/lt bulundu. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel anlamlı bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 3). E vitamini alan grupta E vitamin düzeyi 36.14±14.40, almayan grupta ise 22.69±13.75 bulundu ($p<0.01$). E vitamin düzeyi kontrol grubunda 29.14±5.92 saptanırken hasta ve kontrol grupları arsında ise istatistiksel bir anlam bulunmadı ($p>0.05$). E vitamini alan grupta SOD 1321.46±514.61 U/gr Hb, almayan grupta 1897.00±931.25 U/gr Hb bulundu. E vitamini alan ve almayan grup SOD düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptandı ($p<0.05$). Total hasta grubu ferritin ile vitamin E arasında negatif korelasyon tesbit edildi ($p<0.05$) ($r=-0.5858$). E vitamini alan grupta eritrosit katalaz düzeyi 1276.64±203.63 U/gr Hb, almayanda 1416.64±143.62 U/gr Hb bulunmuştur ($p<0.03$). E vitamini tedavisinin eritrosit katalaz düzeyinin etkilediği saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubunun eritrosit katalaz düzeyleri arasında istatistiksel fark görülmedi ($p>0.05$) (Tablo 3).

Talasemik hasta grubunda HbF düzeyleri %57.09±33.30 bulundu. HbF ile SOD düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon ($p<0.03$) ($r=0.3465$) saptandı. HbA1 ile SOD arasında negatif bir korelasyon gözlendi ($p<0.04$) ($r=-0.3182$) HbA2 düzeyleri ile SOD arasında istatistiksel bir anlam saptanmadı. Beta talasemi hastaların 4 (%12.90) tanesinde hipersplenizm bulguları geliştiği için splenektomi yapıldı. Ancak splenektomi yapılan ve yapılmayan hastaların SOD, katalaz ve E vitamin düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı.

TARTIŞMA

Talasemi ülkemizde en önemli genetik hastalıklardan biridir. Son yıllarda serbest oksijen radikalleri ile ilgili hastalıklar giderek önem kazanmaktadır. Talasemide artmış globülin sentezi ve bunun sonucunda oluşan süperoksid radikallerinin eritrositte yaptığı hasar hastalığın başlıca patofizyolojisini oluşturmaktadır. Huisman-Kutlar ve arkadaşlarının yaptıkları çakışmada Türkiye, Bulgaristan, Yugoslavya ve Yunanistan'da

→

talasemi hastalarında yapılan gen analizlerinde en sık IVS 1-110 (G A) mutasyonunu sıklıkla bulmuşlardır.[7] Bulmuş olduğumuz mutasyonlar önceki çalışmalarda yapılanları desteklemektedir.

Çinko eksikliği E vitamin düzeyini etkileyen faktörler arasındadır. Alkalen fosfataz çinko eksikliğini gösteren önemli bir enzimdir ve çinko eksikliğinde deprese olur. Çinko eksikliği lipid düzeyinin düşüklüğü ile beraberdir. Hastalarımızda alkalen fosfatazın ve lipid düzeyinin normal olması, tüm hastaların çinko replasman tedavisi alması ve iyi ekonomik düzey nedeniyle, çinkonun E vitamini düzeyini etkileyebilecek olumsuz bir faktör olmadığını düşündürdü.

Talasemi hastalarında artmış oksidan stres reaksiyonu olarak tüketilen ve düzeyi düşen E vitaminin kullanılması ile olumlu hematolojik düzelmeler olduğunu bildiren çalışmalar vardır.[8] Ancak E vitamin tedavisinin karşı antioksidan sistemde düzelmeye rağmen hematolojik bulgularda bir değişiklik oluşturmadığı da rapor edilmiştir.[9,10,11] Hematolojik parametreler açısından değerlendirildiğinde, defektif globülin sentezi talasemide azalmış hem sentezi ile birliktedir.[12] Eritrositte non hem demirinin birikimi, sideroblastta artmış eritrosit ferrtin ve hemosiderin varlığını açıklar.[13] Demir güçlü oksidandır, hemoglobin ile birlikte hemoglobinin otooksidasyonunu stimüle ederek süperoksid oluşturur. Livrea ve arkadaşları düzenli transfüzyon alan talasemi hastalarında artmış eritrosit demir miktarı talasemi hücrelerinde ilave oksidan faktör olarak gösterilmiştir.[6] Sürekli transfüzyonla talasemi eritrositlerinde ikincil demir yüklenmesine bağlı peroksidatif hasara maruz kalmaktadırlar. Peroksidatif hasarla birlikte peroksidasyon ürünü olan malondialdehid ferritin ile birlikte artış göstermektedir. E vitamini ise ferritin düzeyi ile ters orantılı olarak azalmaktadır. Sonuçlar ikincil demir yüklenmesine bağlı E vitamin tüketimi ile açıklanmaktadır.[14] E vitamini uygulanan hastalardaki hematolojik bulguları içeren yayınları incelediğimizde çoğunluğun E vitamini uygulanan vakalarda anlamlı hematolojik düzelme olmadığı yönündedir. Suthutvoravut ve arkadaşları E vitamini desteklenmesinden sonra GSH-PX aktivitesi azalırken, hemotokrit değerlerinde bir değişme olmadığını tesbit etmişlerdir.[10] Miniero ve arkadaşları E vitamini uygulanan talasemik hastalarda SOD ve GSH-PX aktivitesi düşerken hemotolojik bulgularda bir değişme olmadığını göstermişlerdir, Rachmilewitz ve arkadaşları da transfüzyon gereksiniminde bir değişiklik olmadığını saptamışlardır.[11,15] George ve arkadaşları eski talasemi vakalarında belirgin E vitamin düşüklüğü tesbit etmişlerdir. E vitamin düzeylerinin düşüklüğü talasemide globülin zincirlerinden kaynaklanan serbest oksijen radikallerini nötralize etmek için E vitaminin kullanılması ile açıklamışlardır.[16]

Çalışmamızda E vitamini kullanılması ile gruplar arasındaki ferritin düzeyleri arasında anlamlı bir fark görülmedi. Talasemi eritrositlerinde antioksidan olarak rol oynayan E vitaminin irreversibl hemikromlardan ayrılan demirden kaynaklanan ferritin oluşumuna engel olmadığı sonucuna varıldı. Ancak tüm hasta gruplarında ferritin ile vitamin E arasında negatif bir korelasyon gözlendi. Livrea ve arkadaşlarının belirtiği gibi serum ferritin düzeyi ile E vitamini arasında bu negatif korelasyonun sekonder demir yüklenmesinin yol açtığı oksidatif ürünlere karşı kullanılan E vitamin tüketiminden kaynaklandığı sonucuna varıldı.[6] Giardini ve arkadaşları ise E vitaminin alan ve almayan grupların serum demir düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptamamışlar ancak parenteral E vitaminin verilmesinin takiben 25 gün sonra hemoglobin düzeyinde artma ve transfüzyonda gecikmeyi sağladıklarını belirtmişlerdir.[8] Triadau ve arkadaşları yaptıkları çalışmada serum ferritin/ALT oranının demir alımı ile korele olduğunu tesbit etmişlerdir. Ferritin/ALT oranının transfüzyon esnasında düzenli olarak arttığını göstermişlerdir. Ferritin/ALT oranı özellikle akut demir yüklenmesinden kaynaklanan yüksek ferritin düzeyinin akut veya kronik karaciğer hasarını göstermede tek başına ferritin düzeyinden daha sağlıklı olduğunu tesbit etmişlerdir.[17] Çalışmamızda ferritin/ALT oranı E vitamin alanlarda ve almayanlarda artış göstermedi. Bu oranın artmamış olması vakalarımızda henüz kronik karaciğer hasarı oluşmadığını düşündürmektedir. Ağır HbH hastalarında yapılan SOD, GSH-PX ve katalaz incelemesinde SOD ve GSH-PX artmış oksidatif yanıtla artarken, katalazda düşme bulunmuştur. Katalazdaki bu düşüklük fazla miktarda oluşan H_2O_2 ve artmış radikal üretiminin yol açtığı enzimler üzerindeki yıkıcı hasara bağlanmıştır.[18] Minero ve arkadaşları 131 talasemi hastasında yaptıkları çalışmalarda eski talasemi hastalarında E vitaminin daha belirgin düşük olduğu, E vitamin replasmanından sonra antioksidan parametrelerde düzelme olduğunu göstermişlerdir.[15] Yüksek SOD aktivitesi hastalığın ağırlığı ile de ilişkilidir. Eritrosit SOD aktivitesi HbH hastalığında β talasemiden daha yüksek çıkmıştır.[18] Talasemi vakalarında diğer bir soruda yüksek SOD'un kaynağıdır. Buradaki soru artmış SOD aktivitesinin anormal talasemi eritrositlerinden mi yoksa artmış genç hücrelerden mi kaynaklandığıdır. Genç hücreler sıklıkla artmış SOD aktivitesi içerirler. Yenchitsomanus ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda yüksek SOD aktivitesi sadece yüksek retikülosit aktivitesine bağlanmamıştır. Büyük olasılıkla artmış talasemi hücrelerinden kaynaklanmaktadır. Talasemi hücrelerinde artmış globülin zincirleri vardır ve bunlar süperoksid meydana getirirler.[19] Aynı zamanda lipid membran peroksidasyonu artmıştır. Bu bulgular

süperoksid ve diğer serbest radikallerin eritrosit hasarından ve artmış serbest radikal üretiminden sorumlu olabilirler. Süperoksid üretiminde eritrosit SOD aktivitesi splenektomize ve nonsplenektomize hastalarda belirgin farklılık göstermedi. Eritrositlerde artmış SOD aktivitesi hastalığın ciddiyetine bağımlı ise de talasemi hastalarındaki yüksek SOD aktivitesi daha az hasarlanmış eritrositler tarafından nötralize edilebilir. Bununla birlikte bu çalışmada artmış SOD aktivitesi, hastalığın ciddiyeti ile ilişkili bulunmuştur. Bulgular eritrosit SOD aktivitesinin talsemide artışının, artmış süperoksid reaksiyonu ve buna kompanse olduğunu gösterir. Bu durum artmış beta zincirlerinin varlığına bağlı artmış süperoksid miktarlarından kaynaklanabilir. Beta talasemi hastasının zimosan veya pma ile uyarılmış nötrofillerinde SOD üretiminin arttığı tesbit edilmiştir. Dinlenmede artmış nötrofil SOD düzeyi ferritin düzeyleri ile belirgin bir biçimde korele bulunmuştur. Karaciğer biyopsilerinde artmış ferritin birikimi ve kronik karaciğer hastalığı bulguları gözlenmiştir. Hepatit B, immunglobulin seviyesi ve T hücre durumu ile SOD arasındaki korelasyon gözlenmeyip sonuçlar talasemide demir ve oksijen radikallerinin etkileşiminin karaciğerdeki olası hasarını düşündürmüştür.[20]

E vitamin alan hastalarda, almayan hasta grubuna göre bulunan eritrosit SOD ve katalaz düşüklüğü, E vitaminin antoksidan olarak talasemi eritrositlerindeki antioksidan resistansı artırıcı etkisi olarak değerlendirildi. Total eritrosit SOD'daki düşüşün nedeni, talasemi eritrositlerindeki artmış oksidan hasarın enzimler üzerindeki olumsuz yıkıcı etkisine bağlı olabileceği düşünüldü.

HbF normalde adultlarda %0.6'dan daha düşük seviyededir. HbF düzeyi talasemi ve sickl cell anemi gibi bazı genetik hastalıklarda yüksektir. Rochette ve arkadaşları yaptıkları çalışmada HbF'nin talasemi ve sickl cell anemide klinik düzelme ile artış gösterdiğini tesbit etmişlerdir. Zago ve arkadaşları homozigot talasemili doğan çocuklarda HbF düzeyini belirgin düzeyde düşük bulmuşlardır.[21,22] Çalışmamızda SOD düzeyleri ile HbF arasında pozitif korelasyon bulundu ve organizmanın daha az okside olan, HbF'nin koruyucu özelliğinden dolayı yüksek SOD'un oksidan strese yanıt olarak arttığını düşündürdü. Ayrıca HbA1 düzeyi ile SOD arasında negatif uyum vardı. Bu durumu hastalığın oksidan stresi artırma ölçüsünde normal hemoglobini düşürmesi olarak değerlendirildi.

Bilirubin, ürik asid, ALP, ALT, AST ile antioksidan enzimler arasında istatiksel anlamlı bir uyum saptanmadı. Talasemi hastalarının karaciğerinde kronik dönemde yükselen bu parametrelerle antioksidan enzimler arasındaki ilişkiyi daha sağlıklı değerlendirebilmek için antioksidan enzimlerin, erken dönemlerde eritrosite ilaveten karaciğer sitozolünde de çalışılması gerektiğini düşünüyoruz.

E vitamini almayan talasemi hastalarında LDH düzeyini, E vitamin alanlara göre istatiksel olarak anlamlı bulundu. LDH'nın eritrositin hemolizini yansıtan bir gösterge olması E vitamini almayan hastalarımızın hemolize daha duyarlı olduğunu düşündürdü.

SONUÇ

Talasemili hastalarda E vitamini alan ve almayan gruba göre hematolojik bulguların farklılık göstermemesi ve E vitamini alan hastalarda antioksidan enzimlerdeki düşüklük, E vitaminin antioksidan durumu düzeltirken, transfüzyon gereksinimini azaltmadığı sonucuna varıldı.

REFERANSLAR

1- Baysal EK, Indrak G, Bozkurt JH. The β-thalassemia mutations in population of Cyprus. British journal of Haematology. 1992; 8: 607-609.
2- Selek S, Aslan M, Horoz M, et al. Oxidative status and serum PON1 activity in beta-thalassemia minor. Clin Biochem. 2007; 40: 287-291.
3- Murray RK, Mayes PA. Harper's biyochemistry. Lange Medical Book. U.K 1990.
4- Advani R, Rubin E, Mohandas N, et al. Oksidative red blood cell membrane injury in the pathophysiology of severe mouse beta-thalassemia. Blood. 1992; (79-4): 1064-1067.
5- Morel DW, Liera MM, Friday KE. Treatment of cholesterol-fed rabbits with dietary vitamins E and C inhibits lipoprotein oxidation but not development of atherosclerosis. J. Nut. 1994; 124: 2123-2130.
6- Livrea MA, Tesoriere L, Pintaudi AM, et al. Oxidative stress and antioxidant status in beta-thalassemia major: iron overload and depletion of lipid-soluble antioxidants. Blood. 1996; 88: 3608-3614.
7- Huisman THJ. β thalassemia in four mediterranean countries: an editorial commentary. Hemoglobin. 1990; (14-1): 35-39.
8- Giardini O, Cantani A, Donfrancesco A, et al. Biochemical and clinic effects of vitamin E administration in homozygous beta-thalassemia. Acta vitaminol Enzymol. 1985; (7-1): 2-5.

9- Scott MD, Jeoren JM, et al. Effect of excess alfa-hemoglobin chains on celluler and membrane oxidation in model beta- thalassemic erytrocytes. J. Clin. İnvest 1993; 91: 1706-1712.
10- Suthutvoravut U, Hathirat P, Sirichakwal P, et al. Vitamin E status, glutathione peroxidase activity and the effect of vitamin E supplementation in children with thalassemia. J Med Assoc Thai 1993; (76-2): 146-152.
11- Rachmilewitz EA, Korberg A, Acker M. Vitamin E deficiency due to increased consumption in beta-thalassemia and Gaucher's disease. Ann N Acad Sci. 1982; 393: 336-47.
12- Scott MD, Lubin BH, Zuro L, et al. Erytrocyte defense againist H_2O_2. J Lab Clin Med. 1991; 50: 745-752.
13- Jacops A, Peters SW. Ferritin concentration in normal and abnormal erytrocytes measured by immunoradiometric assay with antibodies to heart and spleen ferritin and Mousbauer spectroscopy. Br J Haematılogy. 1981; 49: 201-207.
14- Livrea MA, Tesoriere L, et al. Oxidative stress and antioxidant in beta-thalassemia major: iron overload and depletion of lipid-soluble antioxidants. Blood. 1996; 3608-3614.
15- Miniero R, Canducci E, Ghigo D, et al. Vitamin E in beta-thalassemia. Acta Vitaminol Enzymol. 1982; 4(1-2): 21-25.
16- George E, Wong MJ, et al. Peripheral haemolysis, lipd peroxidation iron status and vitamin E in haemoglobin H syndromes in West Malaysia. Singapure Med J. 1993; (34-3): 241-244.
17- Triadou P, Regnat-Lusinchi A, Girot R. Laboratorie d'Hématologie, Hòpital Necker-Enfant Eur J Haematol. 1989; (43-5): 423-427.
18- Prasartkaew S, Bunyaratvej A, Fucharoen S, et al. Comparison of erythrocyte antioxidative enzyme activities between two types of haemoglobin H disease. J Clin Pathol. 1986; (39-12): 1299-1303.
19- Yenchitsomanus P, Wasi P. İncreased erythrocyte superoxide dismutase activities in beta 0-thalassemia/haemoglobin E and in haemoglobin H diseases. J Clin Pathol. 12983.(36-3): 329-333.
20- Li Y, Ferante A, Paulos A, et al. Neutrophil oxygen radical generation. Synergistic responses to tumor necrosis factor and mono/polyunsaturated fatty acids. The Journal of clinical investigation. 1996; 97: 1605-1609.
21- Rochette J, Craig JE, Thein SL. Fetal hemoglobin levels in adults. Bood Rev. 1994; (8-4): 213-214.
22- Zago MA, Greene LJ. An HbF enrichment procedure for the HPLC analysis of γ chains. Clin Chim Acta. 1985; (148-1): 39-46.

Tablo 1: Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal değerlendirmesi

	KONTROL	**VİTAMİN E VERİLEN**	**VİTAMİN E VERİLMEYEN**	**P VALUE**
Demir (ug/lt)		142.10±47.40	144.14±77.08	p>0.05
DBK (ug/lt)		233.47±135.21	234.28±59.01	p>0.05
HbA1	%97.99±0.49	%48.31±29.19	%38.95±32.78	
HbA2	%2.00±0.49	%6.83±9.60	%3.86±3.22	
HbF	%0.00	%47.51±29.93	%57.09±33.30	
Hemoglobin (gr/dl)	13.0±0.44	9.17±1.00	8.43±1.74	p>0.05
MCV (fL)		81.10±4.17	79.88±5.62	p>0.05
RDW (%)		13.88±2.77	15.85±3.16	p>0.05
MCH (pg)		26.97±1.55	26.33±2.14	p>0.05
MCHC (g/dl)		33.22±0.52	33.44±1.55	p>0.05
LDH (U/L)		445.82±174.18	572.64±199.39	P<0.05
ALP (U/L)		769.881120.05±	609.500±297.92	p>0.05
PZ (sn)		13.58±1.00	13.92±0.82	P>0.05
T. Bil. (mg/dl)		1.03±0.33	1.65±1.02	P<0.03
İnd. Bil. (mg/dl)		0.8±0.33	1.3±0.50	P<0.03

DBK: demir bağlama kapasitesi, MCV: ortalama eritrosit volümü, RDW: eritrosit dağılım yüzdesi, MCH: ortalama eritrosit hemoglobin, MCHC: ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, LDH: laktik dehidrogenaz, ALP: alkalen fosfataz, PZ: protrombin zamanı, T.Bil: total bilirubin, İnd. Bil: indirekt bilirubin

Tablo 2: Vitamin E alan ve almayan talasemi hastalarının biyokimyasal tetkiklerin sonuçları

	VİTAMİN E ALAN	**VİTAMİN E ALMAYAN**	**P VALUE**
Ürik asit (mg/dl)	3.50±1.33	0.61±1.20	p>0.05
ALT (Ü/L)	50.00±28.39	52.68±22.98	p>0.05
AST (Ü/L)	46.73±22.07	53.12±28.30	p>0.05
Trigliserid (mg/dl)	133.46±48.44	130.21±45.40	p>0.05
Kolesterol (mg/dl)	125.51±21.97	124.54±21.95	p>0.05

ALT: alanin transaminaz, AST: aspartat transaminaz

Tablo 3: Talasemi hastalarında oksidasyon gösteren parametrelerin değerlendirilmesi

	VİTAMİN E VERİLEN	**VİTAMİN E VERİLMEYEN**	**P VALUE**
E vitamin (umol/ml)	36.14±14.40	22.69±13.75	p<0.01
Ferritin (ugrl/L)	3265.11±3166.86	3808.21±2425.26	p>0.05
SOD (Ugr Hb)	1321.46±514.61	1897.00±931.25	p<0.05
Katalaz (Ugr Hb)	1276.64±203.63	1416.64±143.62	p<0.03

SOD: süperoksid dimutaz

Presentation ID / Sunum No= 35

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Multipl Skleroz Hastalarında Atak Tedavisine Yanıtı Etkileyen Faktörler

Fatma Avşar Ertürk, Bülent Güven, Hayat Güven
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği

Özet

Amaç: Multipl skleroz (MS)'un belirleyici bir özelliği olan ataklar sıklıkla işlevsel kayıp ve yaşam kalitesinde azalmaya neden olurlar. İntravenöz metilprednizolon (İVMP) tedavisinin MS ataklarının düzelmesi üzerine hızlandırıcı etkisi bilinmekle birlikte, düzelme oranları ataklar arasında değişkenlik gösterir. Bu çalışmada MS hastalarında atak sırasında uygulanan İVMP tedavisine yanıtların değerlendirilmesi ve bu yanıtları etkileyen klinik faktörlerin ve görüntüleme özelliklerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Relapsing remitting (RR) MS tanısı konulmuş olan ve atak semptomlarının ortaya çıkmasından sonraki ilk 3 hafta içinde başvuran hastalar çalışmaya alındı. Hastaların demografik bilgilerinin yanı sıra hastalık özellikleri, atak sırasındaki EDSS puanları ve etkilenen fonksiyonel sistemler, beyin ve spinal kord manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları kaydedildi. Hastalara atak tedavisi olarak İVMP 1000 mg/gün 5 gün süreyle uygulandı. Tedavinin 5, 15 ve 30. günlerindeki EDSS puanları hesaplandı. Hastalar tedavi öncesi ve tedavinin 30. günündeki EDSS puan değişimlerine göre hastalık özellikleri ve görüntüleme bulguları açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: On üç erkek, 37 kadın olmak üzere toplam 50 RRMS hastası (yaş ortalaması 32.5±9.2, hastalık süresi 4.7±5.3 yıl) çalışmaya alındı. Tedavinin 5. gününde hastaların yarısında, 15. ve 30. günlerinde ise tüm hastalarda değişik derecelerde düzelme gözlendi. Hastaların tedavi öncesi EDSS puanları ortalaması 3.2±1.0 iken; İVMP tedavisinin 15. gününde 1.4±0.9, 30. gününde 0.4±0.6 olarak hesaplandı. Otuzuncu günde daha fazla düzelme olan hasta grubunda (EDSS'de ≥3 puan azalma) düzelmenin daha az olduğu gruba göre (EDSS'de <3 puan azalma); tedavi öncesi EDSS puanlarının daha yüksek olduğu (p<0.001), atak sırasında piramidal sistemin daha sık etkilendiği (p<0.001), beyin MRG'de serebellar demiyelinizan lezyonları bulunan hasta sayısının daha fazla (p=0.01) ve infratentoriyal lezyon yerleşiminin daha sık olduğu (p=0.04) saptandı.

Yorum: Bulgularımız, atak semptomlarındaki düzelmenin İVMP tedavisinin 30. gününde 15. gününe göre daha fazla olduğunu göstermiş; ataklardan düzelmeyi bir aydan önce değerlendirmenin yanıltıcı olabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca piramidal semptomların eşlik ettiği, daha şiddetli ve özürleyici ataklarda düzelmenin daha belirgin olduğu saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Multipl skleroz, Atak, Metilprednizolon, Özürlülük

Giriş

Multipl skleroz (MS); patogenezinde demiyelinizasyon, inflamasyon ve aksonal hasarın yer aldığı; histopatolojisi, klinik seyri, nörogörüntüleme özellikleri ve tedavi yanıtlarını içeren pek çok yönüyle heterojenite gösteren bir hastalıktır. Ataklar MS'in belirleyici bir özelliğidir ve hastaların çoğu ataklar ve remisyonlarla seyreden (relapsing remitting MS-RRMS), yeni tanımlayıcı sınıflandırmaya göre aktif tipte hastalığa sahiptir (1-3). MS atakları santral sinir sisteminin herhangi bir segmentinde yeni gelişen

demiyelinizan bir aktivitenin veya önceden var olan demiyelinizan lezyonların reaktivasyonunun klinik yansımasıdır (4,5). Ataklar sıklıkla işlevsel kayba ve hastaların yaşam kalitesinde azalmaya neden olur. Çoğu MS atağının doğal seyri, atağı izleyen ve klinik remisyonu sağlayan onarım periyodunu kapsar. Onarım fazı inflamatuvar fazdan daha yavaştır ve atakları haftalar, aylar süren kademeli ve değişken bir düzelme süreci izler (6,7). Özellikle hastalığın erken dönemlerinde inflamasyonun gerilemesi ve remiyelinizasyonun gerçekleşmesi ile atakla ilişkili yakınmalar kaybolur ve ataklar tam olarak iyileşebilir. Ancak bazen tekrarlayan ataklar sonrasında remiyelinizasyonun sınırlı oluşu ve gelişen nörodejenerasyon sonucunda, rezidüel defisitler devam edebilir ve özürlülükte basamaklı bir ilerleme görülebilir (3). MS ataklarının tedavisi atakla ilişkili özürlülük süresini kısaltmak ve gelişebilecek kalıcı özürlülüğü azaltmak açısından önemlidir. İyileşmeyi hızlandırmak, özürlülüğü gidermek, izleyen hastalık aktivitesine etki edebilmek ve uzun süreli iyileşmeyi sağlamak, yan etkileri azaltmak atak tedavisinde üzerinde odaklanılan konulardır.

MS atak tedavisinde genel yaklaşım hafif atakların tedavi gerektirmediği; ancak özürleyici semptomlarla birlikte olan orta-şiddetli MS ataklarının yüksek doz sistemik kortikosteroidler ile tedavi edilmesi şeklindedir (4,5). Yüksek doz intravenöz metilprednisolon (İVMP) tedavisinin MS ataklarında etkinliği kanıtlanmıştır ve ilk seçenek tedavi olarak önerilmektedir (8-10). Kortikosteroid tedavisinin iyileşme hızını arttırarak iyileşme süresini kısalttığı, kan–beyin bariyerinin geçirgenliğini azalttığı ve manyetik rezonans görüntülemede (MRG) kontrast tutulumunu baskıladığı gösterilmiştir (9,11). Bu bulgular klinik ataklardan sorumlu patofizyolojik mekanizmaların daha hızlı çözümlenmesinde kortikosteroid tedavisinin katkıda bulunduğuna işaret etse de, iyileşmenin derecesi hakkındaki veriler yeterli değildir. Ayrıca atak tedavisinden daha fazla yararlanan hastaların hangi özelliklere sahip olduğuna ait bilgiler de kısıtlıdır.

Bu çalışmada; RRMS hastalarında atak sırasında uygulanan İVMP tedavisine yanıtların değerlendirilmesi ve bu tedavi yanıtlarını etkileyen klinik ve görüntüleme özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem

RRMS tanısı ile izlenen, atak öncesi EDSS puanları ≤1 olan, atak semptomlarının başlangıcından sonraki ilk 3 hafta içinde başvuran 50 ardı sıra hasta prospektif olarak çalışmaya alındı. Sekonder veya primer progressif MS tanısı ile izlenen, tedavi gerektirmeyen hafif şiddette atakları olan, kortikosteroid tedavisi için kontrendikasyonu bulunan ve MS dışında başka bir nörolojik hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Semptomların atak tanımına uygunluğu değerlendirilerek; en az 24 saat devam eden, ateş veya infeksiyonun eşlik etmediği akut ya da subakut olarak yeni gelişen semptomları ve MS için tipik objektif bulguları olan hastalar çalışmaya alındı.

Hastaların demografik bilgileri, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, toplam atak sayısı, yıllık atak sıklığı, atak başlangıcından İVMP başlanmasına kadar geçen süre, atak sırasındaki Expanded Disability Status Scale (EDSS) puanları ve etkilenen fonksiyonel sistemler (piramidal, serebellar, beyinsapı, duyusal, barsak-mesane, görsel, mental), atağın mono- veya polisemptomatik oluşu kaydedildi.

Kontrastlı beyin ve spinal kord MRG bulguları (plak yerleşimleri, kontrast tutulumu) kaydedildi. T2 ve FLAIR görüntülerde saptanan demiyelinizan lezyonlar jukstakortikal, derin beyaz cevher, periventriküler, korpus kallosum, beyinsapı, serebellar, spinal kord yerleşimli olarak sınıflandırıldı. Kontrastlanan MRG lezyonlarının yerleşimleri (derin beyaz cevher, periventriküler, kallosal-perikallosal, beyinsapı, serebellar, spinal kord) belirlendi.

Tüm hastalara 5 gün süreyle İVMP 1000 mg/gün uygulandı ve atak başlangıcı ile tedavi başlangıcı arasındaki süre belirlendi. Hastalar tedavinin 5. gününde ve tedavi sonrası dönemde 15 ve 30. günlerde değerlendirilerek EDSS puanları hesaplandı. Hastalar tedavi öncesi ve tedavinin 30. günündeki EDSS puan değişimlerine göre hastalık özellikleri ve görüntüleme bulguları açısından karşılaştırıldı.

Çalışma Helsinki Bildirgesine uygun olarak ve hastanemiz etik kurulu onayı alınarak yürütüldü. Çalışmaya katılan tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam formu alındı.

İstatistiksel analiz

Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanıldı (Statistical Package for the Social Sciences, version 22.0 for Windows, SPSS Inc., Chicago, IL). Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile araştırıldı. Sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama±SD veya ortanca (minimum-maksimum) şeklinde ve kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde belirtildi. Gruplar arasındaki

karşılaştırmalarda sürekli değişkenler için Student t testi veya Mann-Whitney U testleri; kategorik değişkenler için ise Pearson ki-kare testi kullanıldı. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

Sonuçlar

Elli RRMS hastası (37 kadın, 13 erkek; yaş ortalaması 32.4±9.2) çalışmaya alındı. Ortalama hastalık süresi 4.7±5.3 yıl idi. Atak sırasında çekilen beyin ve spinal kord MRG'lerinde 46 hastada (%92) kontrastlanan lezyon belirlendi. Atak semptomlarının ortaya çıkmasından IVMP tedavisinin başlanmasına kadar geçen ortalama süre 9.7±6.2 gün olarak hesaplandı. IVMP tedavisinin 5. gününde 25 hastanın EDSS puanlarında azalma izlendi. Tedavinin 15. ve 30. günlerinde ise çalışmaya alınan tüm hastalarda EDSS puanlarında azalma olduğu saptandı. Hastaların EDSS puan ortalamaları tedavi öncesinde 3.2±1.0 iken; tedavinin 15 ve 30. günlerinde sırasıyla 1.4±0.9 ve 0.4±0.6 olarak belirlendi (Tablo1).

	n=50
Yaş (yıl)	32.5±9.2
Cinsiyet (kadın/erkek)	37 (74)/13 (26)
Hastalık başlangıç yaşı (yıl)	27.8±7.15
Hastalık süresi (yıl)	4.7±5.3
Toplam atak sayısı	3.5±2.6
Yıllık atak sıklığı (n/hastalık süresi)	2.2±2.35
İVMP öncesi EDSS puanı	3.2±1.0
İVMP sonrası 15. gün EDSS puanı	1.4±0.9
İVMP sonrası 30. gün EDSS puanı	0.4±0.6
Atak başlangıcından İVMP başlanmasına kadar geçen süre (gün)	9.7±6.2
MRG T2-FLAIR demiyelinizan lezyon yerleşimleri (hasta sayısı)	
Jukstakortikal	18 (36)
Derin beyaz cevher	31 (62)
Periventriküler	44 (88)
Korpus kallosum	43 (86)
Beyinsapı	25 (50)
Serebellar	26 (52)
Spinal kord	32 (64)
Kontrastlanan MRG lezyonu olan hasta sayısı	46 (92)
Kontrastlanan MRG lezyonu yerleşimleri (hasta sayısı)	
Derin beyaz cevher	20 (40)
Periventriküler	25 (50)
Kallosal-perikallosal	6 (12)
Beyinsapı	11 (22)
Serebellar	8 (16)
Spinal kord	14 (28)

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, beyin ve spinal kord görüntüleme bulguları.

Veriler ortalama ± standart sapma veya n (%) olarak belirtilmiştir.

İVMP: İntravenöz metilprednisolon, EDSS: Expanded Disability Status Scale, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

İVMP tedavisinin 30. gününde tedavi öncesine göre 21 hastada EDSS'de <3 puan azalma, 29 hastada ise EDSS'de ≥3 puan azalma saptandı. Otuzuncu günde daha fazla düzelme olan hasta grubunda düzelmenin daha az olduğu gruba göre; tedavi öncesi EDSS puanlarının daha yüksek olduğu (p<0.001), atak sırasında piramidal sistemin daha sık etkilendiği (p<0.001), beyin MRG'de serebellar demiyelinizan lezyonları bulunan hasta sayısının daha fazla (p=0.01) ve infratentoriyal lezyon yerleşiminin daha sık olduğu (p=0.04) saptandı. Yine bu grupta, daha az düzelme gözlenen gruba göre serebellar sistem etkilenimi daha sık, toplam atak sayısı daha fazla olmasına karşın, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Kontrastlanan MRG lezyonlarının lokalizasyonu açısından iki grup arasında istatiksel olarak fark saptanmadı (Tablo 2).

	EDSS puanında <3 puan azalma olan hastalar (n=21)	**EDSS puanında ≥3 puan azalma olan hastalar (n=29)**	***p***
Yaş	33.2 ± 10.2	32.0 ± 8.6	0.67
Cinsiyet (kadın/erkek)	16 (76.2)/5 (23.8)	21 (72.4)/8 (27.6)	0.86
Hastalık başlangıç yaşı (yıl)	28.9 ± 8.7	27.1 ± 5.8	0.40
Hastalık süresi (yıl)	2 (1-16)	3 (1-23)	0.47
Toplam atak sayısı	2 (1-14)	3 (1-10)	0.06
Yıllık atak sıklığı (n/hastalık süresi)	2 (0.5-8)	1.3 (0.25-12)	0.42
İVMP öncesi EDSS puanı	2 (2-3.5)	3.5 (3-6)	**<0.001**
İVMP sonrası 30. gün EDSS puanı	0 (0-2)	0.5 (0-2)	0.16
Atak başlangıcından IVMP başlangıcına kadar geçen süre (gün)	10 (2-20)	7 (2-20)	0.72
Atak sırasında etkilenen fonksiyonel sistemler			
Piramidal	10 (47.6)	25 (86.2)	**<0.001**
Serebellar	4 (19)	13 (44.8)	0.06
Beyinsapı	7 (33.3)	8 (27.6)	0.66
Duyusal	14 (66.7)	21 (72.4)	0.66
Barsak-Mesane	7 (33.3)	11 (37.9)	0.74
Görsel	5 (23.8)	9 (31)	0.57
Mental	4 (19)	7 (24.1)	0.67
Atak semptomları			
Monosemptomatik	6 (28.6)	3 (10.3)	0.10
Poliseptomatik	15 (71.4)	26 (89.7)	
MRG T2-FLAIR demiyelinizan lezyon yerleşimleri (hasta sayısı)			

Jukstakortikal	8 (38.1)	10 (34.5)	0.79
Derin beyaz cevher	13 (61.9)	18 (62.1)	0.39
Periventriküler	18 (85.7)	26 (89.7)	0.50
Korpus kallosum	18 (85.7)	25 (86.2)	0.64
Beyinsapı	8 (38.1)	17 (58.6)	0.15
Serebellar	6 (28.6)	20 (69)	**0.01**
Spinal kord	12 (57.1)	20 (69)	0.39
Supratentoriyal MRG lezyonları	21 (100)	29 (100)	-
İnfratentoriyal MRG lezyonları	11 (52.4)	23 (79.3)	**0.04**
Spinal Kord MRG lezyonları	12 (57.1)	20 (69)	0.39
Kontrastlanan MRG lezyonu olan hasta sayısı	19 (90.5)	27 (93.1)	0.74
Kontrastlanan MRG lezyonu yerleşimleri (hasta sayısı)			
Derin beyaz cevher			
Periventriküler	8 (42.1)	12 (44.4)	0.88
Kallosal-perikallosal	8 (42.1)	17 (63)	0.16
Beyinsapı	2 (10.5)	4 (14.8)	0.67
Serebellar	7 (36.8)	4 (14.8)	0.09
Spinal kord	2 (10.5)	6 (22.2)	0.30
	6 (31.6)	8 (29.6)	0.89
Supratentoriyal kontrastlanan lezyon	14 (73.7)	23 (85.2)	0.33
İnfratentoriyal kontrastlanan lezyon	8 (42.1)	10 (37)	0.73
Spinal kord kontrastlanan lezyonu	6 (31.6)	8 (29.6)	0.89

Tablo 2. İVMP tedavisinin 30. günündeki EDSS puanlarındaki değişikliklere göre hastaların demografik ve klinik özellikler, MRG bulguları açısından karşılaştırılması.

Veriler ortalama ± standart sapma veya n (%) olarak belirtilmiştir.

EDSS: Expanded Disability Status Scale, İVMP: İntravenöz metilprednisolon, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

Tartışma

Çalışmamızda değerlendirilen hastaların tümünde, İVMP tedavisinin 15. ve 30. günlerinde atak semptom ve bulgularında değişik derecelerde düzelme saptandı. Hastaların çoğunun henüz hastalığın erken döneminde olmaları ve MS'in doğal seyrinden kaynaklanan, ataklardan defisitsiz veya az defisitli iyileşme eğilimi (6), tüm hastaların atak sonrası değişik oranlarda da olsa düzelme göstermiş olmalarını açıklayabilir. Ayrıca çalışmaya aldığımız dokuz hastanın hastalık süresinin 10 yılın üzerinde olmasına karşın EDSS puanlarının 3'ün altında olması da bu hastaların bening MS tipine sahip bulunduklarını ve bu nedenle atak tedavisine yanıtlarının daha iyi olabileceğini düşündürebilir.

MS hastalarında kortikosteroid tedavisinin atak semptomları üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmaların sonuçları farklılıklar göstermektedir. Atak tedavisine yanıtlardaki farklılıklarda kişisel değişkenliklerin yanı sıra iyileşmenin nasıl tanımlandığı, iyileşmeyi kantifiye etmekte kullanılan yöntem ve ölçekler, değerlendirmenin zamanlanması gibi faktörler de etken olmaktadır. Bir metaanalizde plasebo ile karşılaştırıldığında yüksek doz steroidlerle tedavi edilen hastalarda EDSS puanlarının tedaviden 5-7 gün sonra 0.76 puan, 2-4 hafta sonra 0.85 puan azaldığı saptanmıştır (8). Diğer bir metaanalizde ise, yüksek doz steroidlerin plaseboya göre tedaviden 5 hafta sonra iyileşmeme oranını 0.2 oranında azalttığı bildirilmiştir (9). Hasta bildirim yöntemi ile 4238 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği NARCOMS çalışmasında;

kortikosteroidler ile atak tedavisi sonrası 1. ayda hastaların %35'i semptomlarının kötüleştiğini, %25'i değişiklik olmadığını, %40'ı ise semptomlarında iyileşme olduğunu bildirmişlerdir. Tedavinin etkinliği sorgulandığında; hastaların %15'i tedavinin düzelmelerini kötüleştirdiğini, %37'si tedavi ile değişiklik olmadığını, %48'i ise tedavi ile daha iyi düzelme olduğunu ifade etmiştir. Aynı çalışmada İVMP grubunda %51, oral kortikosteroid grubunda ise %47 oranlarında düzelme saptanmıştır (12).

Çalışmamızda İVMP tedavisi sonrası EDSS puanlarındaki azalmanın, tedavinin 30. gününde 15. güne göre daha fazla olduğu saptandı. Tedavinin 5. gününde ise hastaların yarısında düzelme gözlendi. Ancak bu hastalarda EDSS puanlarındaki değişim 15. ve 30. günlere göre daha azdı. Sonuçlarımız ataklardan düzelmeyi İVMP tedavisinin 1. ayında değerlendirmenin 15. güne göre daha uygun olabileceğini göstermiştir. Ancak atağın spontan remisyonunun sonuçlarımız üzerinde ne kadar etkisinin bulunduğunu söylemek güçtür. Çoğu MS atağını, hatta tedaviyle ilişkilendirilmeksizin, değişik derecelerde spontan düzelme izler. MS ataklarının dinamikleri farklı fenotipleri ile birleşince, verilen herhangi bir tedavinin iyileşmenin doğal seyrine katkı yapıcı etkisini ayırmayı zorlaştırır (6).

Atakların ne kadar süre sonra en fazla düzelme gösterebileceği ve düzelme sürecinin ne kadar uzayabileceği çeşitli çalışmalarla araştırılmıştır. Atak sırasında uygulanan kortikosteroid tedavisinin 1. ayında hastaların %44'ünde, 3. ayında %56'sında, 6. ayında %52'sinde; EDSS puanlarında en az bir puanlık düzelme olduğu bildirilmiştir (13). Diğer bir çalışmada atak sonrası EDSS puanlarındaki düzelme oranları 3. ayda %78, 6. ayda %86 olarak bulunmuştur (14). Bir başka çalışmada ise, ataklarında kortikosteroid tedavisi verilen hastaların, EDSS puanlarının bazale dönmesi ortalama 127 gün sürmüş ve hastaların daha sonraki takiplerinde rezidüel EDSS puanlarında belirgin bir değişim bulunmamıştır (15).

Çalışmamızda atak semptomlarının ortaya çıkışından İVMP tedavisinin başlatılmasına kadar geçen süre ile tedavi yanıtları arasında ilişki saptanmadı. Atak tedavisinin ne zaman başlatıldığında daha etkin olacağı ile ilgili görüş birliği yoktur. Genellikle kabul gören atak semptomları başladıktan sonra tedavinin olabildiğince erken (ilk 1 hafta içinde) verilmesinin daha uygun olduğudur. Fakat bu görüşü destekleyecek direkt bir kanıt bulunmamaktadır. Ataklardan sonraki 1-2 ay içerisinde atak tedavisinin başlatılabileceği belirtilmiştir (4). Atak semptomlarının başlangıcı ile tedavi başlangıcı arasındaki sürenin 4 haftadan kısa olduğu hastalarda iyileşme oranları %55, 4 haftadan uzun olan hastalarda ise %25 olarak saptanmış; ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış ve semptom ile tedavi başlangıcı arasındaki sürenin düzelme için öngörücü olmadığı bildirilmiştir (13).

Çalışmamızda atak sırasında EDSS puanı daha yüksek olan hastaların İVMP tedavisi sonrası 30. günde daha fazla iyileşme gösterdikleri saptandı. Benzer bir bulgu daha önceki bir çalışmada da bildirilmiştir. Orta şiddette ve şiddetli atak geçiren hastaların %65'nin, hafif atak geçirenlerin ise %25'nin 1. ayda iyileşme gösterdikleri saptanmış; atağın şiddeti, İVMP tedavisi sonrası 1. aydaki iyileşme için tek anlamlı ve bağımsız öngörücü olarak bulunmuştur (13).

Çalışmamızda atak sırasında piramidal bulguları olan hastaların daha fazla düzelme gösterdikleri saptandı ve bu bulgu, atak sırasında piramidal sistem etkilenimi varlığının iyi tedavi yanıtı için öngörücü olabileceğini düşündürdü. Daha ağır ataklara yol açması olası olan, piramidal sistem etkileniminin, daha fazla düzelme ile ilişkili bulunmuş olması; çalışmamızın diğer bir sonucu olan EDSS puanlarında daha fazla artışa yol açan atakların tedavi sonrası daha fazla düzelme gösterdikleri bulgusu ile uyumludur. Ancak MSBase Study Group tarafından bildirilen duyusal, görsel ve beyinsapı ataklarının diğer relaps fenotiplerine göre daha iyi düzelme gösterdikleri bilgisi ile çelişmektedir (16). Öte yandan bu sonuç; piramidal, beyinsapı, serebellar sistemlerin ve sfinkter tutulumunun hastalığın kötü prognozuna, görsel ve duysal etkilenimin ise hastalığın iyi prognozuna işaret ettiği (17) bilgisi ile birlikte değerlendirildiğinde ilginçtir ve İVMP tedavisinin atak remisyonu üzerine etkisinin, prognostik faktörlerden farklı olarak işlediğine işaret etmektedir. Benzer olarak yaş, cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, atak sıklığı, mono-polisemptomatik bulgular gibi prognostik özellik taşıyabilecek faktörler de (16-19) çalışmamızda tedavi yanıtları ile ilişkili bulunmamıştır. MSBase Study Group yaş veya hastalığın ilerlemesiyle atak şiddetinin arttığını ve düzelmenin azaldığını bildirmiştir (16). NARCOMS çalışmasında ise; cinsiyet, önceki atak sayısı ve son ataktan itibaren geçen sürenin atak iyileşmesini etkilediği belirtilmiştir (12). NARCOMS ve diğer bazı çalışmalarda kadınlarda erkeklere göre düzelmenin daha fazla olduğu saptanmıştır (12,14). Öte yandan bir çalışmada kortikosteroidlerle tedavi edilen hastalarda iyileşme üzerine cinsiyetin ve yaşın etkisiz olduğu bildirilmiştir (15).

Çalışmamızda klinik özelliklerin yanı sıra görüntüleme bulgularının da atak iyileşmesi ile ilişkisi incelendi. İVMP tedavisinin 30. gününde daha fazla düzelmenin olduğu grupta serebellar demiyelinizan

lezyonların ve infratentoriyal lezyon yerleşiminin daha sık olduğu saptandı. Elde ettiğimiz bu sonuç, serebellar ve infratentoriyal lezyon yükü daha fazla olan hastaların atak tedavisine daha iyi yanıt verebileceğine işaret edebilir. Ancak çalışmamızda atakların değerlendirilmesinde daha önemli olabilecek kontrastlanan aktif demyelinizan plakların varlığı ve yerleşimleri ile İVMP tedavisi sonrası düzelme arasında ilişki saptanmadı. Optik nöritli ve MS'li hastaların değerlendirildiği bir çalışmada kontrastlanan MRG lezyonu olan hastaların İVMP tedavisine yanıtlarının daha iyi olduğu bildirilmiş; İVMP tedavisinin kan-beyin bariyerini iyileştirdiği ve böylece bu hastaların tedaviye daha iyi yanıt verdikleri ileri sürülmüştür (20).

Çalışmamızın sonuçları, atak semptomlarındaki düzelmenin İVMP tedavisinin 30. gününde 15. gününe göre daha fazla olduğunu göstermiş; ataklardan düzelmeyi bir aydan önce değerlendirmenin yanıltıcı olabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca piramidal semptomların eşlik ettiği, daha şiddetli ve özürleyici ataklarda düzelmenin daha belirgin olduğu saptanmıştır. Hasta yaşı ve cinsiyeti, hastalık süresi, atak sıklığı gibi MS için prognostik özellik taşıyabilecek faktörler; tedavi yanıtları ile ilişkili bulunmamıştır.

Kaynaklar

1. Berkovich RR. Acute Multiple Sclerosis Relapse. Continuum (Minneap Minn). 2016 Jun;22(3):799-814. doi: 10.1212/CON.0000000000000330.
2. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B Jr, Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, Freedman MS, Goodman AD, Inglese M, Kappos L, Kieseier BC, Lincoln JA, Lubetzki C, Miller AE, Montalban X, O'Connor PW, Petkau J, Pozzilli C, Rudick RA, Sormani MP, Stüve O, Waubant E, Polman CH. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology. 2014 Jul 15;83(3):278-86. doi: 10.1212/WNL.0000000000000560.
3. Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. Neurology. 2003 Dec 9;61(11):1528-32. doi: 10.1212/01.wnl.0000096175.39831.21.
4. Frohman EM, Shah A, Eggenberger E, Metz L, Zivadinov R, Stüve O. Corticosteroids for multiple sclerosis: I. Application for treating exacerbations. Neurotherapeutics. 2007 Oct;4(4):618-26. doi: 10.1016/j.nurt.2007.07.008.
5. Repovic P, Lublin FD. Treatment of multiple sclerosis exacerbations. Neurol Clin. 2011 May;29(2):389-400. doi: 10.1016/j.ncl.2010.12.012.
6. Repovic P. Management of Multiple Sclerosis Relapses. Continuum (Minneap Minn). 2019 Jun;25(3):655-669. doi: 10.1212/CON.0000000000000739.
7. Hirst CL, Ingram G, Pickersgill TP, Robertson NP. Temporal evolution of remission following multiple sclerosis relapse and predictors of outcome. Mult Scler. 2012 Aug;18(8):1152-8. doi: 10.1177/1352458511433919.
8. Miller DM, Weinstock-Guttman B, Béthoux F, Lee JC, Beck G, Block V, Durelli L, LaMantia L, Barnes D, Sellebjerg F, Rudick RA. A meta-analysis of methylprednisolone in recovery from multiple sclerosis exacerbations. Mult Scler. 2000 Aug;6(4):267-73. doi: 10.1177/135245850000600408.
9. Filippini G, Brusaferri F, Sibley WA, Citterio A, Ciucci G, Midgard R, Candelise L. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(4):CD001331. doi: 10.1002/14651858.CD001331.
10. Tremlett HL, Luscombe DK, Wiles CM.Use of corticosteroids in multiple sclerosis by consultant neurologists in the United Kingdom. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998 Sep;65(3):362-5. doi: 10.1136/jnnp.65.3.362.
11. Burton JM, O'Connor PW, Hohol M, Beyene J. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD006921. doi: 10.1002/14651858.CD006921.pub3.
12. Nickerson M, Marrie RA. The multiple sclerosis relapse experience: patient-reported outcomes from the North American Research Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS) Registry. BMC Neurol. 2013 Sep 10;13:119. doi: 10.1186/1471-2377-13-119.
13. Nos C, Sastre-Garriga J, Borràs C, Río J, Tintoré M, Montalban X. Clinical impact of intravenous methylprednisolone in attacks of multiple sclerosis. Mult Scler. 2004 Aug;10(4):413-6. doi: 10.1191/1352458504ms1068oa.
14. Iuliano G, Napoletano R, Esposito A. Multiple sclerosis: relapses and timing of remissions. Eur Neurol. 2008;59(1-2):44-8. doi: 10.1159/000109260.
15. Hirst C, Ingram G, Pearson O, Pickersgill T, Scolding N, Robertson N. Contribution of relapses to disability in multiple sclerosis. J Neurol. 2008 Feb;255(2):280-7. doi: 10.1007/s00415-008-0743-8.

16. Kalincik T, Buzzard K, Jokubaitis V, Trojano M, Duquette P, Izquierdo G, Girard M, Lugaresi A, Grammond P, Grand'Maison F, Oreja-Guevara C, Boz C, Hupperts R, Petersen T, Giuliani G, Iuliano G, Lechner-Scott J, Barnett M, Bergamaschi R, Van Pesch V, Amato MP, van Munster E, Fernandez-Bolanos R, Verheul F, Fiol M, Cristiano E, Slee M, Rio ME, Spitaleri D, Alroughani R, Gray O, Saladino ML, Flechter S, Herbert J, Cabrera-Gomez JA, Vella N, Paine M, Shaw C, Moore F, Vucic S, Savino A, Singhal B, Petkovska-Boskova T, Parratt J, Sirbu CA, Rozsa C, Liew D, Butzkueven H; MSBase Study Group. Risk of relapse phenotype recurrence in multiple sclerosis. Mult Scler. 2014 Oct;20(11):1511-22. doi: 10.1177/1352458514528762.
17. Ramsaransing GS, De Keyser J. Benign course in multiple sclerosis: a review. Acta Neurol Scand. 2006 Jun;113(6):359-69. doi: 10.1111/j.1600-0404.2006.00637.x.
18. Amato MP, Ponziani G. A prospective study on the prognosis of multiple sclerosis. Neurol Sci. 2000;21(4 Suppl 2):S831-8. doi: 10.1007/s100720070021.
19. Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM, Cobb K, Fontoura P, Gould MK, Nelson LM. Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. Arch Neurol. 2006 Dec;63(12):1686-91. doi: 10.1001/archneur.63.12.1686.
20. Sellebjerg F, Jensen CV, Larsson HB, Frederiksen JL. Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging predicts response to methylprednisolone in multiple sclerosis. Mult Scler. 2003 Feb;9(1):102-7. doi: 10.1191/1352458503ms880sr.

Presentation ID / Sunum No= 43

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Meyan Kökü (Licorice) Kullanımına Bağlı Hipokalemi ve Ani Başlangıçlı Hipertansiyon: Tek Merkez Deneyimi

Okan AKYÜZ
Bilecik Devlet Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Bilecik/Türkiye
Yazışma adresi:
Nefroloji Uzm.Dr.Okan Akyüz Ertuğrulgazi mahallesi, Bilecik Devlet Hastanesi No:36, 11130 Bilecik Merkez/Bilecik Tel: 05065982968 e-mail:drokanakyuz@hotmail.com

Özet

Amaç: Ani başlangıçlı hipertansiyon ve hipopotasemi ile nefroloji polikliniğine başvuran sekonder hipertansiyon düşünülerek tetkik edilen 10 hastada meyan kökü kullanımı tespit edildi. Bu çalışmanın amacı ani başlangıçlı hipertansiyon olgularında meyan kökü(licorice) başta olmak üzere bitkisel ürün kullanımının sorgulanmasını vurgulamaya çalıştık.

Materyal ve metod: Kasım 2018 ve haziran 2020 tarihleri arasında nefroloji polikliniğine başvuran ani başlangıçlı hipertansiyonu olan 10 hasta(6 kadın, 4 erkek) çalışmaya dahil edildi. Hastaların detaylı anamnezleri, kan biyokimyasal tekikleri, kan gazı sonuçları, tam idrar tetkikleri, plazma renin aktivitesi ve plazma aldosteron düzeyleri, ekokardiyografik değerlendirmeleri, göz dibi incelemeleri, sürrenal MR ve renal arter doppler tetkikleri, arteryel tansiyon takipleri holter ile kayıt altına alındı.

Bulgular: Bilinen hipertansiyon ve ek hastalığı olmayan hastaların 6'si kadın 4'ü erkek idi. Hastaların ortalama yaşı 45.3 ± 9.34 yıl idi. Bütün hastaların hepsinde sürrenal MR ve renal arter doppler görüntüleme tetkikleri normal saptandı. Hastaların tümünde metabolik alkaloz ve hipopotasemi vardı.

Sonuç: Ani başlangıçlı hipertansiyon veya sonradan semptomatik olan hipertansiyon ile polikliniklere başvuran hastalarda anamnezin ayrıntılı alınması ve bitkisel ilaç kullanımının mutlaka sorgulanması, gereksiz tetkik ve hasta morbiditesini azaltacaktır.

Anahtar Kelimeler: hipokalemi, meyan kökü, sekonder hipertansiyon, metabolik alkaloz

Giriş: Licorice (Meyan kökü) antik Yunanca bir kelime olup tatlı kök anlamına gelir. Meyan kökü tarih boyunca çeşitli formlarda kullanılmıştır. Antik çağlarda Mısırlıların, Asurluların ve Romalıların meyan kökü şerbetini içecek olarak kullandıkları biliniyor (1,2). Günümüzde meyan kökü, sakızlar, ağız spreyleri, şekerlemeler, sağlık ürünleri, antiasitler, çiğneme tütünleri, ilaçlar, bazı alkollü-alkolsüz içecekler ve bitkisel çaylarda bulunmaktadır (1,2). Meyan kökünün aktif maddesi steroid yapıda glisirretinik asitidir. Bu madde kortizol-kortizon dönüşümünde aktif rol alan 11 beta hidroksisteroid dehidrogenaz tip-2(11-beta-HSD2) enzimini inhibe eder (3). Sonuçta aşırı mineralokortikoid artışına neden olur. Fizyolojik şartlarda bu enzim mineralokortikoid reseptörlere nonselektif bağlanarak kortizolün bağlanmasını önlemek için kortizolü böbrekte inaktif hale getirir. Kortizol böbreklerde mineralokortikoid reseptörlere bağlanarak mineralokortikoid benzeri işlev görür. Fizyolojik şartlarda bu durum oluşmaz. Çünkü 11-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz enzimi böbrekte kortizolu kortizona dönüştürür. Kortizon mineralokortikoid reseptöre bağlanamaz. 11-Beta-hidroksisteroid dehidrogenaz yetersiz ise kortizol böbrekte kortizona dönüşemez. Sonuçta 11-beta-HSD2 eksikliğinden kaynaklanan kortizol artışı, genellikle net mineralokortikoid aktivitesinde belirgin bir yükselmeye yol açar. Bu durum meyan kökü kullanımımına bağlı enzim inhibisyonu yoluyla pseudoaldosteronizm tablosuyla sonuçlanır. Klinikte hasta karşımıza ani başlayan hipertansiyon öyküsü, hipokalemi, hipernatremi ve metabolik alkalozun eşlik ettiği tabloyla çıkar.

Materyal ve metod: Kasım 2018 ve haziran 2020 tarihleri arasında Bilecik devlet hastanesi nefroloji polikliniğine başvuran ani başlangıçlı hipertansiyonu olan 10 hasta (6 kadın, 4 erkek) çalışmaya dahil edildi.

Hastaların detaylı anamnezleri, kan biyokimyasal tetkikleri, kan gazı sonuçları, tam idrar tetkikleri, plazma renin aktivitesi ve plazma aldosteron düzeyleri, kardiyoloji ile konsülte edilerek ekokardiyografik değerlendirmeleri, göz konsültasyonu ile göz dibi incelemeleri, sürrenal MR ve renal arter doppler tetkikleri, arteryel tansiyon takipleri 24 saatlik tansiyon holter ile kayıt altına alındı. Sekonder hipertansiyon nedeniyle takip edilen hastalarda ani başlayan hipertansiyon, hipokalemi, metabolik alkaloz nedeninin meyan kökü (likoris) kullanımına bağlı olduğu 10 hastanın sonuçları değerlendirildi. Hastaların verileri hastane veritabanında bulunan bilgi işlem sisteminden alındı.

Bulgular: Hastaların 6'sı kadın 4'ü erkek idi. Hastaların ortalama yaşı 45.3 ± 9.34 yıl idi.(Tablo 1) Hastaların hiçbirinde hipertansiyon, antihipertansif ilaç kullanımı ve bilinen ek hastalık yoktu. Hastaların tümünde çekilen sürrenal MR ve renal arter doppler görüntüleme sonuçları normal olarak saptandı. Tam idrar tetkiki sonuçlarında patoloji saptanmadı. Hastaların kardiyoloji tarafından yapılan ekokardiyografik değerlendirmelerinde sol ventrikül hipertrofisi saptanmadı. Hastaların yapılan göz dibi incelemesinde hipertansif retinopati saptanmadı. 24 saatlik tansiyon holter ile arteryel tansiyonları kayıt edildi. Hastaların tamamında plazma aldosteron düzeyi ve plazma renin aktivitesi yanında potasyum düzeyleri normal düzeyin altında saptandı. Kan gazı değerlendirmesinde hastaların tamamında metabolik alkaloz vardı. Kan biyokimyasal tetkiklerinde hastaların böbrek fonksiyon testleri normal (ort ± std: 0.78 ± 0.09 mg/dl) olarak saptandı. Bütün vakaların hipopotasemisi (ort ± std: 2.74 ± 0.34 mEq/dl) vardı. Vakaların serum sodyum düzeyleri 143.5 ± 1.85 mEq/dl idi. Tansiyon holter ile değerlendirilen sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalaması sırasıyla 189.4 ± 10.03 mmHg, 100.8 ± 6.93 mmHg olarak saptandı. Hastaların ortalama plazma renin aktivitesi düzeyi 0.14 ± 0.02 ng/ml (0.2-1.6 ng/ml/saat) idi. Plazma aldosteron düzeyi 4.35 ± 0.60(6.8-17.3 ng/ml) olduğu görüldü.(Tablo 2)

Tablo 1: Olguların Demografik Özelliklerin Dağılımı

		Min-Max	**Ort±SD**
Yaş (yıl)		28-82	45.3±9.34
		n	**%**
Cinsiyet	**Kadın**	6	60
	Erkek	4	40

Tablo 2: Olguların Biyokimyasal Ölçümlerinin Dağılımı

	Min-Max	Ort±SD
Kreatinin(mg/dl)	0.65-0.93	0.78±0.09
Sodyum(mEq/dl)	140-146	143.5±1.85
Potasyum(mEq/dl)	2.2-3.3	2.74±0.34
Plazma renin aktivitesi(0.2-1.6 ng/ml/saat)	0.11-0.18	0.14±0.02
Plazma aldosteron düzeyi(6.8-17.3 ng7ml)	3.3-5.4	4.35±0.60

Tablo 3: Hastaların karşılaştırmalı holter, görüntüleme ve kan gazı sonuçları

Vakalar	Aktif şikayet	Kan gazı (venöz)	Görüntüleme Sonuçları(sürrenal MR-renal arter doppler)	24 saatlik tansiyon holter sonuçları(sistolik/diyastolik) ortalaması
1.vaka	Baş, boyun ve sırt ağrısı	PH:7.47 HCO3:26.2 PCO2:36.7	normal	184/95 mmHg
2.vaka	Yaygın eklem ağrısı, halsizlik	PH:7.49 HCO3:27.3 PCO2:35.8	normal	187/102 mmHg
3.vaka	Baş ağrısı	PH:7,50 HCO3:29.3 PCO2:39.5	normal	196/107 mmHg
4.vaka	Çarpıntı, halsizlik	PH:7.53 HCO3:30.4 PCO2:43.5	normal	202/112 mmHg
5.vaka	Baş ağrısı, uykusuzluk	PH:7.49 HCO3:31.2 PCO2:45.6	normal	174/94 mmHg
6.vaka	Bacaklarda güçsüzlük, halsizlik	PH:7.46 HCO3:28.1 PCO2:36.6	normal	178/96 mmHg
7.vaka	Ellerde ve kollarda güçsüzlük	PH:7,54 HCO3:33.8 PCO2:46.6	normal	198/105 mmHg

8.vaka	Baş ve boyunda ağrı uyuşma	PH:7.54 HCO3:34.1 PCO2:45.3	normal	186/95 mmHg
9.vaka	Sırt ve bel ağrısı	PH:7.49 HCO3:29.2 PCO2:41.2	normal	206/110 mmHg
10.vaka	Halsizlik	PH:7.46 HCO3:27.3 PCO2:38.5	normal	183/92 mmHg

Tartışma: Hipertansiyonlu bir hastanın değerlendirilmesi, olası nedene ve kabul edilebilir kan basıncı kontrolüne ulaşmadaki zorluk derecesine bağlıdır, çünkü sekonder hipertansiyonun birçok formu "tedaviye dirençli" hipertansiyona yol açar (4). Primer (idiyopatik veya esansiyel) hipertansiyona sahip olma olasılığı yüksek olan hastalar, nispeten sınırlı bir değerlendirmeye tabi tutulur çünkü kapsamlı laboratuvar testleri genellikle çok az değer taşır.

Aksine, sekonder hipertansiyonun olası varlığına işaret eden klinik ipuçlarına sahip hastalar daha kapsamlı bir değerlendirmeden geçmelidir. Sekonder hipertansiyon varsa, en etkili tedavi stratejisi genellikle hipertansiyonun altında yatan spesifik mekanizmaya odaklanan bir stratejidir. Ek olarak, bu bozuklukların bir kısmı tedavi edilebilir ve bu da kan basıncının kısmen veya tamamen normale dönmesine yol açar.

Her hipertansif hastada sekonder hipertansiyon için tam bir değerlendirme yapmak uygun maliyetli olmadığından, sekonder hipertansiyonu düşündüren klinik ipuçlarının farkında olmak önemlidir.

Tek başına veya kombinasyon halinde sekonder hipertansiyonu düşündüren bir dizi genel klinik ipucu vardır. Şiddetli veya dirençli hipertansiyon, önceden stabil değerlere sahip bir hastada gelişen kan basıncında akut yükselme veya artmış değişkenlik, 30 yaş altında obez olmayan, ailede hipertansiyon öyküsü olmayan ve hipertansiyon için başka hiçbir risk faktörü (örneğin; Obezite) olmayan hastalar, malign ve akselere hipertansiyon (örneğin; retinal hemoraji, papil ödem, kalp yetmezliği, hipertansif ensefalopati, akut böbrek hasarı gibi uç organ hasarı olması), hipokalemi ve metabolik alkaloz gibi elektrolit bozukluklarıyla ilişkili hipertansiyon, ergenlik öncesi başlayan hipertansiyon klinisyen için uyarıcı olmalı sekonder hipertansiyon olası nedenlerini düşünmelidir. Bizim çalışmamızda da ani başlangıçlı uç organ hasarı olmayan tedaviye dirençli ve elektrolit bozukluğu olan hastalar tipik tanımlamalara uygun olarak başvurdu.

Aşikar mineralokortikoid fazlalığı sendromu, genetik bir bozukluk ve meyan kökü (glycyrrhiza glabra'nın kökü) veya meyan kökü benzeri bileşiklerin (karbenoksolon gibi) kronik alınması neticesinde primer aldosteronizmde görülen bulgulara neden olabilir; hipertansiyon, hipokalemi , metabolik alkaloz ve düşük plazma renin aktivitesi. Bununla birlikte, bu bozukluklarda plazma aldosteron seviyeleri, primer aldosteronizmde olduğu gibi, yükselmek yerine düşüktür. Bu bozuklukların patogenezi aydınlatılmıştır. Renal mineralokortikoid reseptörleri aldosteron ve kortizole benzer afinite ile bağlanır. Kortizolün plazma konsantrasyonu, aldosterondan yaklaşık 100 kat daha yüksek olmasına rağmen, mineralokortikoid reseptörlerinin kortizol tarafından aktivasyonu, normalde 11-beta-hidroksisteroid dehidrojenaz tip 2 enzimi tarafından aldosteron etkisinin olduğu bölgelerde inaktif kortizona dönüşmesi nedeniyle sınırlıdır (5). Bu dönüşüm minerakortikoid fazlalılığı sendromu 11-beta-HSD2 genindeki bir mutasyon nedeniyle ve meyan kökü (glisirretinik asit) içerisindeki enzimi inhibe eden bir bileşik nedeniyle meyan kökü alımıyla bozulmuştur (6).

Minerakortikoid fazlalılığı sendromu düşük doğum ağırlığı, gelişme geriliği, erken çocukluk çağında şiddetli hipertansiyon başlangıcı ve yaygın hedef organ hasarı, bilinmeyen bir mekanizmadan kaynaklanan hiperkalsiüri, nefrokalsinozis ve böbrek yetmezliği ile karakterizedir (7). Bu belirtilere, düşük plazma aldosteron konsantrasyonu dışında tüm primer aldosteronizm bulguları (hipertansiyon, hipokalemi, metabolik alkaloz ve düşük plazma renin aktivitesi) eşlik eder. Çalışmamızda hipertansiyon, hipokalemi, hafif hipernatremiye eğilim, renin ve aldosteron düzeylerinde baskılanma ve metabolik alkaloz vakaların tümünde tespit edildi.

Nispeten küçük miktarlarda meyan kökü, iki hafta boyunca günde 50 g kadar alınması, normal insanlarda kan basıncında artışa neden olur (8). Bizim vakalarımızda 2 haftayı aşan belli aralıklarla kronik kullanım

mevcuttu. Teşhis tipik olarak biyokimyasal anormalliklere ve ortaya çıkan meyan kökü alım geçmişine dayanır. Oral olarak alınan meyan kökünün kaynağı belli olmayabilir; örneğin aromalı sakız, çiğneme tütün ve çayın bazı formlarında mevcuttur (9, 10). Bizim çalışmamızda tüm olgulardan alınan anamnezde aktardan aldıkları bitki çayları ve meyan kökü ekstraktı şeklinde aldıklarını öğrendik.

Meyan kökü alımının kesilmesi (veya diğer glisirretinik asit kaynağı) genellikle gerekli olan tek tedavidir. Potasyum takviyeleri veya potasyum tutucu bir diüretik başlangıçta hipokalemiyi tedavi etmek için gerekli olabilir, ancak meyan kökü etkisi geçtikten sonra (tipik olarak bir haftadan az) klinik tamamen düzelmektedir. Bizim çalışmamızda sadece 1 hastaya potasyum replasmanı yapıldı. Tamamına ilk anda amlodipin başlandı. Meyan kökü kullanımının anlaşıldıktan sonra alımın kesilmesinden sonraki kontrol ve takiplerinde amlodipin tüm vakalarda kesildi. Kontrol biyokimyasal tetkiklerinde serum sodyum ve potasyum düzeyleri ve metabolik alkaloz düzeldi.

Sonuç: Günümüzde alternatif tıp uygulamaları ve bitkisel madde kullanımı çok yaygın olup, medya organları aracılığıyla insanlar teşvik edilmektedir. Meyan kökü bunlardan sadece biri olup uygunsuz kullanımlarda morbidite ve mortaliteyle sonuçlanabilir. Bitkisel ilaç kullanımı ile ilgili toplumlar bilinçlendirilmeli ve denetimler sıkı tutulmalıdır. Klinisyenler bitkisel ilaç kullanımını mutlaka sorgulamalıdır. Herşey zehir olabilir önemli olan doz ve maruz kalınan süredir.

Kaynaklar

1. Omar HR, Komarova I, El-Ghonemi M, Fathy A, Rashad R, Abdelmalak HD, et al. Licorice abuse: time to send a warning message. Ther Adv Endocrinol Metab 2012;3(4):125-38.

2. Imtıaz K.E. Sweet root, bitter pill: liquorice-induced hyperaldosteronism QJM 2011;104(12):1093–5

3. Elinav E, Chajek-Shaul T. Licorice consumption causing severe hypokalemic paralysis. Mayo Clin Proc 2003;78(6):767–8.

4. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Circulation 2008; 117:e510.

5. Quinkler M, Stewart PM. Hypertension and the cortisol-cortisone shuttle. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:2384.

6. Stewart PM. Tissue-specific Cushing's syndrome, 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases and the redefinition of corticosteroid hormone action. Eur J Endocrinol 2003; 149:163.

7. Morineau G, Sulmont V, Salomon R, et al. Apparent mineralocorticoid excess: report of six new cases and extensive personal experience. J Am Soc Nephrol 2006; 17:3176.

8. Sigurjónsdóttir HA, Franzson L, Manhem K, et al. Liquorice-induced rise in blood pressure: a linear dose-response relationship. J Hum Hypertens 2001; 15:549.

9. de Klerk GJ, Nieuwenhuis MG, Beutler JJ. Hypokalaemia and hypertension associated with use of liquorice flavoured chewing gum. BMJ 1997; 314:731.

10. Gallacher SD, Tsokolas G, Dimitropoulos I. Liquorice-induced apparent mineralocorticoid excess presenting in the emergency department. Clin Med (Lond) 2017; 17:43.

Presentation ID / Sunum No= 69

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Acute Lymphoblastic Leukemia Presenting as Suicidal Attempting

Asst. Prof. Dr. Ali GÜR
Department of Emergency, School of Medicine, Ataturk University, Erzurum, Turkey

Abstract

Depression and anxiety develop very often after the diagnosis of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). A 19-year-old male patient was admitted to the emergency department with suicidal attempting by drug intoxication. The patient had symptoms of depression for the last 3 months but there was no diagnosis of any disease. For the last 3 days, his troubles have increased gradually and he has taken 20 of the antidiabetic and antihypertensive drugs used by his mother for suicide purposes. He had no clinical features according to his medical history. Peripheral smear was performed because of low Hb and PLT values and lymphocyte dominance of the patient. According to the peripheral smear the patient was diagnosed with ALL. In this case report, we aimed to present a new diagnosis of ALL patient falling into depression before getting a diagnosis and then admitted to the emergency department by the suicidal attempt.

Key Words: Depression, Acute Lymphoblastic Leukemia, Emergency Department.

Inroduction:

Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) is a malignant disease that gives evidence as a result of spread the pause of normal lymphoid cells at one stage of hematopoietic differentiation, clonal proliferation and cells that cannot normally function in the bone marrow first and then in the peripheral circulation [1]. Patients can come to the hospital with life-threatening bleeding, infection, or respiratory distress, as well as patients can be diagnosed with asymptomatic blood count [2]. The rate of development of depression and anxiety is very high in diagnosed ALL patients [3]. In this case report, we aimed to present a patient who was admitted to the emergency department with suicidal attempting by taking drugs after falling into depression and later diagnosed as ALL.

Case Report:

A 19-year-old male patient was admitted to the emergency department with the complaint of a suicidal attempting by drug intoxication due to psychological crisis (Figure 1). In detailed anamnesis taken from the patient, the patient had a feeling of tiredness, malaise lasting for 3 months and could not enjoy life. For the last 3 days, his troubles have increased gradually and he has taken 20 of the antidiabetic and antihypertensive drugs used by his mother for suicide purposes. The patient was brought to the emergency room about 8 hours after the incident by his relatives. He had no clinical features according to his medical history. The patient's vital signs were stable except hypotension. His physical examination was normal. It was thought the drugs taken by the patient for suicide purposes could cause bleeding disorder, high potassium (K) levels, hypotension, hypoglycemia and treatment for this was started in the emergency department. From the patient's blood tests, we found that white blood cell (WBC) value was 29.1 10^3/ML, lymphocyte level was 18.310^3/ML, hemoglobin (Hb) level was 5.8 g/dl, thrombocyte (PLT) level was 93 10^3/ML. Lymphocyte dominance was remarkable. The glucose value was 111 mg/dl. We performed Ultrasonography and we found spleen size 16.5 cm and liver size 18 cm. Psychiatry consultation was requested due to suicidal attempting. The patient was diagnosed with major depression by psychiatry. Peripheral smear was performed because of low Hb and PLT values and lymphocyte dominance of the patient and hematology consultation requested. The patient's peripheral smear showed the dominance of chromatin network coarse lymphoblasts whose nuclei could not be selected. According to the peripheral smear the patient was diagnosed with ALL. The cause of the patient's attempted suicide, malaise, not enjoying life was thought to be due to ALL. The patient was hospitalized in hematology intensive care. The patient was started on chemotherapy protocol and

treatment for ALL at the hematology intensive care unit. Recovery in the patient's condition and distancing from suicidal thoughts were observed. The patient was discharged from the hospital for control and follow-up. The Patient's psychiatric outpatient clinic entries were monitored through the hospital system. It was determined that the patient did not have suicidal thoughts and had no psychological problems in their controls within one year.

Discussion:

The reason for the occurrence of ALL is still unknown, although it is caused by hereditary and acquired factors affecting the genes responsible for lymphoid hemostasis [4]. Signs and symptoms during the diagnosis of the disease include a period of about 4 weeks or sometimes a period of several months. Anemic symptoms such as latergia, fatigue, loss of appetite; infectious symptoms such as fever; bleeding symptoms such as bruising, rash; organ infiltration such as hepatomegaly, splenomegaly, the mediastinal mass may be seen as symptoms in ALL patients. However, some cases may be asymptomatic [5]. In our case, the patient's only symptom was fatigue and covered a period of about 3 months. Hepatomegaly was present as an organ infiltration.

It is often reported that there are psychological problems for cancer patients. Depression, panic attacks, anxiety, acute stress disorders can be seen in cancer patients [6-7]. A study conducted by Myer et al. [7] is reported that depression develops immediately after diagnosed in ALL patients within 1 year and this is a serious problem. In our case, the patient was depressed without knowing he had cancer and without being diagnosed ALL. As a result, he had attempted suicide. We think that psychological disorders may occur clinically before being diagnosed with ALL.

Mediastinal findings, central nervous system findings, and genitourinary findings can be seen as symptoms in ALL patients [8]. In our case, none of these symptoms were present. Unlike these symptoms, there were present psychological symptoms such as not enjoying life and introversion. It should be kept in mind that ALL patients can also apply to non-organic psychiatric symptoms.

Kanellopoulos et al. [9] reported that anxiety and depression levels are associated with poor quality of life in ALL patients. It is mentioned that patients who have received ALL treatment and survived this disease are more compatible with life in terms of health and psychiatry and their psychological problems are reduced [9]. In our case, the patient was discharged and suicidal thoughts disappeared after treatment. It was determined that the patient did not have any psychological problems in his psychiatric follow-up within a year.

Conclusion :

It should be known that psychiatric problems can be seen without a diagnosis in ALL patients although psychiatric problems occur after diagnosis in most ALL patients and they can apply to emergency services with the results of these symptoms.

References:

1- Rabin KR, Gramatges MM, Margolin JF, Poplack DG. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Principles and Practice of Pediatric Oncology, 7th ed. (Eds PA Pizzo, DG DG):463-97. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2015
2- Celkan T. Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemisi. Klinik Gelişim Dergisi.2007;20:14-25
3- Baytan B, Aşut Ç, Kantarcıoğlu AÇ, Evim MS, Güneş AM. Health-Related Quality of Life, Depression, Anxiety, and Self-Image in Acute Lymphocytic Leukemia Survivors. Turk J Hematol 2016;33:326-330
4- Wiemels JL, Cazzaniga G, Daniotti M, et al. Prenatal origin of acute lymphoblastic leukaemia in children. Lancet 1999; 354:1499-503.
5- Smith OP, Hann IM. Clinical features and therapy of lymphoblastic leukemia. In: Arceci RJ, Hann IM, Smith OP(eds). Pediatric Hematology, Third Edition. Blackwell Publishing 2006:450-81.
6- Rabineau KM, Mabe PA, Vega RA. Parenting stress in pediatric oncology populations. J Pediatr Hematol Oncol 2008;30:358-365
7- Myers RM, Balsamo L, Lu X, Devidas M, Hunger SP, Carroll WL, Winick NJ, Maloney KL, Kadan-Lottick NS. A prospective study of anxiety, depression, and behavioral changes in the first year after a diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia. Cancer 2014;120:1417-1425
8- Uzunhan TA, Karakaş Z. Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemisi. Çocuk Dergisi 2012;12(1):6-15.

9- Kanellopoulos A, Hamre HM, Dahl AA, Fosså SD, Ruud E. Factors associated with poor quality of life in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia and lymphoma. Pediatr Blood Cancer 2013;60:849-855.

Figure 1: The Patient Admitted to The Emergency Department

Presentation ID / Sunum No= 76

Oral Presentation / Sözlü Sunum

COVID-19 Hastalarında Klinik ve Laboratuvarın Hastalık Ağırlığı ile Korelasyonu

Correlation of Clinic and Laboratory with Severity of Disease in COVID-19 Patients

Uzm. Dr. İlim IRMAK
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Özet

Giriş: Yeni tip Coronavirüs (SARS-CoV-2) enfeksiyonunun sebep olduğu 2019 (COVID-19) insandan insana temas ve damlacık yoluyla bulaşın olduğu salgın niteliğinde bir halk sağlığı sorunudur. Bugüne kadar pek çok çalışmada COVID-19 hastaların klinik ve laboratuvar faktörlerin hastalık ciddiyeti ile ilişkisi tanımlanmıştır. Çalışmamız ise COVID-19 Hastalarında Klinik ve Laboratuvarın Hastalık Ağırlığı ile Korelasyonu incelemeyi amaçlamıştır.

Metod: Çalışmaya merkezimiz COVID-19 kliniğinde, 6 ile 12 Nisan 2020 tarihleri arası COVID-19 tanısı ile yatarak tedavi görmüş hastalar dahil edildi. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri geriye dönük incelenerek elde edilen verilerin CALL ağırlık skoru ile korelasyonu analiz edildi.

Bulgular: Toplamı 71 olan çalışma hastalarının yaş ortalaması 48.5±16.4 olup %45'ini (n=32) kadınlar oluşturmaktaydı. Ortalama hastane yatış süresi 11±10.8 gün ve hastaların %88.7'sinde (n=63) pnömoni saptanmıştır. Korelasyon analizinde, CALL ağırlık skoru ile hastane yatış süresi orta düzey (r=0.503, p<0.001), prokalsitonin (r=0.302, p=0.007), D-dimer (r=0.330, p=0.005) ve troponin (r=0.463, p<0.001) ile zayıf düzey pozitif korelasyon saptanırken, hemoglobin (r=-0.478, p<0.001), albümin (r=-0.345, p=0.003) ve sodyum (r=-0.375, p=0.001) değerleri ile zayıf düzey negatif korelasyon saptandı.

Sonuç: COVID hastalarında hastalığın ağırlık skoru arttıkça hastane yatış süreleri, prokalsitonin, D-dimer ve troponin değerleri pozitif yönde artış gösterken hemoglobin, albümin ve sodyum değerleri ise azalma göstermiştir.

Anahtar sözcükler: COVID-19, hastalık ciddiyeti, klinik, laboratuvar

Giriş

Yeni tip Coronavirüs (SARS-CoV-2) enfeksiyonunun sebep olduğu coronavirus disease 2019 (COVID-19) ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde bildirilmiş olup, insandan insana temas ve damlacık yoluyla bulaşın olduğu salgın niteliğinde bir halk sağlığı sorunudur (1). Virüsün kolay bulaşabilirliği nedeniyle yeni ve ciddi vakalar her geçen gün hızlıca artmakta ve yayılmaktadır. Dünyada toplam vaka sayısı beş milyonun ve ölüm sayısı 340.000'in üzerinde iken bu sayıları ülkemizde sırası ile 150.000'i ve 4000'i aşmaktadır (2). Dünya Sağlık Örgütünün Mart ayı verilerine göre dünyada ölüm oranı %3.4 ülkemizde ise bu oran %2.3 seviyesinde bildirilmiştir. Bu nedenle WHO bireysel ve publical izolasyon ve önlem önerileri bildirmiş ve birçok ülke çeşitli yöntemlerle salgına karşı yoğun çaba harcamaktadır (3).

Bugüne kadar pek çok çalışmada COVID-19 pnömonisinde klinik ve laboratuvar faktörlerin hastalık ciddiyeti ile ilişkisi tanımlanmıştır. Başlıca; eşlik eden kronik kalp ve solunum hastalıkları, yaş, erkek cinsiyet, obezite, oksijen saturasyonu, dakika solunum sayısı, radyolojik bulgular, laboratuvar belirteçlerden ise serum ferritin, C-reaktif protein (CRP), D-dimer, troponin, laktat dehidrogenaz (LDH), kreatinin kinaz ve lenfopeni hastalık ağırlığı ile ilişkisi bildirilmiştir (4,5). Ancak bu klinik ve laboratuvar özelliklerin artış ve azalış trendi ve derinliğine göre hastalık ağırlığının ne derecede etkilendiğine ilişki kanıt yoktur. Yakın

zamanda Ji ve ark. Yapmış oldukları bir çalışmada hastalık ağırlığı ile ilişkili klinik ve laboratuvar parametreler üzerinden hastalık ağırlığını yansıtan bir sayısal skor geliştirilmiştir (6). Çalışmamızda COVID-19 Hastalarında Klinik ve Laboratuvarın bu skor ile ilişkisi incelenerek hastalık ağırlığı ile korelasyonun incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve metod

Çalışmaya merkezimiz COVID-19 kliniğinde, 6 ile 12 Nisan 2020 tarihleri arası COVID-19 tanısı ile yatarak tedavi görmüş hastalar dahil edildi. Hastaların demografik (yaş, cinsiyet vb.), klinik (yatış süreleri, pnömoni, komorbidite vb.) ve laboratuvar özellikleri (rutin hemogram ve biyokimyasal laboratuvar değerleri) geriye dönük incelenerek elde edilen verilerin CALL ağırlık skoru ile korelasyonu analiz edildi.

CALL ağırlık skoru ise ek hastalık (var ise 4, yok ise 1 puan), yaş (60 yaş üzeri 3, 60 yaş ve altı 1 puan), lenfosit sayısı (>1 $x10^9$/L ise 1, ≤1 $x10^9$/L ise 3 puan) ve LDH (≤250 ise 1, 250-500 ise 2, (>500 ise 3 puan) değerlerine göre 4-13 arasında değişebilen bir puanlama sisteminden oluşmaktadır (6).

Bulgular

Toplamı 71 olan çalışma hastalarının yaş ortalaması 48.5±16.4 olup %45'ini (n=32) kadınlar oluşturmaktaydı. Ortalama hastane yatış süresi 11±10.8 gün ve hastaların %88.7'sinde (n=63) pnömoni saptanmıştır (Tablo 1). Korelasyon analizinde, CALL ağırlık skoru ile hastane yatış süresi orta düzey ($r=0.503$, $p<0.001$), prokalsitonin ($r=0.302$, $p=0.007$), D-dimer ($r=0.330$, $p=0.005$) ve troponin ($r=0.463$, $p<0.001$) ile zayıf düzey pozitif korelasyon saptanırken, hemoglobin ($r=-0.478$, $p<0.001$), albümin ($r=-0.345$, $p=0.003$) ve sodyum ($r=-0.375$, $p=0.001$) değerleri ile zayıf düzey negatif korelasyon saptandı (Resim 1, Tablo 2).

Tartışma

COVID-19'un klinik fenotipi ve laboratuvar bulgularını değerlendirmek ve hastalık şiddetini belirlemek için çok sayıda çalışma gerçekleştirildi. Çok merkezli bir çalışmada başlıca hastane yatış süreleri, CRP, prokalsitonin ve albümin gibi inflamatuar belirteçlerin hastalık ciddiyeti ile ilişkili olduğu saptanmıştır (7). Bunun yanısıra, koagülatif ve sepsis ilişkili belirteçler olan D-dimer, fibrinojen ve troponinin hastalık ağırlığı ile ilişkili olduğu da çalışmalarla gösterilmiştir (8). Ancak bugüne kadar yapılan araştırmaların heterojen çalışma tasarımı ve yetersiz örneklem büyüklüğü nedeniyle tutarlı sonuçlara varılamamasına neden olmuştur. Buna ilişkin 36 çalışmayı içeren kapsamlı bir meta analiz ile klinik özelliklerin laboratuvar bulguları ile korelasyonu gösterilmiştir (9). Diğer yandan klinik ve laboratuvar belirteçlerin hastalığın akciğer tutulumu radyolojisi (CT skoru) ile korelasyon gösterdiği çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda özellikle inflamatuvar belirteç olarak iyi bilinen CRP, sedimentasyon ve nötrofil lenfosit oranı ve lenfosit sayısının akciğer radyolojik tutulum ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (10). Ancak COVID-19 hastalarında klinik ve laboratuvar belirteçlerin hastalık ciddiyeti ile korelasyonuna ilişkin bir inceleme yoktur. Çalışmamız COVID-19 hastalarında hastalık ağırlığı arttıkça bazı koagülatif ve inflamatuvar belirteçlerde (prokalsitonin, D-dimer ve troponin) artış ve negatif akut faz reaktanı olarak bilinen albümin, hemoglobinde azalma ve elektrolit değişiklikleri (Na' da azalma) geliştiğini ortaya koymuştur.

Sonuç

Çalışmamız, elde edilen klinik ve laboratuvar bulguları ile COVID-19 hastalarında hastalığın ciddiyetini öngörme ve belirlemeye katkı sağlamaktadır.

Kaynaklar

1."Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV)". www.who.int. Retrieved 10 April 2020.

2. World Health Organization. Novel coronavirus(2019-nCoV): situation report—40. Accessed February 29, 2020. https://www.who.int/docs/default-source/ coronaviruse/situationreports/20200229-sitrep-40-covid-19.pdf.

3. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 3 March 2020 - World Health Organization, March 3, 2020

4. Liu, S., Luo, H., Wang, Y., Wang, D., Ju, S., & Yang, Y. (2020). Characteristics and Associations with Severity in COVID-19 Patients: A Multicentre Cohort Study from Jiangsu Province, China. China (2/28/2020).

5. Gong, J., Ou, J., Qiu, X., Jie, Y., Chen, Y., Yuan, L., ... & Shi, Y. (2020). A tool to early predict severe 2019-novel coronavirus pneumonia (COVID-19): a multicenter study using the risk nomogram in Wuhan and Guangdong, China. medRxiv.

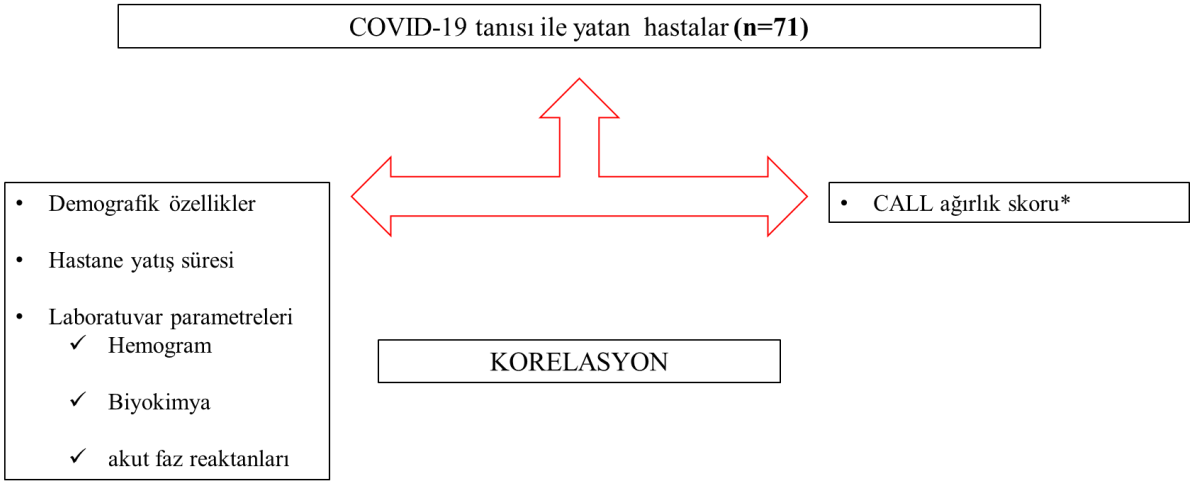
6. Ji, D., Zhang, D., Xu, J., Chen, Z., Yang, T., Zhao, P., ... & Tan, L. (2020). Prediction for progression risk in patients with COVID-19 pneumonia: the CALL Score. Clinical Infectious Diseases.

7. Feng, Y., Ling, Y., Bai, T., Xie, Y., Huang, J., Li, J., ... & Lu, Y. (2020). COVID-19 with different severity: a multi-center study of clinical features. American journal of respiratory and critical care medicine, (ja).

8. Terpos, E., Ntanasis-Stathopoulos, I., Elalamy, I., Kastritis, E., Sergentanis, T. N., Politou, M., ... & Dimopoulos, M. A. (2020). Hematological findings and complications of COVID-19. American Journal of Hematology.

9.Ghayda, Ramy Abou, et al. "Correlations of Clinical and Laboratory Characteristics of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis." International journal of environmental research and public health 17.14 (2020): 5026.

10. Tan, Chaochao, et al. "C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early." Journal of Medical Virology (2020).



Resim 1. Çalışmanın akış diyagramı

Tablo 1. Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri	
	Mean ± SD N (%)
Yaş	48.5 ± 16.4
Cinsiyet Kadın	 32 (45.1)
Ek hastalık	37 (52.1)
Sigara öyküsü	19 (26.8)
Paket/yıl	16.6 ± 10.4
Başvurudaki solunum frekansı/dk	20.2 ± 3.8
Hastane yatış süresi/gün	11 ± 10.8
Pnömoni	63 (88.7)
Laboratuvar Özellikler	
Hemoglobin (gr/dL)	13 ± 2.2
Lökosit ($x10^9$/L)	5.5 ± 2.6
Nötrofil ($x10^9$/L)	3.6 ± 2
Trombosit ($x10^9$/L)	189 ± 83
NLR	3.8 ± 3.5
Ferritin (µg/L)	337 ± 594
CRP (mg/dL)	4.3 ± 5.7
Prokalsitonin (ng/mL)	0.36 ± 2.12
AST (U/L)	32.1 ± 18.4
ALT (U/L)	27 ± 21
Total bilirübin (mg/dL)	0.66 ± 0.39
Albümin (gr/dL)	3.75 ± 0.67
D-dimer (µg/L)	± 1.64
Fibrinojen (mg/dL)	409 ± 151
CK (U/L)	200 ± 436
Sodyum (mEq/L)	136 ± 3.5
Potasyum (mEq/L)	4.07 ± 0.51
Troponin (ng/L)	6.5 ± 7.8

Tablo 2. Hastaların klinik ve laboratuvarın CALL ağırlık skoru ile korelasyonu		
	Korelasyon katsayısı (r)	P değeri
Paket/yıl	0.301	0.210
Başvurudaki solunum frekansı/dk	0.253	**0.045**
Hastane yatış süresi/gün	**0.503**	**<0.001**
Lökosit	- 0.142	0.237
Nötrofil	0.064	0.599
Trombosit	- 0.179	0.136
Hemoglobin	**- 0.478**	**<0.001**
NLR	0.332	**0.005**
Ferritin	0.229	0.56
CRP	0.207	0.083
Prokalsitonin	**0.302**	**0.007**
AST	0.148	0.218
ALT	- 0.141	0.240
Total Bilirübin	0.130	0.282
Albümin	**-0.345**	**0.003**
D-dimer	**0.330**	**0.005**
Fibrinojen	0.013	0.913
CK	- 0.133	0.267
Sodyum	**- 0.375**	**0.001**
Potasyum	0.045	0.712
Troponin	**0.463**	**<0.001**

Presentation ID / Sunum No= 104

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Serum Parathormon Düzeyinin Koroner Arter Hastalığı Ciddiyetiyle Olan İlişkisi

Yazarlar: Uz. Dr. Kemal GÖÇER[1]
[1]Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi ,Kardiyoloji Departmanı
e- mail: k.gocer01@hotmail.com
Dulkadiroğlu/Kahramanmaraş
Tel:0 344 228 28 00 Fax: + 903442515105

Amaç

Serum Parathormon (PTH) düzeyinin artışı kardiyovasküler birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Koroner Arter Hastalığı (KAH) ve PTH düzeyi ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Ancak, KAH yaygınlığını değerlendiren ve günümüzde çok sık kullanılan SYNTAX skoru ve PTH arasında ilişkiyi inceleyen veriler kısıtlıdır. Biz de bu çalışmada serum PTH düzeyinin KAH yaygınlığına etkisini inceledik.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma, Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesinde Ocak 2020 ve Haziran 2020 arasında yürütüldü. Elektif koroner anjiografi (KAG) yapılan 45 hasta çalışmaya dahil edildi. PTH düzeylerine bakıldı. KAG görüntüleri izlenerek, SYNTAX skoru hesaplandı. SYNTAX skoruna göre hastalar üç gruba ayrıldı. (0-23, 23-32, ≥33). Gruplar arasında PTH düzeyleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular

Çalışmaya katılan 45 hastanın 23' ü erkekti. (%51,3). 15 hastada SYNTAX skoru 0 ' dı. SYNTAX skoruna göre üç gruba ayrılan hastalar ile PTH düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. (p = 0,005). Gruplar arasındaki İkili karşılaştırmalarda SYNTAX skoru ≥23 olan grup ile diğer iki grup arasında PTH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. (p =0,015, p =0,017) Yapılan binary logistik regresyon analizde, cinsiyet, orta ve yüksek SYNTAX skorunun bağımsız prediktörü olarak bulundu. (p=0.012, OR=0.088, GA: 0,013- 0,586). PTH 'ın orta ve yüksek SYNTAX skoruna etkisi istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmedi. (p=0,106 OR=1,033 GA: 0,993 - 1,075)

Sonuç

Serum PTH düzeyinin yüksekliği ile orta- yüksek SYNTAX skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Ancak, bağımsız prediktörü olarak bulunmamıştır.

The Relationship Between Serum Parathyroid Hormone Level and Severity of Coronary Artery Disease

Objectives

Increased serum parathormone (PTH) levels have been associated with many cardiovascular diseases. There are studies on Coronary Artery Disease (CAD) and PTH level. However, data based on relationship between the SYNTAX score used for severity of CAD widely today and PTH are limited. In this study, we examined the effect of serum PTH level on CAD severity.

Study design

The study was conducted in Kahramanmaraş Necip Fazıl City Hospital between January 2020 and June 2020. A total of 45 patients who underwent elective coronary angiography (CAG) were included in the study.
PTH levels were measured. SYNTAX score was calculated by viewing the CAG images. Patients were divided into three groups according to the SYNTAX score. (0, 0-23, ≥23). PTH levels were statistically compared between the groups.

Results

23 of the 45 patients participating in the study were male. (51.3%). Syntax score was 0 in 15 patients. The PTH levels were compared with the patients who were divided into three groups according to SYNTAX score and a statistically significant difference was found. (p = 0.005). According to paired comparisons, a statistically significant difference was found between the group with SYNTAX score ≥23 and the other two groups in term of the PTH levels. (p = 0.015, p = 0.017).
In the binary logistic regression analysis, gender was found to be the independent predictor of the intermediate and high SYNTAX score. (p = 0.012, OR = 0.088, GA: 0.013-0.586). The effect of PTH on intermediate and high SYNTAX score was not statistically significant. (p = 0.106 OR = 1.033 CI: 0.993 - 1.075).

Conclusion:

A statistically significant relationship was found between high serum PTH level and intermediate-high SYNTAX score. However, it was not found to be an independent predictor.

Giriş

Parathormon (PTH), paratiroid bezler tarafından salgılanan ve düşük serum fosfor ve kalsiyumu ile tetiklenen bir hormondur. PTH, böbreklerden ve kemiklerden kalsiyum emilmesini sağlayarak, kandaki kalsiyum seviyesini düzenler. PTH birçok kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi gösterilmiştir. [1] Primer ve ikincil hiperparatiroidide, arter sertliğinde ve kalp kapak kalsifikasyonlarında serum PTH seviyelerinde artma saptanmıştır. [2, 3] Ayrıca, hayvan deneylerinde, yüksek PTH seviyeleri, kalp debisinde azalmayla sonuçlanmıştır. [4] Sol ventrikül hipertrofisinde artmanın, serum PTH düzeylerinde artışla ilişkili olduğu bulunmuştur. [5]

Koroner arter hastalığı (KAH) ve PTH seviyeleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren birçok çalışma olmasına karşın, KAH yaygınlığını değerlendiren çalışmalar kısıtlıdır. Biz bu çalışmada KAH' nın ciddiyetini anatomik olarak değerlendiren SYNTAX skoru baz alınarak, KAH ciddiyetiyle serum PTH düzeyi arasında bir ilişkinin olup olmadığını araştırdık.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya hastanemizin kardiyoloji polikliniğinde yapılan değerlendirmeler sonucu, efor testi pozitif olarak değerlendirilen veya miyokart perfüzyon sintigrafisinde iskemi saptanan 45 hasta alındı. 45 hastanın 15 'i kontrol grubu olarak değerlendirildi. Kontrol grubu, KAG uygulanıp, KAG görüntülemede normal epikardiyal arter olarak değerlendirilen hastalardan oluştu. Geri kalan 30 hasta SYNTAX skoruna göre sınıflandırıldılar. Akut koroner sendrom, glomerüler filtrasyon hızı (GFH) <60, osteoporoz, bilinen primer hiperparatiroidi tanısı alan ,18 yaş altı ve 80 yaş üstündeki hastalar alınmadı.

Hastaların koroner anjiografi öncesinde hemogram, biyokimya değerlerine ek olarak PTH düzeylerine de eş zamanlı ölçüldü. PTH, Beckman Coulter cihazı ile ölçüldü. Hastaların boyu, kilosu, bilinen hastalıkları ve kullandığı ilaçlar kayıt altına alındı. Hastalardan çalışma için yazılı onam alındı.

Koroner Anjiografi ve SYNTAX skoru

Tüm hastalara koroner anjiyografi radial ya da femoral yaklaşımla uygulandı. Katater çapı referans alınarak, anjiografi ünitesinde sunulan, stenoz belirleyici program sayesinde koroner arterlerin darlık yüzdeleri ölçüldü. Koroner arterlerdeki stenoz yüzdelerine göre SYNTAX skoru hesaplandı. SYNTAX skorunun hesaplanmasında, 1,5mm' den büyük arterlerde %50' den fazla stenoza neden olan lezyonlar puanlandırılmıştır. Her lezyonun puanı hesaplanarak toplam SYNTAX skoru oluşturulmuştur. Her lezyonun morfolojik özellikleri incelenerek, sabit olan bir katsayı ile lezyon puanlarını tek tek hesaplayan bir program

aracılığıyla SYNTAX skoru hesaplanmıştır. (SYNTAX score calculator v2.02, www.syntaxscore.com). SYNTAX skoru <23 olanlar düşük, 23 dahil 32'e kadar orta, 33 ve üzeri ise yüksek olarak değerlendirilirdi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde Windows 21 SPSS programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Simirnov testi, basıklık ve çarpıklık değerlerine göre karar verildi. Sürekli değişken ortalamayla, kategorik değişkenler yüzde ile ifade edildi. Hastalar SYNTAX skoruna göre düşük, orta ve yüksek olmak üzere 3 gruba ve düşük, orta-yüksek olmak üzere iki ayrı gruba kategorize edildi. Gruplar arasındaki karşılaştırma normal dağılım gösterenler için One-way ANOVA testi veya bağımsız örneklem t testi, normal dağılım göstermeyenlerde ise Mann Whitney U testi veya Kruskal Wallis testi kullanıldı. Çoklu karşılaştırma testi parametrik olanlarda Tukey testi kullanılarak yapılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması ki-kare testi uygulandı. Orta- yüksek SYNTAX skoruna, değişkenlerin etkilerinin incelenmesinde logistik regresyon analizi kullanıldı. P <0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya katılan hastalar SYNTAX skoruna göre 3 gruba kategorize edildiklerinde, gruplar arasında yaş, hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM)'leri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Erkek cinsiyet üç grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. (p=0,007) Üç grup arasındaki farkın nedeni, yüksek SYNTAX skoruna sahip bireylerden oluşmasıdır. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1' de gösterilmiştir.

Tablo 1. SYNTAX skoruna göre grupların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Değişken	Düşük SS n=15	Orta SS n=10	Yüksek SS n=20	P
Erkek, n(%)	4(26. 7)	3 (30)	15(75)	**0,007**
Yaş, yıl	61.66±8.90	64.50±7.64	60.45±10.63	0.549
VKİ, kg/m2	31.41±4.96	28.61±4.25	29.57±4.11	0.274
Hipertansiyon, n(%)	7 (46. 7)	8 (80)	12(60)	0,249
DM, n(%)	5 (33. 3)	4 (40)	5(25)	0,687
Sigara kul. n(%)	1 (6.7)	1 (10)	7(35)	0.071
GFH, ml/dk	90±13.84	83.30±13.84	88±15.77	0.608

DM:

Diabetes Mellitus, GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı VKİ: Vücut kitle indeksi, SS: SYNTAX skoru

Üç grubun laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo 2 'de gösterilmiştir. PTH düzeyleri ve gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılığın nedeni yüksek SYNTAX skoru grubundan kaynaklandığı bulunmuştur. (Yüksek SYNTAX skorunun. düşük ve orta SYNTAX skoruna göre sırasıyla p =0.015, p=0.017)

Tablo 2. Grupların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

Değişken	Düşük SS	Orta SS	Yüksek SS	P
Glukoz, mg/dL	120.66±54.32	130.60±45.50	126.50±70.91	0.919
Trigliserit, mg/dL	159.40±44.82	238.80±95.82	183.50±102.02	0.085
LDL, mg/dL	117.04±25.70	91.70±25.13	90.35±27.09	**0.011**
T. Kolesterol, mg/dL	195.20±31.66	169.50±27.99	167.50±33.46	**0.028**
HDL, mg/dL	46.60±10.83	37±9.03	37.53±10.48	**0.025**
Kreatinin, mg/dL	0.70±0.17	0.85±0.22	0.89±0.15	**0.010**
BUN, mg/dL	16.46±4.79	17.60±6.22	17.10±5.44	0.872
AST, U/L	21.26±7.21	40.80±45.62	28.90±22.31	0.202
ALT, U/L	21.20±16.16	40.30±63.83	31.30±28.47	0.435
Ürik asit, mg/dL	5.84±0.35	5.44±1.66	5.86±1.50	0.671
Potasyum, mmol/L	4.36±0.39	4.15±0.48	4.32±0.39	0.438
Kalsiyum, mg/dL	9.20±0.58	9.16±0.55	8.94±0.45	0.292
Fosfat, mg/dL	3.16±0.45	3.40±0.59	3.12±0.39	0.290
PTH, ng/L	54.33±23.09	52.10±25.87	74.85±14.65	**0.005**
Troponin I, ug/L	0.00	0.06±0.09	0.02±0.02	**0.007**
CK-MB, ug/L	1.27±0.92	2.15±1.54	1.49±0.87	0.133

PTH, cinsiyet, HT, DM, sigara kullanımı değişkenleri binary logistik regresyon analizine enter metodu yöntemiyle dahil edildi. PTH'nın orta-yüksek SYNTAX skoruna sahip bireylerde etkisi bulunamadı. (p= 0.106 OR: 1.033 GA: 0.933- 1.075) Ancak, erkek cinsiyet orta-yüksek SYNTAX skorunun bağımsız prediktörü olarak bulundu. (p:0.012, OR: 0.088 %95 GA: 0.013-0.586) Tablo 3' de gösterilmiştir.

Tablo 3. Orta- yüksek SYNTAX skoru ve değişkenler arasındaki logistik regresyon analizi

Değişkenler	OR	P	%95 GA	
			Alt sınır	Üst Sınır
PTH	1.033	0.106	0.933	1.075
Cinsiyet	0.088	**0.012**	0.013	0.586
Hipertansiyon	0.748	0.724	0.149	3.748
Diabetes Mellitus	1.750	0.541	0.291	10.516
Sigara kullanımı	0.295	0.217	0.043	2.045

Tartışma

Bizim çalışmamızda, PTH 'nın koroner arter hastalığının yaygınlığını öngörmede etkili olmadığı saptandı. Erkek cinsiyet değişkeninin, yaygın koroner arter hastalığının bağımsız bir risk faktörü olduğunu bulundu.

PTH, serum kalsiyum ve fosfor dengesini düzenleyici bir role sahiptir. Yükselmiş PTH'nın arteryal sertlik, vasküler hastalıklar ve yükselmiş arteryal kan basıncıyla ilişkili olduğu bulunmuştur. [2] Tromso çalışmasında, 3570 hasta dahil edilmiş. Çalışmaya birincil ve ikincil hiperparatiroidisi olmayan ve serum

kalsiyum düzeyi seviyeleri normal olan hastalar alınmıştır. Serum PTH seviyesinin yüksek olan hastalarda, KAH sıklığı daha fazla bulunuştur. [6] Bir çalışmada, yükselmiş serum PTH düzeyinin, ilerlemiş kalp yetmezliği ile ilişkili olduğu bulunmuştur. [7] Ayrıca, kardiyovasküler ölüm için risk faktörü olabileceği saptanmıştır. Watson ve ark. yaptığı bir çalışmada koroner kalsiyum skoru ve PTH düzeyleri arasında korelasyon saptanmıştır. [8] Öztürk ve ark. PTH düzeyi ve KAH ciddiyeti arasındaki ilişkiyi incelemiş. KAH ciddiyetini değerlendirmek için GENSİNİ skorlama sistemi kullanmış. PTH seviyeleri ve gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.[9] Çalışmamızda KAH ciddiyeti belirlemek için SYNTAX skoru kullanılmıştır. SYNTAX skoru, GENSİNİ skorundan daha sonra oluşturulmuş bir skorlamadır. Çalışmamızın sonuçları benzerlik göstermiştir. Bu bilgiler ışığında, PTH seviyesi ve KAH hastalığı arasındaki ilişkiyi belirleyen çalışmalar tartışmalıdır. Bizim çalışmamızda, PTH seviyesi ve KAH ciddiyeti arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak, çalışmamıza akut koroner sendromlu hastalar dahil edilmemiştir. Kreatinin, çalışmamızda yüksek SYNTAX skoruna sahip hastalarda yüksek bulunmuştur. Bu hastalarda PTH düzeyinin, ciddi böbrek yetmezliği olmadan kreatinin düzeyiyle korale olması, KAH'a PTH 'nın rol oynadığı söylenebilir.[10] Ancak, çalışmamızda PTH'nın yaygın koroner arter hastalığına etkisinin saptanmaması, grupların homojen olmamasından kaynaklanıyor olabilir.

Sonuç olarak, serum PTH seviyeleri KAH ciddiyetinin öngörücü olmadığı saptanmıştır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışma az sayıda hastayla yapılmış ve tek merkezli yürütülmüştür. Koroner arter darlık yüzdesini belirlemede, damar lümenini ayrıntılı görmemizi olanak sağlayan, intravasküler ultrason ve OKT (optik koherans tomografi) kullanılmamıştır.

Referanslar

1. Hagström E, Ahlström T, Ärnlöv J, Larsson A, Melhus H, Hellman P et al. Parathyroid hormone and calcium are independently associated with subclinical vascular disease in a community-based cohort. Atherosclerosis. 2015;238(2):420-6.

2. Nuzzo V, Tauchmanova L, Fonderico F, Trotta R, Fittipaldi M, Fontana D et al. Increased intima-media thickness of the carotid artery wall, normal blood pressure profile and normal left ventricular mass in subjects with primary hyperparathyroidism. 2002;147(4):453-9.

3. Schillaci G, Pucci G, Pirro M, Monacelli M, Scarponi AM, Manfredelli MR et al. Large-artery stiffness: a reversible marker of cardiovascular risk in primary hyperparathyroidism. 2011;218(1):96-101.

4. Bro S, Olgaard KJAjokd. Effects of excess PTH on nonclassical target organs. 1997;30(5):606-20.

5. Piovesan A, Molineri N, Casasso F, Emmolo I, Ugliengo G, Cesario F et al. Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy. 1999;50(3):321-8.

6. Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde RJEJoCP, Rehabilitation. Serum parathyroid hormone levels predict coronary heart disease: the Tromsø Study. 2004;11(1):69-74.

7. Altay H, Zorlu A, Binici S, Bilgi M, Yilmaz MB, Colkesen Y et al. Relation of serum parathyroid hormone level to severity of heart failure. 2012;109(2):252-6.

8. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, Hoeg JM, Doherty T, Detrano R et al. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. 1997;96(6):1755-60.

9. Öztürk D, Özcan Çelebi Ö, Ulusoy FV, Aydoğdu SJAotTSoC. The relationship between serum parathormone levels and the severity of coronary artery disease. 2012;40(7):589-94.

10. Andersson P, Rydberg E, Willenheimer RJEhj. Primary hyperparathyroidism and heart disease—a review. 2004;25(20):1776-87.

Presentation ID / Sunum No= 21

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Hipotiroidi Depresyon İlişkisi, Hipotiroidili Hastalarda Depresif Semptomatoloji Sıklığı:Vaka Kontrol Çalışması

Hypothyroidism as an Independent Risk Factor For Depressive Symptomatology: a Case Control Study

Süleyman ERSOY[1], Mustafa YENİGÜN[2]
[1] *Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul*
[2] *Medikal Park Fatih Hastanesi, İstanbul*

ÖZET

Amaç: Hipotiroidi hastalarında depresif skorların ötiroid sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında farklı olup olmadığını araştırmak.

Yöntem: Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrin Polikliniğine başvurmuş ve hipotiroidi tanısı almış ardışık 39 kişi olgu grubunu oluşturdu. Kontrol grubu ise 39 sağlıklı bireyden oluştu. Her iki gruba yüz yüze görüşme yöntemiyle Hamilton Depresyon ölçeği (HAM-D) uygulandı ve serum total T_3, total T_4 ve Tiroid Stimulan Hormon (TSH) düzeyleri tespit edildi.

Bulgular: Tamamı hipotiroidik olan olgu grubunun ötiroidik olan kontrol gurubuna oranla HAM-D skorları anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,0001$) ve HAM-D skorları ile TSH seviyeleri arasında pozitif yönde korelasyon saptandı. Ayrıca kadın olguların da erkeklere kıyasla HAM-D skorlarında anlamlı yükseklik saptandı($p= 0,004$).

Sonuç: Bu bulgular, hipotirodinin depresif semptomları arttırdığı ve bu etkinin serum TSH seviyeleriyle doğru orantılı olduğu yönündeki mevcut literatürü desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Depresyon, Hipotiroidi, Hamilton Depresyon Ölçeği

ABSTRACT

Aim: To explore whether depressive scores of hypothyroidic patients are different comparing to healthy individuals.

Method:39 Randomly assigned patients who have attended to the endocrin clinic of Haseki Education and Research Hospital and diagnosed as hypothyroidism consisted the case group, while 39 healthy individuals consisted the control group. We applied Hamilton Depression Scale(HAM-D) to both groups by face to face interviews and tested their serum total T_3, total T_4 and TSH levels

Results: The HAM-D scores of the case group were significantly higher than the control group ($p<0,0001$) and a positive correlation was found between the HAM-D scores and the TSH levels of the patients. Female patients had significantly higher HAM-D scores as well ($p= 0,004$).

Conclusion: These findings supports the existing data that reports hypothroidism increases depressive symptomatology and this effect is proportional to serum TSH levels.

Keywords: Depression, Hypothyroidism, Hamilton Depression Scale

GİRİŞ

Çeşitli organ ve sistemleri tutan tıbbi hastalıkların seyri sırasında gerek belirti gerek sendrom düzeyinde görülen en yaygın bozukluk depresyondur. Hastaların %25 kadarında depresyon tıbbi hastalık öncesi, %75 kadarında ise tıbbi hastalığa ve onun etkilerine reaksiyon biçiminde ortaya çıkmaktadır (1,2). Ülkemizde sağlık ocağına başvuran hastalarda bedensel ve ruhsal hastalıkları araştıran kapsamlı çalışmalar yapılmıştır. Depresyonun sık görülen psikiyatrik sorunlar arasında olduğu ve yüksek oranda kronik bedensel hastalıkla birlikteliği gösterilmiştir (3-6).

Hipotiroidi psikiyatrik belirtilerin en sık görüldüğü endokrin bozukluklardandır. En sık 40-60 yaş arası kadınlarda,oto immün tiroidite bağlı olarak ortaya çıkar(7).Depresyon, bilişsel bozukluklar, deliryum eşlik edebilir (8).

Aşağıda bulunan tabloda depresyonun endokrin hastalıklardaki yaygınlığı topluca gösterilmektedir (9). Endokrin hastalıklarda görülen major depresyon yaygınlığı

Endokrin bozukluk	% Oranları
Diabetes mellitus	7-33
Hipotiroidizm	33-43
Hipertiroidizm	30-70
Hiperparatiroidizm	11-43
Cushing sendromu	35-86
Addison hastalığı	48
Feokromasitoma	12-18
Akromegali	2,5

Tiroid bezi salgısı ve işlevi ile ruhsal yaşam ve denge arasındaki ilişki 19 yüzyıldan beri bilinmektedir. Takiben melankoli ve hipotiroidizm arasındaki ilişkiden Asher'in klasik gözlemlerinde bahsedilmiştir(10). Tiroid hastalıkları ve psikiyatrik özellikle de affektif bozukluklar arasındaki bu bağlantı tiroid hormonlarının duygulanım regülasyonunda ve primer affektif hastalıkların patofizyolojisinde önemli olabileceği kanaatini doğurmuştur. Başlangıçta spesifik olmayan belirtilerin görüldüğü hipotiroidide depresyon, unutkanlık, düşüncede yavaşlama, konsantrasyon bozukluğu en sık görülen psikiyatrik belirtilerdir Ağır klinik durumlarda psikotik belirtiler de eşlik edebilmektedir (10,11).

Endokrinopati-psikiyatrik rahatsızlık birlikteliği açısından en sık araştırılan konuların başında tiroid hastalıkları ve duygulanım bozuklukları gelmesine ve son 50 yılda önemli sayıda çalışma yapılmasına rağmen başlangıçta hedeflenen tiroid aksının unipolar depresyondaki yerinin netleştirilmesi ve bu hastalığın etyolojisindeki sırrın çözülmesi amacına ulaşılamamıştır. Ancak yine de bu çalışmalardan çok önemli sonuçlar elde edilmiştir(7,12). Biz de bu çalışmamızda üzerinde çok durulan ancak tam aydınlatılamamış olan hipotiroidi ve depresyon ilişkisini irdelemek amacıyla Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrin Polikliniğine başvurmuş hipotiroidili olgularla sağlıklı bireyleri depresif semptomlar açısından karşılaştırdık.

MATERYAL VE METOD

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Endokrinoloji polikliniğine 01.05.1999-01.11.1999 tarihleri arasında başvuran ve hipotiroidi tanısı almış hastalardan ardışık olarak seçtiğimiz 39 kişi olgu grubunu, gönüllü 39 sağlıklı birey de kontrol grubunu oluşturdu. Olgu grubundan tiroid bozukluğu dışında başka bir endokrinopatisi olanlar kronik ve sistemik hastalığı olanlar, kanserli hastalar, gebeler, psikiyatrik hastalık tanısı almış olanlar, tiroid fonksiyonunu etkileyen ilaç kullananlar ve 65 yaş üzerinde olanlar çalışma dışı bırakıldı. Görüşme esnasında alınan öyküde ek bir stres faktörü olduğu fark edilenler (kısa süre önce bir yakının kaybedilmesi, boşanma, iş kaybı, v.b.) değerlendirilmeye alınmadı. Her iki grup hastaya çalışmamızın maksadı izah edildikten ve onamları alındıktan sonra yüz yüze görüşülerek Hamilton Depresyon ölçeği uygulandı. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D); Hamilton ve ark. tarafından geliştirilmiştir ve depresif belirtilerin şiddetini ölçmeyi amaçlamaktadır (13). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve ark. (14) tarafından yapılmıştır. Hekim tarafından uygulanan ölçekte on

yedi depresif belirtinin her biri için belirlenmiş 0 ve 4 arasında değişen puanlama dizgesi kullanılmaktadır. 14 puan ve altında depresif bulgular yok, 14'den 27'ye kadar puan alanlar hafif depresif, 28'den 41'e kadar puan alanlar orta depresif, 42 ve üzeri puan alanlarda majör depresif bulgular var kabul edilmektedir. Çalışmamızda (HAM-D) skoru 14 ve üzeri olan denekler depresif semptom gösteriyor kabul edildi.

Ardından çalışmaya alınan tüm deneklerin Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biokimya laboratuarında kemiluminisens yöntemle Immulite 2000 (DPC Los Angelos,USA) cihazında serum total T_3, total T_4 ve TSH (Tiroid Stimulan Hormon) seviyeleri tespit edildi. T_3; 82-179 ng/dl arasında, T_4; 4,5-12,5 µg/dl arasında ve TSH ; 0,4-4,0 µg/dl arasında normal kabul edildi.

İstatistik programı olarak SPSS 17.0 kullanıldı. Bağımsız iki grup ortalamaları arasındaki farkı test etmek için Student's t testi ve bağımsız grupların sayısal değişkenleri arasındaki ilişkiyi tespit etmek için Pearson korelasyon testi kullanıldı. P değeri 0,05 ten küçük bulunduğunda anlamlı kabul edildi. Hipotiroidik olma ve depresif semptomatoloji arasındaki ilişki ki kare testiyle araştırıldı. Odds oranı ile risk hesaplandı.

BULGULAR

Olgu gurubunu oluşturan 39 hastanın 7 sinin T_3 ve/veya T_4'ü düşük TSH'si yüksek; 32'sinin T_3 ve T_4'ü normal TSH'si yüksek, tamamı hipotiroidik idi. Olgularda cinsiyet dağılımı 35 kadın(%89,7) ,4 erkek (%10,3) iken kontrol grubunda 31 kadın (%79,5) ve 8 erkek (%20,5) olarak bulundu. Fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,21; güven aralığı: 0,12-1,61).

Yaş ortalamaları olgu grubunda 45,03 (SS=11,62) ve kontrol grubunda 42,41 (SS=11,94) olarak bulundu. Bunda da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,33).

Olgu grubunun ortalama T_3, T_4 ve TSH seviyeleri sırasıyla 117,9 ng/dl ,7,67 µg/dl ve 1,95 µıu/dl bulundu. Ortalama HAM-D skoru 18,7 olan bu 39 hastanın 27' si hafif (HAM-D 14-27 arası), 6'sı orta derecede (HAM-D 28-41 arası) depresif semptom gösteriyordu (DS). Olguların 6'sı DS açısından normal bulundu (HAM-D < 14).

Sağlıklı bireylerden seçtiğimiz kontrol gurubunun ise sırasıyla T_3, T_4 ,TSH ortalamaları 121,5 ng/dl, 8,38 µg/dl ve 1,52 µıu/dl bulundu.HAM-D skor ortalamaları ise 6,66 idi. Kontrol gurubundaki 39 hastanın ise sadece 4'ü hafif derecede DS göstermekteydi.

Kadın hastaların HAM-D skorları (13,167±8,64) erkek hastalara (6,667±5,79) oranla anlamlı derecede yüksek bulundu(p= 0,004).

Student's t testi sonucu; hipotiroidik hastaların HAM-D skorları kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0,0001). Ayrıca kadın hastaların HAM-D skorları erkek hastalara oranla anlamlı derecede yüksek bulundu (p= 0,004). Tablo 1'de hipotiroidi ve kontrol gruplarının istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdikleri parametreler verilmiştir.

Tüm olguların ortalama TSH'sı 6,82 ± 8,43 bulundu. Ortalama HAM-D ise 12,17 ± 8,56 olarak bulundu. Olgu ve kontrol gruplarında TSH ve HAM-D dağılımı şekil 1'de gösterilmiştir. Olguların HAM-D skorları ile serum TSH seviyeleri arasında pozitif yönde anlamlı bağıntı bulundu (Tablo 2). Ancak T3 ve T4 seviyeleri ile HAM-D skorları arasında bir korelasyon bulunamadı.

Ki kare testinin neticesinde hipotiroidili hastaların depresif olma riski kontrol grubuna kıyasla 48 kat daha yüksek bulundu. Kadınlarda da risk daha yüksek bulundu (Odds oranı=0,177) (Tablo 3).

Tablo 1: Hipotiroidi ve kontrol gruplarının demografik parametreler ve depresyon skorları yönlerinden karşılaştırılması

		Hipotiroidi grubu	Kontrol grubu	p
Yaş ortalaması	(ort±SD)	45.03±11.6	42.4±11.9	0.330*
Cinsiyet	Kadın n (%)	31(%47)	35(%53)	0.209**
	Erkek n (%)	8(%66.66)	4 (%33.33)	
HAM-D skoru ortalaması	(ort± D)	18.8±6.63	5.54±3.61	<0.0001*

* Student's t-test ile

** Ki-kare ile

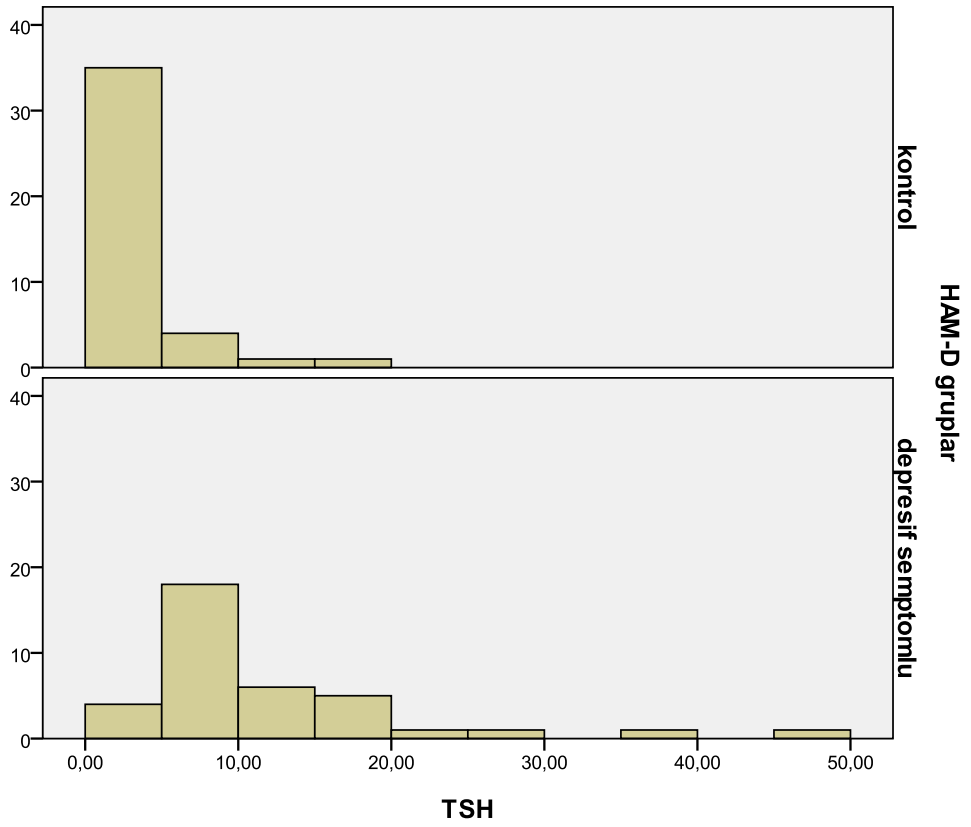
Tablo 2: Tiroid fonksiyon testleri ile depresyon skorları ilişkisi (Pearson korelasyon ile)

		T3	T4	TSH	hamilton skoru
T3	Korelasyon katsayısı	1	0,202	-0,107	-0,157
	P		0,076	0,353	0,169
T4	Korelasyon katsayısı	0,202	1	-0,268*	-0,185
	P	0,076		0,018	0,105
TSH	Korelasyon katsayısı	-0,107	-0,268*	1	0,610*
	P	0,353	0,018		<0,001

*: istatistiksel olarak anlamlı ilişki.

Tablo 3: Ki kare testine göre depresif semptom ve hipotiroidi ilişkisi

	Depresif skor ≥14	Depresif skor <14	p	Odds oranı	Güven aralığı	
					alt	üst
hipotiroidi	%89.2	%14.6	<0.0001	48,1	12,4	185,9
Kontrol	%10.8	%85.4				
Kadınlar	%53	%47	0.020	0.177	0.016	0.872
Erkekler	%16.7	%83.3				



Şekil 1: depresif semtomatoloji olan ve olmayan grupların TSH histogramları

TARTIŞMA

Hipotiroidili olgularla sağlıklı kontrol grubunu mukayese ettiğimiz çalışmada hipotiroidi ile DS arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki saptandı. Bu ilişki hipotiroidi dışında cinsiyet ve DS arasında da bulundu. Lojistik regresyon ile karıştırıcı değişkenlerle kontrol edildiğinde her iki faktör bağımsız risk faktörü olarak ortaya çıkarken, hipotiroidinin DS için cinsiyetten daha güçlü bir risk faktörü olduğu tespit edildi.

Geçmişte hipotirodinin depresyona yol açtığı bir ön kabul olarak ifade edilmiştir (15,16).

Ancak bizim çalışmamıza benzer birçok çalışmada hipotiroidili hastaların depresyon skorları sağlıklı veya ötiroid kontrol grupları ile karşılaştırılmış ve anlamlı fark bulunmadığı bildirilmiştir. Bunlardan Drinka PJ ve ark. Geriatrik Depresyon Skalası kullanarak yaptığı bir çalışmada hipotirodik grup ile kontrol grubu arasında bir fark bildirmemiş ve TSH yüksekliği ile GDS skorları arasında bir bağlantı kurulmamıştır(17). Engum ve ark.(18) toplumda yaptıkları geniş katılımlı bir çalışmada hipotiroidi ile psikopatoloji arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Ancak bu çalışmada tiroid hastalığı olduğu bilinen hastalar dışlanmıştır. Yine Grabe ve ark. (19) hipotiroidinin artmış ruhsal şikayetlerle ilişkisi olmadığını bildirmişlerdir. Buna benzer olarak Hermann ve ark. psikiyatrik hasta grubunda psikiyatrik tanı ile tiroid hastalığı arasında bir ilişki saptamamışlardır (20). Baldini ve ark. basit guatrlı hastaları ötiroid ve subklinik hipotiroidi olarak iki gruba ayırıp her iki grup hastaya HAM-D ölçeği ve hafıza ve mantığı değerlendiren bir takım psikometrik testler uygulamışlar ve subklinik hipotiroidili hastaların mantıksal hafızalarında ötiroid hastalara nazaran belirgin bir azalma gözlemledikleri halde her iki grubun depresif skorları arasında anlamlı bir farklılık elde edememişlerdir(21).

Bu yöndeki literatüre rağmen bizim çalışmamızda olduğu gibi hipotiroidili hastaların afektif bozukluğa dair skorlarını anlamlı derecede yüksek bulan çalışmalar da vardır. Bauer ve ark. çalışmaları sonucu hipotiroidizmde en yaygın psikiyatrik bozukluğun depresyon olduğunu, ayrıca olguların birçoğunda zihinsel karışıklıklar görüldüğünü ve %15 olguda psikoz tespit ettiklerini bildirmişlerdir (22). Bir diğer çalışmada Haggerty JJ ve ark. subklinik hipotiroidili 16 hasta ile tiroid fonksiyonları normal 15 hastayı hayat boyu depresyona girme insidensi açısından karşılaştırmışlar ve subklinik hipotiroidili hastalarda depresyon

insidensini %56 bulurken kontrol grubunda insidensin %20 olduğunu görmüşler ve hipotirodizmin depresyon eşiğini düşürdüğü kanaatine varmışlardır (23). Cleore AJ ve ark. ise hipotirodizmde merkezi 5-HT aktivitesinin azaldığını ve bunun da depresyona yol açtığı hipotezini doğrulamak için 10 hipotiroidik hastayı sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmışlar, hipotiroidili hastaların %40'ının depresif olduğunu ve TSH seviyelerinin bunlarda daha yüksek seyrettiğini görmüşler; çalışmalarının neticesinde TSH yüksekliğinin 5-HT azalmasına bağlı olarak endokrin değişikliklere yol açtığını ve klinik depresyonun ortaya çıkmasını kolaylaştırdığını belirtmişlerdir(24).Aynı yazarlar bu çalışmalarının devamı niteliğindeki bir başka yayınlarında ise azalmış 5-HT fonksiyonunun tiroid hormonu replasmanı ile normale dönüp dönmeyeceğini araştırmak için bir grup hipotiroidili hastayı tiroksin tedavisi öncesi ve sonrası test etmişler, netice olarak TSH seviyelerinin depresif semptomlar ile pozitif yönde bağlantılı olduğunu tiroksin tedavisinin depresyonu azalttığını ve 5-HT fonksiyonundaki azalmanın tiroksin replasman tedavisi ile reversibl olduğunu ifade etmişlerdir(25). V.B.Chueire ve ark. 60 yaş üzeri 451 hastayı aldıkları bir çalışmada depresyon oranı subklinik hipotiroidili hastalarda %49 olarak bulunmuş ve yaşlı popülasyonda artmış TSH seviyelerinin depresyon riskini ikiye katladığı belirtilmiş, aynı zamanda TSH seviyesi ile depresyon insidensi arasında pozitif yönde korelasyon olduğu kanaati bildirilmiştir(26). Çalışmamızda da TSH düzeyi yüksek HAM-D skorları için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. 2007 yılında 94 subklinik hipotiroidili (89 kadın, 5 erkek) (ortalama yaşları 49.1±10.3) hastanın ve 43 ötiroid (40 kadın, 3 erkek) (ortalama yaşları 44.8±9.6) kişinin dahil edildiği bir çalışmada, Hamilton Anksiyete ve Depresyon Ölçekleri ve Beck Depresyon Ölçeği uygulanmıştır. Çalışmada subklinik hipotiroidili grup, kontrol grubuna göre, depresyon skorlaması bakımından 2.3 kat ($p<0.05$), anksiyete skorlaması bakımından 1.4 kat($p<0.01$) daha yüksek bulunmuştur (27).100 vakalık hipotiroidili kadınların ötiroid vakalarla kıyaslandığı bir diğer çalışmada hipotirodik vakalarda hem depresyon hem de anksiyeteye daha sık rastlanıldığı ancak TSH seviyeleri ile depresif ve anksiyete skorları arasında bir bağlantı bulunamadığı ifade edilmiştir(28). Ülkemizde İbrahim Eren ve ark. yaptığı ve 40 hipotiroidili,40 subklinik hipotiroidili hasta ve 45 sağlıklı bireyin dahil edildiği bir çalışmada, subklinik ve klinik olmak üzere her iki hipotiroidili hasta grubunda depresyon başta olmak üzere somatizasyon, obsessif kompulsif bozukluk,anksiyete,paranoid düşünceler gibi psikiyatrik bozuklukların sağlıklı kontrollere göre daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir(29). Çalışmamızda buna benzer bir depresyon ile hipotirioidi ilişkisi saptanmakla kalınmamış, hipotiroidi bağımsız risk faktörü olarak elde edilmiştir. Bu sonuç hipotiroidinin affektif bozukluklar için önemli bir risk faktörü olduğu tezini güçlü olarak desteklemektedir.

Çalışmamızın güçlü yanı olgu seçiminin titizlikle yapılmış olmasıdır. Böylece sonuca etki edebilecek yan faktörler elenmiş ve hipotiroidinin ilişkileri daha güvenilir olarak ortaya çıkmıştır. Bunun yanında olgu sayısının ve bilgisayar ortamına aktarılan verilerin azlığı çalışmamızın zayıf taraflarıdır. Daha geniş hasta gruplarında yapılmış ve çok değişkenle kontrol edilen benzer çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak çalışmamızda hipotirodinin depresif semptomları arttırdığı ve serum TSH seviyesi arttıkça depresif semptomların fazlalaştığı neticesine varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Özkan S, Bahadır G, Kırpınar İ ve ark. (1994) Genel Tıpta Depresyon. Konsültasyon-Liyezon Psikiyatrisi 1994-1995, İstanbul, Pfizer A.Ş, s. 81-90.
2. Rouchell AM, Pounds R, Tierney JG Depression Textbook of Consultation-Liaison Psychiatry, JR Rundell, MG Wise (Ed), Inc. Washington, American Psychiatric Press, 1996; 310-345.
3. Rezaki M Bir sağlık ocağına başvuran hastalarda depresyon. Türk Psikiyatri Dergisi, 1995; 6: 13-20.
4. Üçok ÖG Bir sağlık ocağına başvuran hastalarda Bedensel ve ruhsal hastalığın birlikte bulunuşu. Türk Psikiyatri Dergisi, 1995; 6: 180-185.
5. Sağduyu A, Ögel K, Özmen E ve ark. Birinci basamak sağlık hizmetlerinde depresyon. Türk Psikiyatri Dergisi, 2000; 11: 3-16.
6. SB Çelik, H Can, EA Kılınç, M Önde, T Çelepkolu ve ark. Aktif tüberküloz hastalarında anksiyete ve depresyon birlikteliği.Smyrna Tıp Dergisi 2012;1:34-37.
7. Hayriye Elbi Mete.Kronik Hastalık ve Depresyon Klinik Psikiyatri 2008;11(Ek 3):3-18.
8. Joffe RT Is the thyroid still important in major depression J Psychiatry Neurosci, 2006 31(6):367-368.
9. Kathol R Endocrine Disorders. Textbook of Consultation-Liaison Psychiatry, Rundell JR, Wise MG (Ed),Washington, American Psychiatric Press, 1996 p. 579-584.

10. Asher R. Myxodematous madness.BMJ 2:1949 p.555-562. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2051123/pdf/brmedj03641-0005.pdf
11. Whybrow PC. Iatrogenic hypothyroid psychosis. Br Med J. 1969 Aug 23;3(5668):474-5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1984190/
12. Joffe RT, Levitt AJ. The thyroid and depression. In: Joffe RT, Levitt AJ, editors. The thyroid axis and psychiatric illness. Washington: American Psychiatric Press; 1993. p.195-253.
13. Hamilton M A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry,1960; 23:56-62.
14. Akdemir A, Örsel SD, Dağ I ve ark. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nin (HDDÖ) geçerliği-güvenirliği ve klinikte kullanımı. Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi 1996; 4:251-259.
15. Jackson IM. Does thyroid hormone have a role as adjunctive therapy in depression. Thyroid. 1996 Feb;6(1):63-7.
16. Dzurec LC. Experiences of fatigue and depression before and after low-dose 1-thyroxine supplementation in essentially euthyroid individuals. Res Nurs Health. 1997 Oct;20(5):389-98.
17. Drinka PJ, Voeks SK. Psychological depressive symptoms in grade II hypothyroidism in a nursing home. Psychiatry Res. 1987 Jul;21(3):199-204.
18. Engum A, Bjøro T, Mykletun A, Dahl AA. An association between depression, anxiety and thyroid function--a clinical fact or an artefact? Acta Psychiatr Scand. 2002 Jul;106(1):27-34.
19. Grabe HJ, Völzke H, Lüdemann J, Wolff B, Schwahn C, John U, Meng W, Freyberger HJ. Mental and physical complaints in thyroid disorders in the general population Acta Psychiatr Scand. 2005 Oct;112(4):286-93.
20. Hermann D, Hewer W, Lederbogen F. Testing the association between thyroid dysfunction and psychiatric diagnostic group in an iodine-deficient area. J Psychiatry Neurosci 2004; 29(6):444-449.
21. Baldini IM, Vita A, Mauri MC, Amodei V, Carrisi M, Bravin S, Cantalamessa L. Psychopathological and cognitive features in subclinical hypothyroidism Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1997 Aug;21(6):925-35.
22. Bauer MS,Broba M,Whybrow PC. Disorders of thyroid.Handbook of clinical psychoneuroendocrinology.1987.
23. Haggerty JJ,Stern RA,Mason GA,Beckwith J,Morey CE. Subclinical hypothyroidism, a modified risk factor for depression. Am-J-Psychiatry 1993 March; 150(3): 508-510.
24. Cleare AJ, McGregor A, O'Keane V. Neuroendocrine evidence for an association between hypothyroidism, reduced central 5-HT activity and depression. Clin Endocrinol (Oxf). 1995 Dec;43(6):713-9.
25. Cleare AJ, McGregor A, Chambers SM, Dawling S, O'Keane V. Thyroxine replacement increases central 5-hydroxytryptamine activity and reduces depressive symptoms in hypothyroidism. Neuroendocrinology. 1996 Jul;64(1):65-9.
26. Chueire VB, Silva ET, Perotta E, Romaldini JH, Ward LS. High serum TSH levels are associated with depression in the elderly. Arch Gerontol Geriatr. 2003 May-Jun;36(3):281-8.
27. Almeida C, Brasil MA, Costa AJ, Reis FA, Reuters V, Teixeira P, Ferreira M, Marques AM, Melo BA, Teixeira LB, Buescu A, Vaisman M. Subclinical hypothyroidism: psychiatric disorders and symptoms. Rev Bras Psiquiatr. 2007 Jun;29(2):157-9.
28. Andrade Junior NE, Pires ML, Thuler LC. Depression and anxiety symptoms in hypothyroid women.Rev Bras Ginecol Obstet. 2010 Jul;32(7):321-6.
29. İ Eren, E Cüre, İÇ İnanlı, A Kutlucan, BK Köroğlu. Klinik ve Subklinik Hipotiroidide Psikiyatrik Belirti Düzeyi ve Psikiyatrik Belirtilerin Tiroid Hormon Düzeyleri İle İlişkisi. Klinik Psikiyatri 2006;9:131-137.

Presentation ID / Sunum No= 119

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Is There Rebound Thrombosis After Clopidogrel Cessation? Is Rebound Thrombosis an Urban MYTH?

Asst. Prof. Dr. Çağın Mustafa Üreyen[1]
[1]*University of Health Sciences, Antalya Education and Research Hospital, Department of Cardiology, Antalya, Turkey*

ABSTRACT

Background and Aim: The aim of our study was to investigate whether there is rebound thrombosis due to abrupt clopidogrel discontinuation. Rebound thrombosis has been supposed to occur owing to abrupt clopidogrel cessation and cause increased thrombotic risk. However, existence of this phenomenon is still a debate. In our study, tapering to half dose before clopidogrel cessation is compared with abrupt discontinuation.

Methods: One hundred twenty seven patients were recruited prospectively. However, 2 patients were removed due to the fact that they withdrew their informed consents and 46 patients were removed due to the fact that they missed their control visit and 6 patients were removed due to clopidogrel resistance. Therefore, 53 patients were enrolled to the study. In group I, 25 patients were randomized to sudden cessation of clopidogrel and in group II, 28 patients were randomized to cessation after half dose tapering of 2 weeks. Platelet aggregation was assessed with multiple electrode aggregometry (MEA). The primary end point of the study was to compare the adenosine diphosphateprostaglandin E1 (20 microlitre/20 microlitre) induced platelet aggregation with MEA at the third and fourth randomization weeks after abrubt cessation and half dose tapered cessation of clopidogrel among both groups.

Results: The basal characteristics of both groups were similar except the percentage of type 2 diabetes, which was higher in group I (Table 1). There was no statistical difference regarding adenosine diphosphate-prostaglandin E1 induced platelet aggregation at the first week (third randomization week) among both groups whether the clopidogrel was suddenly discontinued or tapered (469 AUC vs 395 AUC, p = 0.112). Moreover, there was no statistical difference with regard to platelet aggregation at the second week (fourth randomization week) among Group I and II (571 AUC vs 515 AUC, p = 0.223) (Figure 1).

Conclusion: This randomized study demonstrated that tapering of clopidogrel to half dose for 2 weeks before complete cessation did not lower platelet aggregation values when compared with sudden cessation of clopidogrel. The platelet aggregation values among both groups were similar, whether clopidogrel was tapered or discontinued abruptly. If there was a rebound thrombosis, the platelet aggregation value should have been higher in Group I as compared to Group II. We therefore excluded rebound platelet hyperreactivity due to indifference in platelet aggregation values among 2 groups.

Keywords: Clopidogrel, Platelet aggregation, Rebound thrombosis

INTRODUCTION

Clopidogrel, which is an adenosine diphosphate (ADP) receptor blocker, is commonly used in coronary artery disease as an antiplatelet agent. Some clinical studies demonstrated increased numbers of thrombotic cardiac events after discontinuation of clopidogrel therapy (1-2). One of these studies was very important to mention. It demonstrated that the first 90-day interval after scheduled discontinuation of clopidogrel therapy in patients who had an acute coronary syndrome was associated with a remarkably higher risk of cardiac

adverse events in both medically and invasively (stenting) treated patients (2). They hypothesized that a rebound phenomenon of thrombosis might occur after abrupt cessation of clopidogrel treatment. The aim of this study was to evaluate whether a rebound phenomenon exists via comparing ADP-induced platelet aggregation levels in both groups with a clopidogrel tapering regimen and abrupt discontinuation regimen.

METHODS

Study population

All patients with acute coronary syndrome who were treated medically or treated with stenting were enrolled in this study between November 2008 and August 2009. In those years, cardiology guidelines recommend clopidogrel therapy for at least 1 month and ideally up to 1 year for patients treated medically or with a bare metal stent (BMS), and at least 1 year for patients treated with a drug-eluting stent (3). Moreover, governmental reimbursement system was valid for only BMSs and reimbursement system did not pay the fee of drug-eluting stents for those years. Therefore, all the patients used clopidogrel 75 mg for one month whether treated medically or with BMS stenting. The exclusion criteria of the study were patients with a known allergy to clopidogrel, patients with clopidogrel resistance, patients who had a second acute coronary syndrome or second revascularization during clopidogrel regimen, patients with an age ≤ 18.

Patient Follow-up and Blood Sampling

Blood samples were taken from all patients for five times with an interval of one week. The first blood sample was taken on the last day of official clopidogrel therapy, which was also the first day of randomization and named as zeroth randomization week. Blood samples were taken four more times every week and named as first randomization week, second randomization week, third randomization week and fourth randomization week, respectively. As mentioned, zeroth week was the first day of randomization, Group I patients were administered full dose of clopidogrel and Group II patients were administered half dose clopidogrel for two more weeks. Blood samples were drawn during this period and labeled as the first and second randomization weeks. After complete cessation of clopidogrel in both groups after these two weeks, blood samples were again drawn each week for two weeks and labeled as third and fourth randomization weeks. These weeks were also labeled as the first and second weeks of complete cessation of clopidogrel. If any patient missed his/her visit and could not give blood sample, these patients were removed from the study.

Blood samples were taken via antecubital vein and kept at room temperature for at least 30 minutes before testing. Aggregation in whole blood was evaluated with multiple electrode platelet aggregometry (MEA) on the Multiplate analyzer (Dynabyte, Munich, Germany). 0,3 ml of blood sample with hirudin was diluted with 0,3 ml isotonic solution in Multiplate test cell and incubated for three minutes. After incubation, 20 microliter ADP (6,4 micromole) as an agonist and 20 microliter prostaglandin E1 as an endogenous inhibitor were added to the test cell. During the procedure, platelets aggregated and adhered around two pairs of electrodes in the test cell. This platelet aggregation and adhesion led to impedance changes of these electrodes and impedance changes were recorded. The aggregation-time graph was obtained by converting the increased resistance with thrombocytes adhering to the electrodes into aggregation unit (AU) by Multiplate analyzer. The area under the aggregation curve (AUC), which is the best parameter that best reflects the platelet activity, was measured. Adding prostaglandin E1 to the medium increases the sensitivity of the adenosine diphosphate test to clopidogrel.

Study design

This study was designed as a prospective and randomized study. A total of 127 patients with a plan of clopidogrel cessation due to end of therapy were randomized to either receive clopidogrel 75 mg for a further 14 days and discontinue it abruptly in the end (Group I) or receive half dose of clopidogrel for a further 14 days (Group II). However, 2 patients were removed from the study due to the fact that they withdrew their informed consents and 46 patients were removed due to the fact that they missed their control visit and 6 patients were removed due to clopidogrel resistance. Therefore, 53 patients were enrolled to the study.

The primary end point of the study was to compare the ADP-prostaglandin E1 (20 microlitre/ 20 microlitre) induced platelet aggregation with MEA at the first and second weeks (third and fourth randomization weeks) after abrubt cessation and half dose tapered cessation of clopidogrel among both groups.

Statistical analyses

Data analyses were performed by using Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 24 package program (SPSS Inc, Chicago IL, USA). Mann Whitney-U test was used to compare medians in different groups. The Chi-square test was used to compare proportions and percentages in different groups. The correlation of diabetes mellitus and platelet aggregation values of the first and second weeks after complete cessation of clopidogrel were investigated using Spearman correlation. A p-value of less than 0.05 was considered to show a statistically significant result.

RESULTS

A total of 53 patients were enrolled in this study, of whom 25 patients (Group I) were administered 75 mg clopidogrel two more weeks and discontinue the drug abruptly and 28 patients (Group II) were administered half dose clopidogrel for two more weeks. Baseline characteristics of the patients were demontrated in Table 1. There was no significant difference between Group I and II, except the prevalence of Type 2 diabetes mellitus. It was more prevalent in Group I ($p = 0.004$). Therefore, a univariate analysis was performed whether a correlation exists with diabetes mellitus and platelet aggregation values of the first and second weeks after complete cessation of clopidogrel (third and fourth randomization weeks) and no statistically significant difference was ascertained ($p = 0.735$ and $p = 0.340$ for the first and second weeks of complete cessation, respectively).

There was no statistical difference regarding ADP-prostaglandin E1 induced platelet aggregation at the third randomization week among both groups whether the clopidogrel was suddenly discontinued or tapered (469 AUC vs 395 AUC, $p = 0.112$). Moreover, there was no statistical difference with regard to platelet aggregation at the fourth randomization week among Group I and II (571 AUC vs 515 AUC, $p = 0.223$) (Figure 1).

DISCUSSION

Despite advances in both medical treatment and coronary stenting technology, ischemic / thrombotic coronary complications continue to be seen. Apart from resistance to antiplatelet therapies, doubts about the possibility of developing rebound thrombosis after clopidogrel treatment have increased in recent years. Serebruany et al. reported a patient, who stopped his medication (prasugrel) due to non-compliance, had markers of platelet activity two times higher than his baseline value (4). Moreover, proinflammatory and proaggregatory markers were also higher than the baseline values. Therefore, they concluded a possible rebound phenomenon. Additionally, Angiolillo et al. declared an increased prothrombotic and proinflammatory markers in diabetic patients after one month of cessation of clopidogrel and acetylsalicylic acid treatment (5). In addition, Ho et al. observed a clustering of myocardial infarction or death in the first 90-day interval after cessation of clopidogrel compared to 91 to 180-day or 181 to 270-day intervals in a retrospective cohort study including 3137 acute coronary syndrome patients. Half of these patients were treated medically, whereas other half was treated with coronary stenting. It is important to emphasize that the clustering of myocardial infarction and death was also higher in medically treated group as well as invasively treated (stenting) group. Because, stents might be a risk factor for thrombosis and ischemic events. Thus, they asserted that the result of this study add to the literature supporting a rebound phenomenon following clopidogrel withdrawal (2). All of those were clinical studies. Their hypotheses of a rebound phenomenon of platelet activity seem causative. However, its existence was not specifically addressed in those studies.

On the other hand, Sibbing et al, made a more experimental study. They enrolled 69 patients receiving clopidogrel treatment owing to prior drug-eluting stent implantation and planning to quit. They randomized patients to either receive a pre-specified tapering regimen for four weeks with complete cessation of clopidogrel or continue a daily clopidogrel intake for four more weeks with abrupt cessation afterwards. Platelet aggregation values were measured at the study inclusion and at weeks 2 to 8 after randomization. They found no difference among platelet aggregation values between pre-specified tapering group and abrupt cessation group. They concluded that these results revealed no evidence for the existence of a rebound phenomenon of platelets (6). The result of this study also supported the findings declared by Sibbing et al. The present study dealt with aggregation values of patients, not with clinical end points. Our study also revealed that tapering clopidogrel treatment did not lead to decreased platelet aggregation values compared

to abrupt cessation of clopidogrel. The platelet aggregation values were similar in both groups (whether tapering or abrupt cessation) after complete cessation of clopidogrel. Therefore, the findings of the present study did not support a rebound phenomenon of platelets after clopidogrel cessation.

CONCLUSION

Tapering the dose of clopidogrel did not lead to decreased platelet aggregation values compared to abrupt cessation of clopidogrel. These findings did not provide any support for the existence of a rebound hyperactivity of platelets.

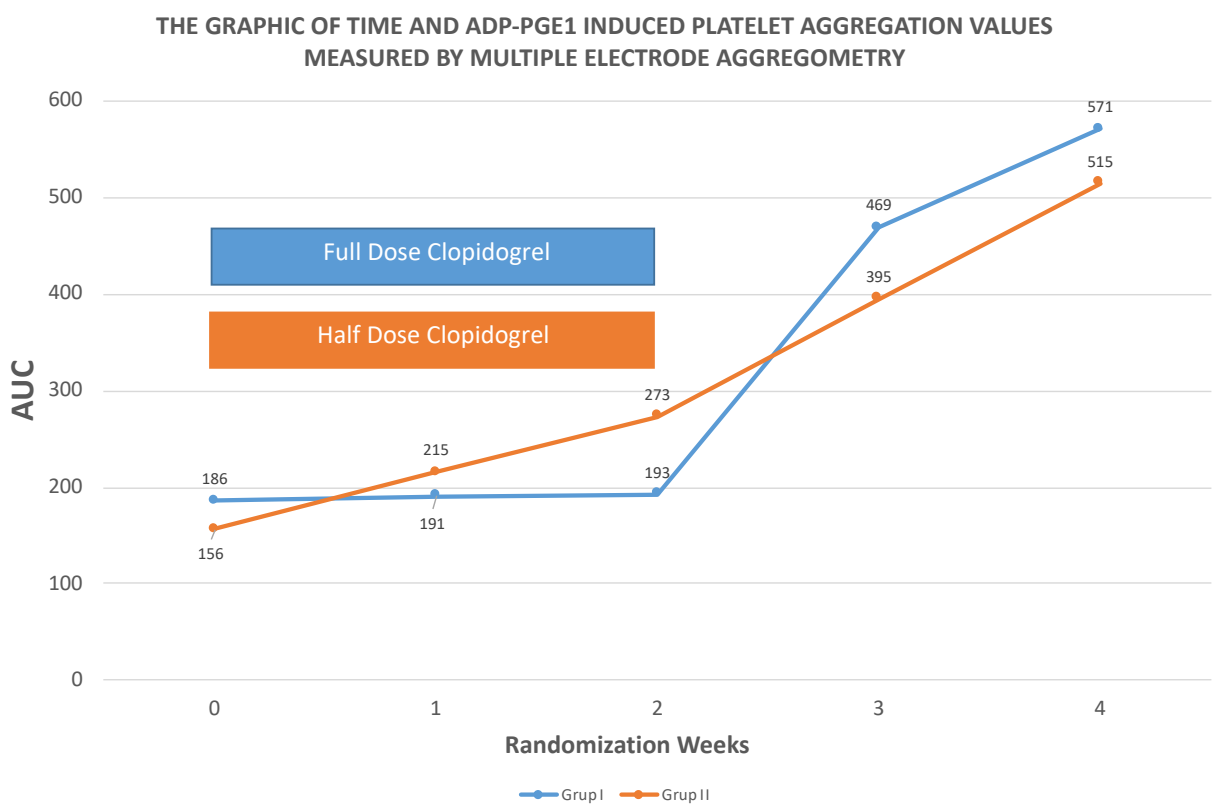
References

1) Airoldi F, Colombo A, Morici N, et al. Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. Circulation 2007;116:745-54.
2) Ho PM, Peterson ED, Wang L, et al. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. JAMA 2008;299:532-9.
3) Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines fort he management of patients with unstable angina/ non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2007;50(7):el-el57.
4) Serebruany VL, Midei MG, Meilman H, et al. Rebound platelet activation after termination of prasugrel and aspirin therapy due to confirmed non-compliance in patient enrolled in the JUMBO trial. Int J Clin Prac 2006;60:863-6.
5) Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Clopidogrel withdrawal is associated with proinflammatory and prothrombotic effects in patients with diabetes and coronary artery disease. Diabetes 2006;55:780-4.
6) Sibbing D, Stegherr J, Braun S, et al. A double-blind, randomized study on prevention and existence of a rebound phenomenon of platelets after cessation of clopidogrel treatment. J Am Coll Cardiol 2010;55:558-65.

Table 1: Baseline characteristics of the study population.

	Group I (n: 25)	Group II (n: 28)	p
Age	59,9±10,6	54,9±11,1	0,099
Male gender (n, %)	10 (%40)	18 (%64,3)	0,077
Hypertension (n, %)	15 (%60)	11 (%39,3)	0,132
Diabetes Mellitus (n, %)	14 (%56)	5 (%17,9)	0,004*
Hyperlipidemia (n, %)	12 (%48)	12 (%42,9)	0,707
Smoking (n, %)	8 (%32)	11 (%39,3)	0,581
Alcohol consumption (n, %)	1 (%4)	3 (%10,7)	0,613
(*) denotes statistical significance.			

Figure 1: The graphic of time and ADP-PGE1 induced platelet aggregation values measured by multiple electrode platelet aggregometry.



Presentation ID / Sunum No= 125

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Konjenital Kalp Hastalığı için Cerrahi Tedavi Gören Çocukların Annelerinde WHOQOL-BREF Kullanılarak Hayat Kalitesinin Değerlendirilmesi

Dr. Serçin TAŞAR
SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara Türkiye

Özet

Amaç: Hayat kalitesi, sosyo-demografik ve çevresel faktörlerden etkilenen kişilerde iyilik hali için önemli bir göstergedir. Bu çalışmanın amacı, çocukları kalp cerrahisi geçiren annelerde hayat kalitesinin değerlendirilmesidir.

Yöntemler: Bu prospektif vaka-kontrol çalışmasında hasta grubunu, Dr.Sami Ulus Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 01.03.2020-31.08.2020 tarihleri arasında konjenital kalp hastalığı nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan hastaların anneleri; kontrol grubunu ise Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde aynı tarihlerde ayaktan tedavi edilen sağlıklı çocukların anneleri oluşturmaktadır. Kalp cerrahisi geçiren 1 ay ile 18 yaş arası çocukların anneleri çalışmaya dahil edildi (Hasta Grubu). Kontrol grubu olarak sağlıklı çocukların anneleri seçildi (Kontrol Grubu). Çocukların ve annelerinin sosyo-demografik verileri kaydedildi. Gönüllü olan annelere Dünya Sağlık Örgütü Hayat Kalitesi-BREF (WHOQOL-BREF) anketi uygulandı. Elde edilen sonuçlar gruplar arasında karşılaştırıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için korelasyon analizi yapıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubunda sırasıyla 48 ve 55 çocuk ve anneleri vardı. Gruplar çocukların yaşı, cinsiyeti, boyu ve kilosu, annenin yaşı, eğitim ve medeni durumu ve eşlik eden hastalık varlığı açısından benzerdi ($p > 0,05$). Hasta grubunda ortanca yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri 2 ve 7 gündü. Ventriküler ve atriyal septal defekt 22 (%45,8) ve 15 çocukta (% 31,3) olmak üzere en sık görülen iki hastalıktı. WHOQOL-BREF anketinin fiziksel sağlık, psikolojik sağlık, sosyal ilişkiler ve çevre alanlarındaki ham puanlar ile 0-100 arası yüzdelik puanlar hasta grubundaki annelerde istatistiksel olarak daha düşüktü ($p < 0,05$). Yoğun bakım süresi ile WHOQOL-BREF'in tüm alanları arasında negatif bir korelasyon vardı ($p < 0,05$). Çevre dışındaki WHOQOL-BREF alanları, hastanede kalış süresi ile negatif bir korelasyon gösterdi ($p < 0,05$).

Sonuç: Çocukları kalp cerrahisi geçiren annelerde daha düşük WHOQOL-BREF skorları görülmektedir. Yoğun bakım ünitesi ve hastanede kalma süresi WHOQOL-BREF ile negatif korelasyon gösterdi. Bu sonuçlarla, konjenital kalp hastalığı nedeniyle cerrahi uygulanan hasta çocukların annelerinde rutin psikolojik tarama ve danışmanlık değerli olabilir.

Anahtar kelimeler: Konjenital kalp hastalığı, cerrahi, hayat kalitesi

Giriş:

Konjenital kalp hastalığı toplumumuzda yaklaşık her 100 canlı doğumda 0,6-1 oranında görülebilen önemli bir sağlık sorunudur [1]. Bu grupta çok sayıda birbirinden farklı kalp hastalığı bulunmakla beraber bu hastaların yaklaşık % 50-60'ında cerrahi tedavi gerekli olmaktadır. Günümüzde pediatrik kalp cerrahisi oldukça gelişmiş teknik ve teknolojik alt yapıya sahip olmasına rağmen, bu ameliyatlar halen ciddi morbidite ve mortalite riskine sahiptir. Bu nedenle hastaların ve özellikle hasta annelerinin kaygı düzeyi önemlidir. Sağlıklı çocuk annelerine göre kalp hastalığı cerrahisi uygulanan çocukların annelerinde hayat kalitesindeki farklılıkların bilinmesi, bu konuda tarama ve destek tedavilerinin yapılmasına zemin hazırlamaktadır [2]. Biz

yaptığımız bu çalışma ile kalp cerrahisi uygulanan çocukların annelerinde Dünya Sağlık Örgütü Hayat Kalitesi-BREF (WHOQOL-BREF) anketini kullanarak hayat kalitesinin düzeyini saptamayı amaçladık.

Materyal-Metod:

Çalışmamızda hasta grubu olarak 01.03.2020-31.08.2020 tarihleri arasında Dr.Sami Ulus Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde konjenital kalp hastalığı nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan 1 ay-18 yaş arası hastalar; kontrol grubu olarak ise aynı tarihlerde Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde ayaktan tedavi edilen sağlıklı çocuklar çalışmaya dahil edilmiştir. Çocukların ve annelerinin sosyo-demografik verileri kaydedildi. Çalışmaya gönüllü olarak katılan tüm annelere Dünya Sağlık Örgütü Hayat Kalitesi-BREF (WHOQOL-BREF) anketi uygulandı. Elde edilen sonuçlar gruplar arasında karşılaştırıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için korelasyon analizi yapıldı.

İstatistiksel analizler Microsoft Office Excel, "Jamoviproject (2020), Jamovi (Version 1.6.1) ve JASP (Version 0.13.1)) programları ile yapılmış olup istatistik analizlerde anlamlılık düzeyi 0,05 (p-value) olarak dikkate alındı.

Bulgular:

Çalışmaya yaş ortalaması 59,1 ± 56,1 ay olan toplam 103 çocuk dahil edildi. Hasta grubunda yaş ortalaması 55,5 ± 63,9 ay olan 48 hasta ve kontrol grubunda yaş ortalaması 62,2 ± 48,7 ay olan 55 sağlıklı çocuk vardı. Her iki grup arasında yaş açısından anlamlı bir fark yoktu (p=0,554). Çalışma grubunda 52 (%50,5) erkek ve 51 (%49,5) kız hasta bulunmakta idi. Kız ve erkek çocukların gruplarda dağılımı benzerdi (p=0,999). Gruplarda yer alan çocukların boy ve kilo değerleri açısından aralarında anlamlı bir fark yoktu (p=0,073 ve p=0,091). (Tablo 1)

Hastaların cerrahi tedavi sonrası yoğun bakım ünitesi ve hastanede kalış süreleri ortanca değerleri 2 ve 7 gün idi.

Tablo 1.Çalışmaya dahil edilen çocukların demografik ve klinik özellikleri**.**

		Grup		
	Bütün bireyler (n=103)	Hasta(n=48)	Kontrol (n=55)	p-değeri
Yaş (ay)	59,1 ± 56,1	55,5 ± 63,9	62,2 ± 48,7	0,554¥
Cinsiyet (%)				
Erkek	52 (50,5)	24 (50,0)	28 (50,9)	0,999€
Kız	51 (49,5)	24 (50,0)	27 (49,1)	
Boy (cm)	98,2 ± 35,6	91,4 ± 38,8	104,1 ± 31,8	0,073¥
Kilo (kg)	20,4 ± 16,4	17,4 ± 16,8	22,9 ± 15,7	0,091¥
Yoğun bakımda yatış (gün)	-	2,0 [1,0- 6,0]	-	-
Hastaneye yatış (gün)	-	7,0 [3,0- 16,0]	-	-

Çocuklarda en sık tespit edilen tanılar 22 hastada (%45,8) ventriküler septal defekt ve 15 hastada (%31,3) atrial septal defekt idi (Tablo 2). Diğer grubundaki hastalıklar arasında, dört hastada (%8,3) aort koarktasyonu görüldü.

Tablo 2. Hasta grubunda yer alan çocuklardaki hastalık tanılarının dağılımı.

Tanı		**n**	**%**
Ventriküler septal defekt		22	45,80%
Atrial septal defekt		15	31,30%
Diğer		11	%22,9
	Aort koarktasyonu	4	8,30%
	Fallot tetralojisi	2	4,20%
	Total pulmoner venöz dönüş anomalisi	2	4,20%
	Tek ventrikül	1	2,10%
	Kalp kapak hastalığı	1	2,10%
	Patent duktus arteriozus	1	2,10%

Çalışmaya alınan annelerin ortalama yaşı 35,0 ± 7,8 yıl idi. Hasta grubundaki yaş ortalaması 34,3 ± 8,6 yıl iken, kontrol grubunda 35,5 ± 7,1 yıl idi. Aralarında anlamlı bir fark yoktu (p=0,445). İlkokul-ortaokul mezunu olma durumu en sık karşılaşılan (%55,3) eğitim durumu idi. Gruplar arasında eğitim durumu dağılımı açısından anlamlı bir fark yoktu (p=0,552). Annelerin 95'i (%92,2) evli idi. Güncel ek bir hastalığa sahip olan anne sayısı 17 (%16,5) idi. Gruplar arasında medeni durum ve güncel ek bir hastalığa sahip olma açısından anlamlı bir farklılık yoktu (p=0,105 ve p=0,057).(Tablo 3)

Tablo 3. Çalışmaya dahil edilen annelerin demografik ve klinik özellikleri.

		Grup		
	Bütün bireyler (n=103)	**Hasta (n=48)**	**Kontrol (n=55)**	**p-değeri**
Anne yaşı (yıl)	35,0 ± 7,8	34,3 ± 8,6	35,5 ± 7,1	0,445[¥]
Eğitim durumu (%)				
Eğitim almadım	8 (7,8)	5 (10,4)	3 (5,5)	0,552[€]
İlkokul-Ortaokul	57 (55,3)	24 (50,0)	33 (60,0)	
Lise	32 (31,1)	17 (35,4)	15 (27,3)	
Üniversite	6 (5,8)	2 (4,2)	4 (7,3)	
Medeni durum (%)				
Evli	95 (92,2)	47 (97,9)	48 (87,3)	0,105[€]
Boşanmış	7 (6,8)	1 (2,1)	6 (10,9)	
Dul (eşi ölmüş)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,8)	
Şu anda bir hastalık olma durumu (%)				
Evet	17 (16,5)	12 (25,0)	5 (9,1)	0,057[€]
Hayır	86 (83,5)	36 (75,0)	50 (90,9)	

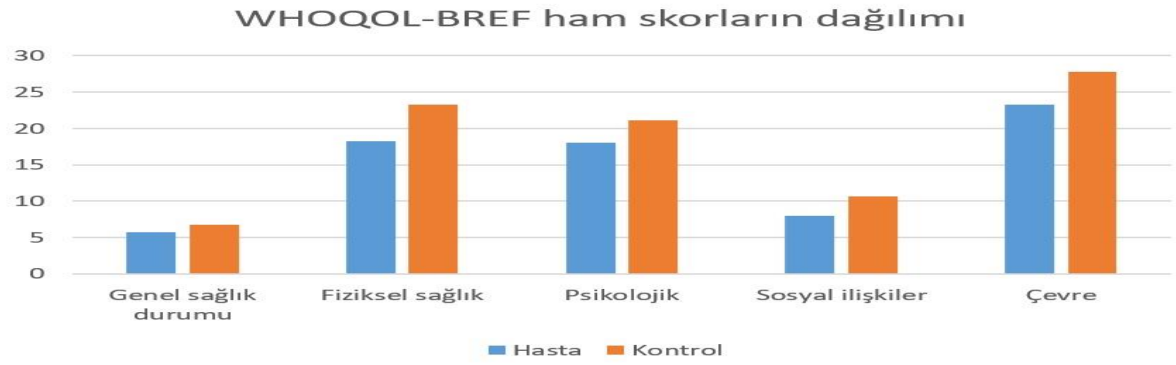
Dünya Sağlık Örgütü Hayat Kalitesi Ölçeği Kısa Formu alanlarının karşılaştırmalarına göre, hasta grubundaki alanların ham skor ve yüzdelik puan yüzdeleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük idi (hepsi için p<0,05) (Tablo 4) (Şekil 1,2).

Tablo 4. Gruplar arası WHOQOL-BREF ham skor ve yüzdelik puan karşılaştırması.

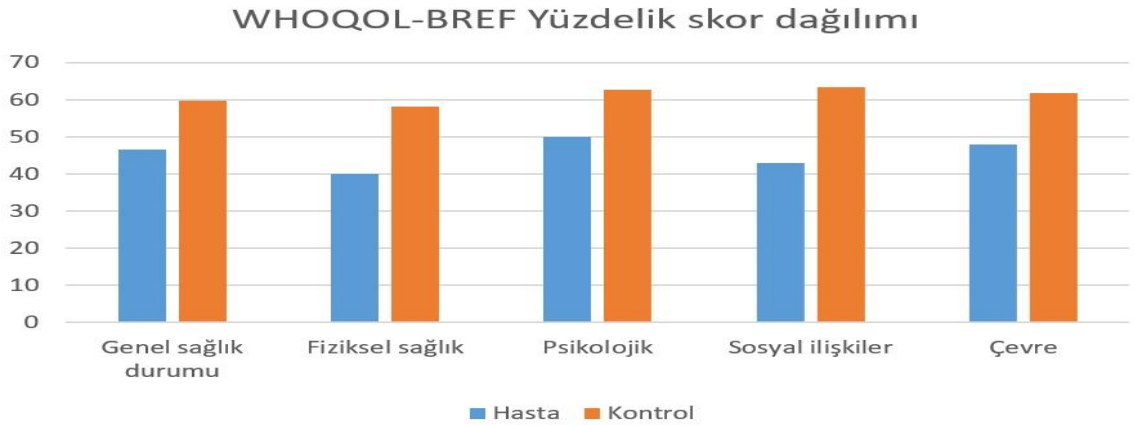
		Grup		
	Bütün bireyler (n=103)	**Hasta (n=48)**	**Kontrol (n=55)**	**p-değeri**
Ham skor				
Genel sağlık durumu	6,3 ± 1,8	5,7 ± 2,0	6,8 ± 1,5	**0,004**
Fiziksel sağlık	20,9 ± 4,6	18,2 ± 3,6	23,3 ± 4,1	**<0,001**
Psikolojik	19,6 ± 3,7	18,0 ± 3,5	21,1 ± 3,2	**<0,001**
Sosyal ilişkiler	9,4 ± 3,1	8,0 ± 3,3	10,6 ± 2,5	**<0,001**
Çevre	25,7 ± 5,6	23,3 ± 5,0	27,8 ± 5,4	**<0,001**
Yüzdelik puan				
Genel sağlık durumu (%)	53,6 ± 22,7	46,6 ± 24,7	59,8 ± 19,0	**0,004**
Fiziksel sağlık (%)	49,6 ± 16,5	40,0 ± 13,0	58,1 ± 14,5	**<0,001**
Psikolojik (%)	56,8 ± 15,2	49,9 ± 14,5	62,7 ± 13,3	**<0,001**
Sosyal ilişkiler (%)	53,9 ± 25,5	42,9 ± 26,5	63,3 ± 20,5	**<0,001**
Çevre (%)	55,3 ± 17,6	47,9 ± 15,5	61,8 ± 16,8	**<0,001**

WHOQOL-BREF: Dünya Sağlık Örgütü Hayat Kalitesi Ölçeği Kısa Formu.

Şekil 1: Gruplar arası WHOQOL-BREF ham skor karşılaştırması:



Şekil 2: Gruplar arası WHOQOL-BREF yüzdelik skor karşılaştırması:



Hastalık tanıları ile WHOQOL-BREF ham skor ve yüzdelik puan ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (hepsi için p>0,05).(Tablo 5)

Tablo 5. Hastalık tanıları ile WHOQOL-BREF ham skor ve yüzdelik puan karşılaştırması.

	Tanı			
	Ventriküler septal defekt (n=22)	**Atrial septal defekt (n=15)**	**Diğer (n=11)**	**p**
Genel sağlık durumu	6,0 [4,0- 7,0]	6,0 [4,0- 7,5]	5,0 [4,5- 7,0]	0,995
Fiziksel sağlık	17,5 [15,2- 20,8]	17,0 [15,0- 19,0]	19,0 [17,0- 22,0]	0,305
Psikolojik	18,0 [16,0- 20,0]	19,0 [15,5- 22,0]	17,0 [15,0- 19,0]	0,753
Sosyal ilişkiler	7,0 [4,2- 9,0]	8,0 [6,5- 10,5]	8,0 [6,5- 9,5]	0,346
Çevre	22,5 [21,0- 25,8]	23,0 [21,0- 27,5]	21,0 [21,0- 24,5]	0,874
Genel sağlık durumu (%)	50,0 [25,0- 62,5]	50,0 [25,0- 68,8]	37,5 [31,2- 62,5]	0,995
Fiziksel sağlık (%)	37,5 [29,5- 49,1]	35,7 [28,6- 42,9]	42,9 [35,7- 53,6]	0,305
Psikolojik (%)	50,0 [41,7- 58,3]	54,2 [39,6- 66,7]	45,8 [37,5- 54,2]	0,753
Sosyal ilişkiler (%)	33,3 [16,7- 50,0]	41,7 [29,2- 62,5]	41,7 [29,2- 54,2]	0,470
Çevre (%)	45,3 [40,6- 55,5]	46,9 [40,6- 60,9]	40,6 [40,6- 51,6]	0,874

Çocukların yoğun bakım ünitesinde yatış süresi ile WHOQOL-BREF alt parametrelerinin tamamının ham skor ve yüzdelik puanları arasında negatif anlamlı bir ilişki vardı (hepsi için p<0,05).

Çocukların hastanede yatış süresi ile WHOQOL-BREF çevre dışındaki diğer alt parametrelerinin ham skor ve yüzdelik puanları arasında negatif anlamlı bir ilişki vardı (hepsi için p<0,05).

Annenin yaşı ile WHOQOL-BREF ham skor ve yüzdelik puanları arasında anlamlı bir korelasyon yoktu (hepsi için p>0,05).(Tablo 6)

Tablo 6.WHOQOL-BREF ham skor ve yüzdelik puanlarının hasta grubunda yaş, yoğun bakım ve hastanede kalış süresi ile olan korelasyonu.

	Yaş		**Yoğun Bakımda Yatış**		**Hastanede Yatış**	
	SpearmanRho	**p**	**SpearmanRho**	**p**	**SpearmanRho**	**p**
Genel sağlık durumu	0,156	0,290	-0,466	**<0,001**	-0,304	**0,035**
Fiziksel sağlık	0,239	0,102	-0,351	**0,014**	-0,380	**0,008**
Psikolojik	0,089	0,547	-0,530	**<0,001**	-0,330	**0,022**
Sosyal ilişkiler	0,134	0,364	-0,339	**0,019**	-0,385	**0,007**
Çevre	0,062	0,675	-0,315	**0,029**	-0,279	0,055
Genel sağlık durumu (%)	0,156	0,290	-0,466	**<0,001**	-0,304	**0,035**
Fiziksel sağlık (%)	0,239	0,102	-0,351	**0,014**	-0,380	**0,008**
Psikolojik (%)	0,089	0,547	-0,530	**<0,001**	-0,330	**0,022**
Sosyal ilişkiler (%)	0,124	0,408	-0,317	**0,030**	-0,362	**0,012**
Çevre (%)	0,062	0,675	-0,315	**0,029**	-0,279	0,055

Annelerin ek bir hastalık olma durumu ile WHOQOL-BREF ham skor ve yüzdelik puan ortancaları arasında anlamlı bir farklılık yoktu (hepsi için p>0,05).(Tablo 7)

Tablo 7. WHOQOL-BREF ham skor ve yüzdelik puanlarının hasta ve kontrol gruplarında annenin ek bir hastalık olması ile olan korelasyonu.

	Hasta Grubu			**Kontrol Grubu**		
	Ek Hastalık			**Ek Hastalık**		
	Var (n=12)	**Yok (n=36)**	**p**	**Var (n=5)**	**Yok (n=50)**	**p**
Genel sağlık durumu	6,0 [3,8- 7,2]	6,0 [4,0- 7,0]	0,962	6,0 [5,0- 7,0]	7,0 [6,0- 8,0]	0,385
Fiziksel sağlık	17,5 [15,0- 20,5]	17,5 [15,8- 21,2]	0,858	25,0 [23,0- 27,0]	23,0 [21,2- 26,0]	0,401
Psikolojik	18,5 [14,8- 20,0]	17,5 [16,0- 22,0]	0,962	19,0 [18,0- 24,0]	21,0 [19,0- 23,0]	0,691
Sosyal ilişkiler	7,5 [6,8- 10,8]	7,5 [6,0- 10,0]	0,502	9,0 [8,0- 15,0]	10,5 [9,0- 12,0]	0,988
Çevre	22,5 [21,0- 27,0]	22,5 [20,8- 26,0]	0,533	24,0 [23,0- 38,0]	28,5 [24,0- 30,0]	0,872
Genel sağlık durumu (%)	50,0 [21,9- 65,6]	50,0 [25,0- 62,5]	0,962	50,0 [37,5- 62,5]	62,5 [50,0- 75,0]	0,385
Fiziksel sağlık (%)	37,5 [28,6- 48,2]	37,5 [31,3- 50,9]	0,858	64,3 [57,1- 71,4]	57,1 [50,9- 67,9]	0,401
Psikolojik (%)	52,1 [36,5- 58,3]	47,9 [41,7- 66,7]	0,962	54,2 [50,0- 75,0]	62,5 [54,2- 70,8]	0,691
Sosyal ilişkiler (%)	41,7 [33,3- 70,8]	37,5 [25,0- 58,3]	0,245	50,0 [41,7- 100,0]	62,5 [50,0- 75,0]	0,988
Çevre (%)	45,3 [40,6- 59,4]	45,3 [39,8- 56,2]	0,533	50,0 [46,9- 93,8]	64,1 [50,0- 68,8]	0,872

Tartışma:

Ülkemizde her yıl yaklaşık 5000-6000 çocuk konjenital kalp hastalığı nedeniyle cerrahi tedavi görmektedir. Bu hastalık grubunda birbirinden oldukça farklı ve karmaşık yüzlerce hastalık bulunmaktadır [3]. Hastalıkların fizyolojik süreci ve cerrahi uygulamaların kompleks yapısı nedeniyle bu hastaların annelerinde cerrahi tedavinin her aşamasında kaygı düzeyi yüksek olmaktadır ve bu durum hayat kalitesini olumsuz yönde etkileyebilmektedir.

Hasta çocukların ve ailelerinin psikolojik durumu ve hayat kalitesindeki değişiklikler tedavinin bir çok aşamasına etki etmekle beraber toplumsal bir sorun olarak da kabul edilmelidir. Bu çocukların annelerinin hayat kalitesinin düzeltilmesi için istatistiksel bulgular ve kalite ölçeklerinden yararlanılmaktadır.

Hayat kalitesindeki değişikliklerin ne olduğu ve ciddiyetinin saptanması ile, zorlu bir süreç içerisinde olan annelerin tanınması ve desteklenmesi yoluyla yaşam kalitelerinin artırılması sağlanmalıdır. Bu şekilde hem hasta çocukların psikolojik gelişimi desteklenmiş, hem de toplumsal olarak psikolojik iyileşmeye katkı sağlanmış olur.

Çalışmamızda bu amaçla, cerrahi uygulanan kalp hastalığına sahip çocukların annelerinde anket çalışmasıyla hayat kalitesini değerlendirdik.

Sonuç:

Yaptığımız anket çalışmasının istatistiksel verilerinin analizi sonucunda sağlıklı çocuk anneleri ile karşılaştırıldığında, kalp cerrahisi uygulanan çocukların annelerinin fiziksel sağlık, psikolojik sağlık, sosyal ilişkiler ve çevre alanlarındaki sonuçlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptandı. Bu süreçte çalışma grubundaki annelerin psikolojik destek ile yaşam kalitesinin artırılmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Referanslar:

1. Mat Bah MN, Sapian MH, Jamil MT, Abdullah N, Alias EY, Zahari N. The birth prevalence, severity, and temporal trends of congenital heart disease in the middle-income country: A population-based study. Congenit Heart Dis 2018;13(6):1012-27

2. Helm PC, Kempert S, Körten MA, Lesch W, Specht K, Bauer UMM. Congenital heart disease patients' and parents' perception of disease-specific knowledge: Health and impairments in everyday life. Congenit Heart Dis 2018;13(3):377-83
3. Jacobs JP, Mavroudis C, Jacobs ML, Maruszewski B, Tchervenkov CI, Lacour-Gayet FG, et al. Nomenclature and databases - the past, the present, and the future : a primer for the congenital heart surgeon. Pediatr Cardiol 2007; 28(2):105-15

Presentation ID / Sunum No= 132

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Perinatal Asfiksili Yenidoğanlarda Serum Malondialdehit Düzeyi ve İdrar Ürik Asit / Kreatinin Oranının Önemi

The Importance of Serum Malondialdehyde Level and Urine Uric Acid / Creatinine Ratio in Newborns with Perinatal Asphyxia

Selma Tunç[1], Abdullah Ceylan[2]
[1]Uzman Doktor, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yüzüncüyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Van
[2]Profesör Doktor, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yüzüncüyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Van
Sorumu Yazar: Selma Tunç
Diyarbakır Çocuk Hastanesi
Cep: 05323181939
E-mail: selma_2365@hotmail.com

Giriş

Neonatolojinin önemli sorunlarından biri olan Perinatal Asfiksi (PA) ve buna bağlı olarak gelişen Hipoksik İskemik Ensefalopati (HİE), neonatal ve daha sonraki çocukluk döneminde nörolojik morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerindendir (1). Doğumdan kısa bir süre önce ve doğum anında fetusa oksijen gereksiniminin, hipoksik-iskemik zedelenmeye yol açacak kadar yerine getirilememesi perinatal asfiksi ile sonuçlanır. Kanda oksijen azlığı, karbondioksit fazlalığı ve asidoz gelişimi ile giden plasental seviyede veya postnatal alveolar düzeyde gaz değişiminin bozulması ve fizyopatolojik değişiklikler sonucu ortaya çıkan klinik tablo HİE olarak adlandırılır (2).

Antepartum ve intrapartum fetal tanı yöntemlerindeki tüm gelişmelere rağmen, perinatal asfiksi hala 1000 canlı doğan bebekte 3-5 oranında görülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde bu oran binde 9-18 gibi daha yüksek oranlarda bildirilmektedir. Ancak gerçek insidansı belirlemek oldukça güçtür (2-3).

HİE'de klinik bulgular nonspesifik olup HİE tanısı için anamnezin yanında radyolojik, elektrodiagnostik ve metabolik tetkiklere gereksinim vardır (3-4). Nörolojik bulgular, hipoksik-iskemik zedelenmenin derecesine, süresine ve dağılımına bağlı olmakla birlikte hayatın ilk günlerinde özellikle mekanik ventilasyon yapılan, solunumu baskılayabilecek paralize edici ilaç kullanılan preterm bebeklerde nörolojik muayenenin sınırlı önemi vardır. Son yıllarda asfiksili bebeklerin hem beyin ve hem de diğer organ hasarının patogenezini belirlemede önemli gelişmeler olmuştur. İskemik dokuda dolaşımın yeniden sağlanması normal metabolizma ve tam düzelme sağlamayabilir. Dokunun iskemik durumdan kurtulması için yapılan girişimler dokuyu irrevelsibl olarak hasarlayabilir. Bu istenmeyen sonuç reperfüzyon hasarı olarak bilinir. Oksijenin hipoksik-iskemik dokulara tekrar verilmesi ile Serbest oksijen radikallerinin (SOR) yapımında bir patlama yaşanır (3-5). Birçok nörolojik bozukluğun ve çoğu hastalığın patogenezinde yer alan bu serbest radikallerin protein, lipit ve nükleik asit gibi makromoleküllerle etkileşimleri hücre yapı ve fonksiyonlarında önemli değişikliklere neden olmaktadır. Beyin ve sinir sistemi birçok fizyolojik, anatomik ve biyokimyasal sebepten dolayı SOR'nin neden olduğu doku hasarına diğer organlardan daha hassastırlar (4-6).

Serbest oksijen radikal etkisi ile lipit peroksidasyonunun başladığı ve doku hasarına yol açan bir dizi reaksiyonların ortaya çıktığı bilinmektedir. Özellikle kolesterol ve çoklu doymamış yağ asitleri gibi hızlı okside olabilen substratların, membran lipitlerinde yüksek konsantrasyonunda bulunmaları SOR tarafından saldırıya uğramalarına yatkınlığı arttırır (6,7). Lipit peroksidasyonu reaktif oksidan ve yağ asitinin ilişkisi ile başlar ve lipit radikali oluşur. Malondialdehid (MDA) aldehit türevi bir lipit peroksidasyon ürünüdür (şekil 3). MDA' nın proteinlerle, enzimlerle, RNA, DNA ve fosfolipitlerle ilişkisi hem hücre membranları hem de intrasellüler harabiyetle sonuçlanır MDA; Membran formasyonunu bozar. Membran viskositesi ve rijiditesi

artar, membran lipit bariyerinde mikroskobik olarak görülen fissür ve delikler oluşur, permeabilite artar, ödem formasyonu meydana gelir. Membran tabakasındaki amino fosfolipit organizasyonunu bozar. Düşük dansiteli proteinleri modifiye eder ve metabolik yolunu değiştirir. Mutajen olarak etki eder (4-7).

Lipit peroksidasyonunun gelişiminin monitorizasyonu ile moleküler seviyede doku hasarının derecesi belirlenebilir (5-7). Akut doku hasarının en doğru göstergesi hasarı izleyen en erken dönemde lipit peroksitleri veya onların reaksiyon ürünlerinin saptanmasıdır. Doku lipit hidroperoksidlerinin dekompazisyonundan ortaya çıkan malondialdehit (MDA) ölçümü doku hasarının erken belirleyicilerindendir (5-6). Hipokside hücresel seviyede adenozin trifosfat (ATP), adenozin difosfata (ADP), biriken ADP de hipoksantin ve ksantin gibi pürin nükleotidlerine dönüşür. Artan hipoksantin, ksantin oksidaz varlığında ksantin ve ürik aside okside olur. Reoksijenizasyon periyodunda üretilen büyük miktarlardaki oksijen radikallerinden dolayı bu dönemde oluşan ve atılan ürik asidin de artışını beklemek çok doğaldır. Hayvan deneylerinde, ürik asit üretiminin reoksijenizasyondan sonra 10. saat civarında pik değerlere ulaştığı gösterilmiştir. Referans bir substrat olan idrar kreatinini spot idrarda ölçülebildiği için aşırı ATP yıkımının bir göstergesi olarak idrarda artmış ürik asit/kreatinin oranı kullanılarak doku hipoksisinin şiddeti gösterilebilir (8).

Bu çalışmanın amacı, perinatal dönemde asfiksi yaşayan ve HİE saptanan bebeklerde serum-BOS malondialdehit düzeyleri ve idrar ürik asit/kreatinin oranında artış olup olmadığını saptamak ayrıca bu bileşiklerin HİE'nin şiddetini belirlemede bir gösterge olarak kullanılıp kullanılamayacağını araştırmaktır.

Çalışmaya YüzüncüYıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 1 yıl süre ile perinatal asfiksi tanısı ile takip edilen 35 bebek (perinatal asfiksi grubu) ve aynı dönemde komplikasyonsuz doğan ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı 21 bebek alındı.

Gereç ve Yöntem

YüzüncüYıl Üniversitesi (YYÜ) Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 2003-2004 yılları arasında 1 yıl boyunca perinatal asfiksi tanısı ile takip edilen 35 bebek perinatal asfiksi grubunu oluştururken aynı dönemde Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda sağlıklı doğan 21 bebek kontrol grubunu oluşturdu.

Perinatal asfiksi grubundaki bebeklerin aileleri araştırmadan haberdar edilerek onayları alındı. Kontrol grubundaki bebeklerden ise rutin yenidoğan tarama testleri sırasında ailelerden izin alınarak örnek teminine gidildi.

Perinatal asfiksi grubundaki bebeklerin, cinsiyet, vücut ağırlığı, doğum yeri ve şekli, son adet tarihine ve/veya New Ballard skorlamasına (9) göre hesaplanmış gestasyon yaşı, 1. ve 5. dakika Apgar skorları ile kapiller kan gazı değerleri, Sarnat'a göre yapılan klinik evrelendirme, konvülsiyon varlığı, beyin USG değerlendirmesi ve hastanede kalış süresi kaydedildi. Serum malondialdehit değerleri, idrar ürik asit/kreatinin oranı ile konvülsiyon geçirenlerde BOS malondialdehit düzeyleri ve tedavi sonuçları kaydedildi.

Kontrol grubu olarak alınan 21 bebeğin de cinsiyeti, vücut ağırlığı ve son adet tarihine ve/veya New Ballard skorlamasına göre hesaplanmış gestasyon yaşı, 1. ve 5. dakika Apgar skorları, serum malondialdehit düzeyleri ve idrar ürik asit/kreatinin oranı kaydedildi.

Bebeklerde asfiksiyi tanımlamak için başlıca iki kriter göz önünde bulunduruldu: 1-) 1. dakikada Apgar skorunun 6'nın altında olması, 2-) Kordon kanı veya ilk saat içindeki arteriyal pH'nın 7,20'den düşük olması (10).

Vakaların biyokimyasal incelemeleri tüm hastalardan ilk 24 saat içinde venöz kan örneği alınarak ve otoanalizör ile (Cobas İntegra 800) yapılırken kan gazı ölçümleri kapiller kan örnekleri alınarak otomatik Bayer-Chiron 800) cihazı ile yapıldı.

Hem perinatal asfiksi grubu hem de kontrol grubundaki bebeklerden hayatın ilk 12-72. saatleri arasında venöz kan örneği cam tüpe alınarak serumu ayrıştırıldı ve dondurularak eksi 80 derecede saklandı.

Konvülsiyon geçiren bebeklere lomber ponksiyon yapıldı ve BOS örnekleri alındıktan sonra dondurularak eksi 80 derecede saklandı. Kontrol grubunda oksidatif strese yolaçabileceğinden dolayı hiperbilirubinemili yenidoğanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Malondialdehit Çalışma Yöntemi:

Malondialdehit, tiobarbütirik asid reaktivitesi metodu kullanılarak (kullanılan çözeltiler; TCA (Triklorasetik asid) çözeltisi (%10) ve TBA (Tiobarbütirik asid (6,7 gr/lt)) ölçüldü. Örnekler test edilinceye kadar eksi 80 ºC' de saklandı. 0,5 ml numune üzerine 2,5 ml %10'luk TCA eklendi. Tüpler karıştırılıp 15 dakika kaynatıldı. Hemen çeşme suyu altında soğutuldu.1000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. 1 ml süpernatan alınıp üzerine 0,5 ml TBA (6.7 gr/lt) eklendi ve tekrar 15 dakika kaynatıldı. Oda ısısına soğutulduktan sonra spektrofotometrede 532 nm'de absorbansları okundu. Bu okunan optik dansite standart eğri ile karşılaştırılarak malondialdehit düzeyi nmol/ml olarak hesaplandı. Çıkan sonuçlar ekstinsiyon katsayısı= 57,64 ile çarpıldı ve sonuçlar nmol/ml olarak hesaplandı (11).

Perinatal asfiksi grubundaki ve kontrol grubundaki bebeklerin idrarları ilk 48 saatte alındı ve otoanalizör (Cobas İntegra 800) ile hemen çalıştırıldı.

İstatistik

Tüm istatistiksel analizler için SPSS 6.1 paket program kullanıldı. Normal dağılımı tespit etmek üzere kolmogorov smirnov ve shapiro wilk testleri kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler yapıldı. Sürekli değişkenler ve kategorik değişkenlerin ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. Gruplar arasındaki farklılıkları belirlemek amacıyla sürekli değişkenler için independent sample t-test uygulandı. P değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Perinatal asfiksi grubundaki 35 bebeğin (K/E: 28/7) ortalama gestasyon yaşı 38,2 ± 2,9 hafta (32-40), ortalama vücut ağırlığı 2830 ± 521 gram (1650-3500) idi. Yirmiüç (%65,7) bebek spontan vajinal yol ile ve 12 (%34,3) bebek sezaryen ile doğmuştu. Birinci dakika Apgar skoru ortalaması 2,7± 0,9 (1-5), 5.dakika Apgar skoru ortalaması 5,6 ± 0,9 (4-7) olarak bulundu. Bebeklerin ortalama hastanede kalış süreleri 13,4 ± 10,1 gün (1-35) idi.

Perinatal asfiksi grubundaki 35 bebeğin 12'sine (%34,2) doğumdan hemen sonra, 23' üne (%65,8) ise yenidoğan ünitesine kabul edildiğinde kapiller kan gazı incelemesi yapıldı. Ortalama pH değeri 7,12 ± 0,18 (6,50-7,35), parsiyel karbondioksit basıncı 60,2 ± 23,6 (32-158) mmHg, bikarbonat ise 12,6 ± 4,3 (3-22) mmol/L olarak saptandı.

Kontrol grubundaki 21 bebeğin 17'si (%80) erkek, 4'ü (%20) kızdı. Ortalama gestasyon yaşları 38,9 ± 1,6 hafta (35-40), ortalama ağırlığı 3066 ± 346 gram (2200-3600) idi. Onaltı (%76) bebek spontan vajinal yol ile ve 5 (%24) bebek sezaryen ile doğmuştu. 1.dakika Apgar skoru ortalaması 8,3 ± 0,9 (7-9), 5.dakika Apgar skoru ortalaması 9,7 ± 0,3 (9-10) olarak bulundu.

Perinatal asfiksili ve kontrol grubundaki bebeklerin cinsiyetleri, gestasyon yaşı, ağırlıkları ve malondialdehit için serum örneği alınma zamanı benzerdi (p >0,05).

Perinatal asfiksili bebeklerin 1. ve 5. dakika Apgar skorları kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla p= 0,001, p= 0,001). Perinatal asfiksi grubundaki bebeklerin serum malondialdehit düzeyleri (ortalama 51,4 ± 10,7 nmol/ml) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (ortalama 29,7 ± 4,3 nmol/ml) anlamlı olarak yüksek bulunurken (p= 0,001) asfiksili bebeklerin idrar ürik asit/kreatinin oranı (ortalama 4,4 ± 2,0) kontrol grubuna göre (ortalama 2,0 ± 0,8) anlamlı derecede daha yüksekti (p= 0,01). Perinatal asfiksi grubu ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırma tablo 1'de verildi.

Konvülzyon geçirmeyen bebeklere (14 bebek) kıyasla konvülsiyon geçiren perinatal asfiksili bebeklerde (21 bebek) transfontanel USG sonucu HİE ile daha uyumlu (olguların hepsinde beyin parankiminde HİE ile uyumlu belirgin dansite artışı ve yarısında intraventriküler kanama saptandı) idi. Erken dönemde exitus oldukları için konvülsiyon geçiren 13 bebeğe (%61,9) EEG çekilemedi. EEG çekilen 8 hastadan 5'inin (%62,5) EEG'sinde yaygın epileptiform değişiklikler saptanırken 3'ünde (%37,5) EEG normaldi. Konvülzyon geçiren hastaların hepsine fenobarbütal (15 mg/kg yükleme ve 5 mg/kg/g iki dozda idame) başlandı. EEG normal olan bebeklerin antikonvülzanları azaltılarak kesilirken, EEG bozuk olan hastalar 6 ay sonra çekilecek yeni EEG ile tekrar değerlendirilmek üzere antikonvülzan ile taburcu edildi. Konvülsiyon geçiren bebekler ile konvülsiyon geçirmeyen bebeklerin gestasyon yaşları, doğum ağırlıkları, 1. ve 5. dakika

apgar skorları, serum malondialdehid düzeyleri ve idrar ürik asit/kreatinin oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark (p >0,05) saptanmadı (Tablo 2).

Eksitus olan perinatal asfiksili bebekler ile taburcu edilen bebekler karşılaştırıldığında eksitus olan grupta 1. ve 5. dakika apgar skoru anlamlı olarak daha düşük (sırasıyla 1,2 ± 0,8 ve 4,3 ± 0,7; 3,7 ± 0,7 ve 6,2 ± 1,5), ortalama serum malondialdehit düzeyi ve (sırasıyla 78,1 ± 34 ve 55.3 ± 17.2) idrar ürik asit/kreatinin oranı ise anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla 4,2 ± 1,2 ve 2,8 ± 0,8) (sırasyla p <0,012, p=0,005, P=0,011, p=0,005) (Tablo 3).

Tartışma

Asfiksili bebeklerde görme kaybı, sağırlık, mental ve motor retardasyon gibi ilerideki hayatlarını çok ciddi şekilde etkileyecek önemli komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle asfiksiye maruz kalmış bebeklerin erken tanısı, hasarın derecesinin belirlenmesi ve tedavisi oldukça önemlidir. Yapılan çalışmaların çoğu çeşitli dokularda lipit peroksitleri veya onların reaksiyon ürünlerinin saptanmasına dayanır. Bu amaçla çeşitli dokularda malondialdehid ölçümü ve idrar ürik asit/kreatinin oranının belirlenmesi önemlidir.

Yenidoğanın Hipoksik iskemik ensefalopatisi için, iskemiden 6-12 saat sonrası, reperfüzyon dönemi olarak kabul edilmektedir (12-13). Drury ve ark. (13) prematüre bebeklerde MDA düzeyi tespiti için en ideal zamanın doğumdan sonraki 12. saat ve daha sonrası olduğunu ve doğumdan dolayı oluşabilecek oksidatif stresin bu dönemden sonra elimine edilebileceğini bildirmiştir. Biz de hem çalışma ve hem de kontrol grubundaki bebeklerden doğumdan sonra sırasıyla ortalama 24,3 ± 5,4 ve 20,7 ± 3,6 saatlerde kan örnekleri alarak reperfüzyon dönemini değerlendirdik.

Serbest oksijen radikalleri, iskemi sonrası reperfüzyon döneminde doku harabiyetinde önemli rol oynamaktadır. Serbest oksijen radikalleri, lipit hücre membranlarını harap ederek hücre ölümüne neden olurlar. Bunun sonucunda yenidoğan döneminde beyin hasarı, prematüre retinopatisi, intraventriküler kanama ve kronik akciğer hastalığı gibi birçok hastalık tablosu ortaya çıkmaktadır (14). Serbest oksijen radikalleri, membran lipitleri ile reaksiyona girerek onları destrüksiyona uğratmakta ve lipit peroksidasyon ürünleri açığa çıkmaktadır. Malondialdehid önemli bir lipit peroksidasyon ürünüdür. Perinatal asfiksili bebeklerde MDA düzeyi ölçülerek hastaların SOR hasarına ne derece maruz kaldığı dolayısı ile oksidatif stres tahmin edilebilmektedir (14,15).

Beyin harabiyetini göstermek için yapılan çalışmalar elde olmayan nedenlerden dolayı hayvan çalışmalarıyla sınırlıdır. MDA ile ilgili araştırmalar da daha çok fare ve koyunlarda yapılan deneysel çalışmalara dayanmaktadır. Dorman ve ark. brometalin ile fare beyinlerinde ödem ve iskemi oluşturduktan sonra beyin ödeminin şiddeti ile beyin MDA düzeyleri arasında bir korelasyon bulmuş ve klinik bulguları derecelendirdiklerinde ise kliniği daha kötü olan farelerde beyin MDA düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (15).

Xue ve ark. (16) fareleri in vivo olarak koma oluşuncaya kadar %95 N_2 ve %5 O_2 içeren ortama koyarak iskemi oluşturmuş ve sonra ortam havası tekrar normale getirilerek farelerin reperfüzyonları sağlanmıştır. Daha sonra fareler dekapite edilerek MDA düzeyleri ve ATP'az aktiviteleri ölçüldüğünde, beyin MDA düzeylerinde belirgin artış bulunurken ATP'az düzeylerinde ise anlamlı derecede azalma tespit edilmiştir. Aynı çalışmada in vitro olarak iskemi oluşturulup %95 O_2 ile reperfüze edilen farelerin beyninde malondialdehit düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Dorrepaal ve ark. (17) kuzularda 5 dakika süreyle hipoksemi oluşturup ardından resüstasyon uygulayarak, deney öncesi ve sonrasında plazma malondialdehit düzeylerini ölçtüklerinde, deneyden 4 saat sonra plazma malondialdehit düzeylerinin deney öncesine göre anlamlı olarak arttığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada bir grup deney hayvanına nitrik oksit üretimini engelleyen nitro-L-arginin uygulandığında plazma malondialdehit düzeylerinin kontrol grubu kadar anlamlı yükselmediğini bildirmişlerdir.

Horakava ve ark. (18) farelerin bir kısmının karotis arterlerini 15 dakika süreyle oklüze edip iskemi oluşturduktan hemen sonra öldürürken, diğer fareleri ise 10 dakika reperfüze ettikten sonra öldürmüşlerdir. Sonuçta iskemiden hemen sonra öldürülen hayvanlarda malondialdehit düzeylerinin yükselmediği, fakat reperfüzyona izin verilen hayvanlarda malondialdehit düzeylerinin çok yükseldiği bildirilmiştir. Bu çalışma ile malondialdehitin beyinde kesinlikle iskemiden sonraki reperfüzyon döneminde meydana geldiği gösterilmiştir. Biz bu çalışmada, literatürle uyumlu olarak HİE'li bebeklerin serum malondialdehit düzeyleri (51,4 ± 10,7 mmol/ml) kontrol grubuna (29,7 ± 4,3 mmol/ml) göre anlamlı derecede yüksek (p=0,001)

bulunmuştur. Yine çok ağır klinik bulgulara sahip exitus olan HİE' li bebeklerle taburcu edilen diğer HİE'li bebeklerin serum malondialdehit düzeyleri karşılaştırıldığında, exitus olan bebeklerin serum malondialdehit düzeyleri yaşayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek (p=0,011) bulunmuştur. Bu sonuç hastanın klinik bulgularının ağırlığı ile serum malondialdehit düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermekte olup, hastalığın mortalitesini veya prognozunu belirlemede malondialdehit düzeyinin bir kriter olarak gözönüne alınabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde lipit peroksidasyonunu önleyerek oksidatif hasarı azaltmaya yönelik deneysel çalışmalar da bildirilmiştir. Shadid ve ark. (19) hipoksi ve iskemi oluşturdukları yenidoğan koyunların bir kısmına hipoksi öncesi allopürinol uygulayarak sonuçları değerlendirmişler. Allopürinol uyguladıkları hayvanların serumlarında ancak 120 dakika gibi uzun bir zamandan sonra yüksek düzeyde plazma malondialdehit konsantrasyonuna ulaşılırken, allopürinol verilmeyen hayvanlarda hipoksi sonrası ilk 15 dakikada daha yüksek plazma malondialdehit düzeylerine ulaşılmıştır.

Şimdiye kadar perinatal asfiksinin tanımlanmasına yönelik birçok biyokimyasal parametre çalışılmış olup bu bağlamda spot idrarda ürik asit/kreatinin oranı, perinatal asfiksinin tanısı ve HİE' nin şiddeti arasındaki ilişkiyi göstermesi açısından oldukça basit, ucuz ve güvenilir bir yöntemdir (20). Chen ve ark. (21) perinatal asfiksiye maruz kalan 17 term ve 18 preterm toplam 35 bebeğin ilk 24 saatlik spot idrar örneğindeki ürik asit/kreatinin oranını kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Mehes ve ark. (22) hipoksik-iskemik 28 prematür bebeğin üriner ürik asit/kreatinin oranlarının, hipoksiye maruz kalmayan bebeklere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir. Benzer şekilde Laing ve ark. (23) ilk 24 saatte alınan spot idrar örneğinde asfiksiye orta ve ağır derecede maruz kalan bebeklerde, hafif derecede maruz kalan bebeklere kıyasla ürik asit/kreatinin oranını 4-8 kat daha yüksek saptamışlardır. Bader ve ark. (24) perinatal asfiksinin erken tanınması ve şiddeti ile idrar ürik asit/kreatinin oranı arasında iyi bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Akisu ve ark. (25) HİE'nin klinik evrelemesi ile idrar ürik asit/kreatinin oranı arasındaki ilişkiyi ortaya koymuşlar ve erken neonatal periyotta exitus olan ağır asfiksili bebeklerde, hafif asfiksiye maruz kalan bebeklere kıyasla çok daha yüksek idrar ürik asit/kreatinin oranları bulmuşlardır. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak asfiksili bebeklerde idrar ürik asit/kreatinin oranı, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede (p=0,001) yüksek bulundu. Yine taburcu olan HİE'li bebeklere kıyasla exitus olan HİE' li bebeklerde idrar ürik asit/kreatinin oranlarını çok daha yüksek saptadık (p= 0,005).

Sonuç olarak bulgularımız, HİE tanısı ve şiddeti ile serum malondialdehit ve idrar ürik asit/kreatinin oranları arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Çalışmaya dahil edilen ve taburcu edilen bebeklerin ileriye dönük olarak takipleri devam etmektedir. Bu bebeklerde özellikle nörolojik defisitlerin varlığı ve bunların ağırlığı değerlendirilerek yenidoğan dönemindeki ölçülen serum malondialdehit düzeyi ve idrar ürik asit/kreatinin oranlarıyla aralarındaki ilişki belirlenebilecek ve böylece HİE'li bebeklerin daha yenidoğan döneminde iken ileriye dönük prognozları tahmin edilebilecektir.

Kaynaklar

1. Rivkin MJ, Volge JJ. Hypoxic ischemic brain injury in the newborn. Semin Neurol. 1993;13:30-39.
2. Bax M, Nelson KB. Birth asphyxia: a statement, Dev Med Child Neurol. 1993;35:1022-24.
3. Michael VJ, Donn S. Hypoxic ischemic encephalopathy. Curr Ther Neon peri Med. 1990;2:276-79.
4. Barry H. Free radicals antioxidants and human disease: curiosity, cause or consequence? Lancet. 1994;344:721-24.
5. Jenner P. Oxidative damage in neurodegenerative disease. Lancet. 1994;344:796-8.
6. Holley AE, Cheeseman KH. Measuring free radical reactions in vivo. Free Rad Med. 1993;49:494-505.
7. Yukio I, Long DM. The Molecular basis of brain injury and brain edema. The role of oxygen free radicals. Neurosurgery. 1993;27:1-11.
8. Bader D[1], Gozal D, Weinger-Abend M, Berger A, Lanir A. Eur J Pediatr. Neonatal urinary uric acid/creatinine [correction of ceratinine] ratio as an additional marker of perinatal asphyxia. 1995;154(9):747-9.

9. Ballard JL, Khoury JC, Weding K, Wang, Eilers-Walsman BL, Lipp JR. New Ballard score, expanded to inlude extremely premature infants, J Pediatr 1991;119:417-23.

10. Menkes JH. Definition of perinatal asphyxia. J Pediatr. 1989;114(1):168.

11. Valenzuala A. The biyological significance of malondialdehyde determination in the assesment of tissue oxidative stres. Life Sci. 1990;48:301-9.

12. Silverman F, Suidan J, Wasserman J, Anthoine C, Young BK: The Apgar score: is it enaugh? Obstet Gynecol. 1995;66:331-36.

13. Drury JA, Nycyk JA, Cooke RWI. Comparison of urinary and malondyaldehide in preterm infants. Clin Chim Acta 1997; 263: 177-85.

14. Inder TE, Graham P, Sanderson K, Taylor BJ. Lipid peroxidation as a measure of oxygen free radical damage in the very low birthweight infant. Arch Dis Child 1994;70:107-11.

15. Dorman DC, Cote LM, Buck WM. Effects of an extract of Gingko biloba on bromethalin induced cerebral lipid peroxidation and edema in rats. Am J Vet Res. 1992;53(1):138-42.

16. Xue JY, Liu GT, Wei HL, Pan Y. Antioxidant activity of two dibenzocyclooctene lignans on the aged and ischemic brain in rats. Free Rad Biol Med. 1992;12:127-35.

17. Dorrepaal CA, Van Bel F, Moison RMW, Shadid M, De Bor MV, Steendijk P, Berger HM. Oxidative stress during post-hypoxic-ischemic reperfusion in the newborn lamb: The effect of nitric oxide synthesis inhibition. Pediatr Res. 1997;41:321-26.

18. Horakova L, Ondrejickova, Uraz V, Lukovic L, Juranec I. Short cerebral ischemia and subsequent reperfusion and treatment with stobadine. Experentia. 1992;48:872-74.

19. Shadid M, Van Bel F, Steendijk P, Dorrepaal CA, Moison R, Velde ET et al. Pretreatment with allopurinol in cardiac hypoxic-ischemic reperfusion injury in newborn lambs exerts its beneficial effect through afterload reduction. Basic Res Cardiol. 1999;94:23-30.

20. Christensen EF, Jacobsen J, Anker-Moller E, Schultz P, Spangsberg N. Increased urinary loss uric acid in adults with acute respiratory failure requiring mechanical ventilation. Chest. 1992;102:556-59.

21. Chen HJ, Yau KI, Tsai KS. Urinary uric acid / creatinine ratio as an additional marker of perinatal asphyxia. J Formos Med Assoc. 2000;10:771-74.

22. Mehes K, Horvath I, Szakolczai I. Uric acid in a single urine sample from neonates with perinatal hypoxia. Acta Pediatr Hung. 1981;22:43-7.

23. Laining I, Brown JK, Harkness RA. Clinical and biochemical assessments of damage due to perinatal asphyxia: a double blind trial of a quantitative method. J Clin Pathol. 1988;41 247-52.

24. Bader D, Gozal D, Wainger-Abend M, Berger A, Lanir A. Neonatal urinary uric acid/creatinine ratio as an additional marker of perinatal asphyxia. Eur J Pediatr. 1995;154:747-49.

25. Akisu M, Kultursay N: Value of the urinary uric acid to creatinine ratio in term infants with perinatal asphyxia. Acta Paediatr Jpn. 1998;40:78-81.

Tablo 1: Perinatal Asfiksi ve Kontrol Grubundaki Bebeklerin Karşılaştırılması

	Perinatal Asfiksi grubu n=35	**Kontrol grubu n=21**	**p**
Gestasyon yaşı (hafta)	38,2 ± 2,9	38,9 ± 1,6	0,182
Ağırlık (gram)	2930 ± 521	3066 ± 346	0,222
1.dakika Apgar skoru	2,7± 0,9	8,3 ± 0,9	**0,001**
5.dakika Apgar skoru	5,6 ± 0,9	9,7 ± 0,3	**0,001**
Örnek alınma saati	24,3 ± 5,4	20,7 ± 3,6	0,150
Serum MDA (nmol/ml)	51,4 ± 10,7	29,7 ± 4,3	**0,001**
İdrar ÜA/Cr	4,4 ± 1,6	2,0±0,8	**0,001**

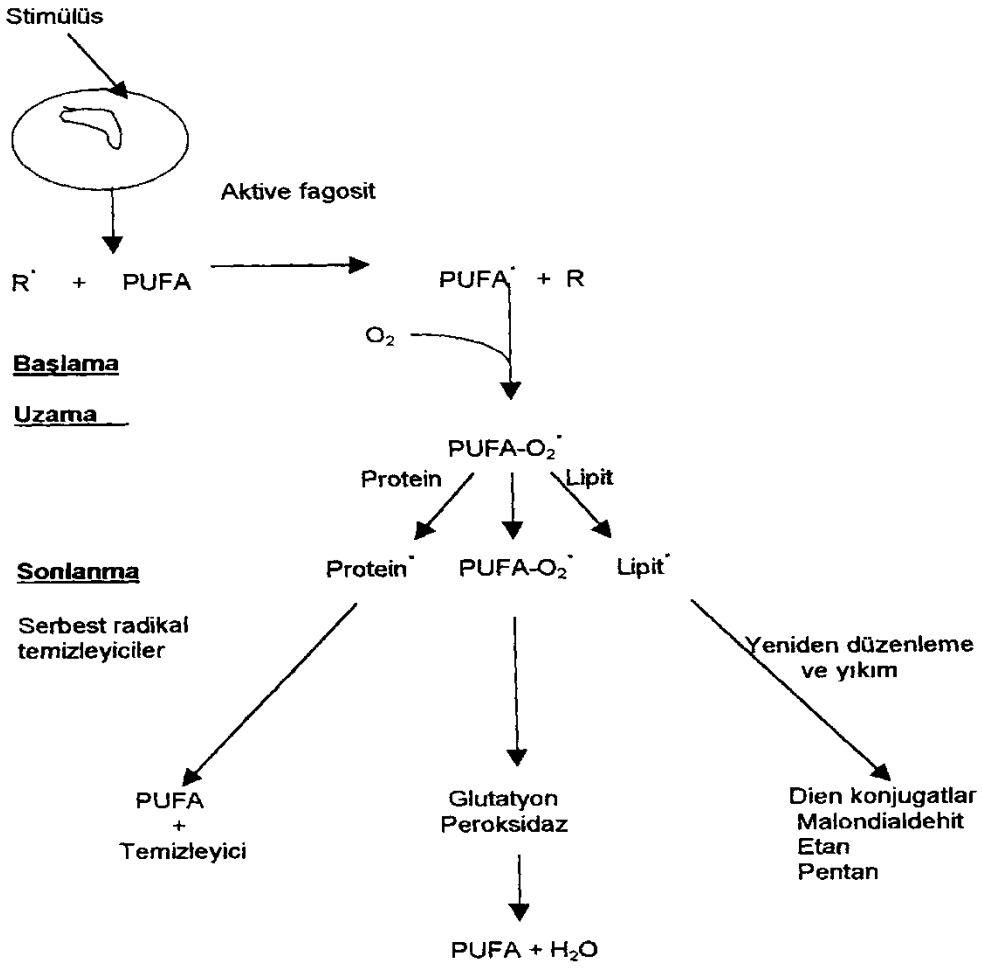
Tablo 2: Konvülsiyon Geçiren Bebeklerin Konvülsiyon Geçirmeyenlerle Karşılaştırılması

Parametreler	**Konvülzyon var n= 21**	**Konvülzyon yok n=14**	**p**
Gestasyon yaşı (hafta)	36,8 ± 3,0	38,7 ± 3,1	0,611
Ağırlık (gram)	2929 ± 513	2570 ± 546	0,560
1.dakika Apgar skoru	1,4 ± 0,6	1,5 ± 0,8	0,690
5.dakika Apgar skoru	4,5 ± 0,7	4,6 ± 0,5	0,450
Malondialdehit(nmol/ml)	53,1 ± 18,5	46,4 ± 9,8	0,221
İdrar ÜA / Cr Oranı	4,7 ± 1,6	3,7 ± 1,5	0,065

Tablo 3: Taburcu Olan Bebeklerin Eksitus Olanlarla Karşılaştırılması

	Taburcu olan hastalar n=22	**Eksitus olan hastalar n=13**	**p**
Gestasyon yaşı (hafta)	39,3± 1,3	39,7 ± 1,7	0,745
Ağırlık (gram)	3120 ± 554	2930 ± 658	0,342
1.dakika Apgar skoru	3,7 ± 0,7	1,2 ± 0,8	**0,012**
5.dakika Apgar skoru	6,2 ± 1,5	4,3 ± 0,7	**0,005**
Malondialdehit (nmol/ml)	55,3 ± 17,2	78,1 ± 34	**0,011**
İdrar ÜA / Cr Oranı	2,8±0,8	4,2±1,2	**0,005**

Şekil: Lipit Peroksidasyonu ve Malondialdehit oluşumu



Presentation ID / Sunum No= 154

Oral Presentation / Sözlü Sunum

The Frequency of Helicobacter Pylori in the Pediatric Patients Who Underwent Upper Gastrointestinal Endoscopy with a Prediagnosis of Gastritis

Derya Altay
Erciyes University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Gastroenterology

Abstract

Objectives: Helicobacter pylori (H. pylori) is a chronic infection acquired in childhood. Long-term colonization of the infection, even more common in developing countries, causes chronic gastritis and gastric cancer. In this study, it was aimed to investigate the frequency of H. pylori in pediatric patients who underwent upper gastrointestinal endoscopy with a pre-diagnosis of gastritis.

Methods: Pediatric patients aged 6-18 years who presented with epigastric pain between December 2018 and March 2020 and had upper gastrointestinal endoscopy with a pre-diagnosis of gastritis were included in the study. Patients with functional dyspepsia and underlying chronic inflammatory diseases were excluded from the study. Age, gender, upper gastrointestinal endoscopy findings and histopathological findings were examined from the file records of the patients.

Results: A total of 152 pediatric patients (108 females, 71%) were analyzed retrospectively. The mean age of the patients was 13.8+3.0 years. H. pylori was positive in 51 (33.5%) of 152 gastritis cases. The mean age of the H. pylori positive cases was 14.9+2.1 years. The mean age of the H. pylori negative cases was 13.3+3.2 years. When the endoscopic findings of H. pylori positive patients were examined, it was observed that 38 patients (74.5%) had gastric hyperemia, 28 patients (54.9%) had antral nodularity, two patients (3.9%) had duodenal ulcers, and two patients (3.9%) had antral hyperemia. Endoscopic evaluation of two H. pylori positive patients was normal. Histopathological examination of H. pylori positive cases revealed chronic gastritis in 39 patients (76.4%), superficial gastritis in 10 patients (19.6%), and focal active gastritis in two patients (3.9%). Of 101 H. pylori negative cases, 54 (53.4%) had gastric hyperemia, 23 (22.7%) had antral hyperemia, 12 (11.8%) had antral nodularity, and two (1.9%) had duodenal mucosal irregularity. Endoscopic evaluation of 18 H. pylori negative patients (17.8%) was normal. In the histopathological examination of H. pylori negative cases, 23 (22.7%) had chronic gastritis, 12 (11.8%) had superficial gastritis, 3 (2.9%) had focal active gastritis and two (1.9%) had villi atrophy. Histopathology of 62 (61.3%) H. pylori negative patients was normal.

Conclusion: Most of the children with gastritis were females, and approximately one third of them had H. pylori. Gastric hyperemia and antral nodularity were more common endoscopic findings in H. pylori positive cases. In addition, chronic gastritis was more prominent histopathologically in H. pylori positive patients. Antral hyperemia was significantly common in H. pylori negative cases. Histopathology was normal in 40.7% of the patients presenting with gastritis findings.

Key words: Pediatric, gastritis, Helicobacter pylori

Introduction

Chronic abdominal pain in children is one of the most common complaints to pediatricians. Although functional abdominal pains constitute the majority of these abdominal pains, necessary examinations should be made in terms of organic pathologies. Especially, ongoing pain in the epigastric region is an alarm finding for gastritis. Gastritis is a histological diagnosis characterized by inflammation of

the gastric mucosa. Disruption of the balance between mucosal protective factors, acid and pepsin play a role in the pathogenesis of gastritis. Causes are divided into primary and secondary in terms of gastritis formation. Helicobacter pylori (H. pylori) infection constitutes the majority of primary causes of gastritis. Secondary causes are related to stressful conditions such as shock, sepsis, severe burns, use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and ingestion of corrosive substance.

H. pylori infection is the most common chronic infection in the world (1). Ertem et al. (2) reported that the prevalence of H. pylori in children aged 4-6 years was 41% in Turkey. In another study from Turkey, the prevalence of H. pylori in children between the ages of 13 and 18 years was reported to be 75.8% (3). Although half of the world's population is infected with this microorganism, a small proportion of infected people are symptomatic. It causes diseases such as acute gastritis, chronic gastritis, peptic ulcer, gastric cancer in symptomatic people (4,5). H. pylori gastritis is evaluated using the updated Sydney classification in histopathology (6,7). In the early period of H. pylori colonization, acute superficial gastritis occurs with neutrophil infiltration. In the later period, chronic gastritis occurs with mononuclear infiltration. In this study, the frequency and effects of H. pylori was investigated in children admitted to the outpatient clinic with a prediagnosis of gastritis, according to endoscopy and histopathology results.

Material and Method

The files of pediatric patients aged 6-18 years who admitted to Erciyes University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Gastroenterology between December 2018 and March 2020 with the complaint of chronic epigastric pain and underwent upper gastrointestinal endoscopy with a pre-diagnosis of gastritis were analyzed retrospectively. Patients with functional dyspepsia and underlying chronic inflammatory diseases were excluded from the study. Admission ages, genders, upper gastrointestinal endoscopy findings and histopathology results were obtained from the file records of the patients.

Upper gastrointestinal endoscopic evaluations of the patients were performed by an anesthesiologist at a dose of 0.1 mg / kg of midazolam, 1.5 mg / kg of propofol and 1 µg / kg of fentanyl after 6 hours of fasting. Endoscopic evaluation was performed in the pediatric endoscopy unit with the Fujinon 4400-HD-EG530FP model endoscopy device. Biopsies were taken from the duodenum, stomach, and esophagus during endoscopy and histopathological evaluation of biopsies was performed by an expert pathologist. After the endoscopy procedure, the patients were not fed orally for 2-4 hours, and their nutrition was observed after a sufficient period of time, patients without nausea and vomiting complaints were discharged by recommending them to come to the pediatric gastroenterology outpatient clinic with pathology results. The patients and their relatives were verbally informed before the endoscopy procedure, and informed consent was obtained from the patient relatives for the endoscopy procedure.

The obtained data were recorded using SPSS 22.0 Windows statistics program and descriptive statistics were made. The differences between the groups were assessed using the student t-test for continuous variables with normal distribution, and the Mann-Whitney U test for continuous variables without normal distibution. The Fisher test and Pearson chi-squared test were used for proportions. A p-value <0.05 was accepted significant.

Results

Between December 2018 and March 2020, a total of 8970 pediatric patients admitted to the Pediatric Gastroenterology Outpatient Clinic, and 595 pediatric patients underwent upper gastrointestinal endoscopy for different reasons. Upper gastrointestinal endoscopy was performed in 152 of 595 patients with a pre-diagnosis of gastritis. A total of 152 pediatric patients (108 females, 71%) were analyzed retrospectively. The mean age of the patients was 13.8+3.0 years. H. pylori was positive in 51 (33.5%) of 152 gastritis cases. The mean age of the H. pylori positive cases was 14.9+2.1 years. The mean age of the H. pylori negative cases was 13.3+3.2 years ($p=0.32$). When the endoscopic findings of H. pylori positive patients were examined, it was observed that 38 patients (74.5%) had gastric hyperemia, 28 patients (54.9%) had antral nodularity, two patients (3.9%) had duodenal ulcers, and two patients (3.9%) had antral hyperemia. Endoscopic evaluation of two H. pylori positive patients was normal. Histopathological examination of H. pylori positive cases revealed chronic gastritis in 39 patients (76.4%), superficial gastritis in 10 patients (19.6%), and focal active gastritis in two patients (3.9%).

Table 1. Comparison of H. pylori positive and negative gastritis.

		H.pylori positive patients (n=51)	H.pylori negative patients (n=101)	p
Upper gastrointestinal endoscopic findings	Gastric hiperemia	38 (74.5%)	54 (53.4%)	0.04
	Antral nodularity	28 (54.9%)	12 (11.8%)	<0.0001
	Antral hyperemia	2 (3.9%)	23 (22.7%)	<0.0001
	Duodenal ulcers	2 (3.9%)	0	0.14
	Normal	2 (3.9%)	18 (17.8%)	<0.0001
Histopathological findings	Chronic gastritis	39 (76.4%)	23 (22.7%)	<0.0001
	Superficial gastritis	10 (19.6%)	12 (11.8%)	0.03
	Focal active gastritis	2 (3.9%)	3 (2.9%)	0.56
	Normal	0	62 (61.3%)	<0.0001

The mean age of the H. pylori negative cases was 13.3+3.2 years (p=0.32). When the endoscopic findings of H. pylori positive patients were examined, it was observed that 38 patients (74.5%) had gastric hyperemia, 28 patients (54.9%) had antral nodularity, two patients (3.9%) had duodenal ulcers, and two patients (3.9%) had antral hyperemia. Endoscopic evaluation of two H. pylori positive patients was normal. Histopathological examination of H. pylori positive cases revealed chronic gastritis in 39 patients (76.4%), superficial gastritis in 10 patients (19.6%), and focal active gastritis in two patients (3.9%).

Of 101 H. pylori negative cases, 54 (53.4%) had gastric hyperemia, 23 (22.7%) had antral hyperemia, 12 (11.8%) had antral nodularity, and two (1.9%) had duodenal mucosal irregularity. Endoscopic evaluation of 18 H. pylori negative patients (17.8%) was normal. In the histopathological examination of H. pylori negative cases, 23 (22.7%) had chronic gastritis, 12 (11.8%) had superficial gastritis, 3 (2.9%) had focal active gastritis and two (1.9%) had villi atrophy. Histopathology of 62 (61.3%) H. pylori negative patients was normal. Table 1 shows the comparison of H. pylori positive and negative patients in terms of endoscopic and histopathological findings.

Two patients from the H. pylori negative patient group presented with gastritis and were diagnosed with celiac disease as a result of endoscopic and histopathological evaluation. These two patients had no growth retardation and their celiac serology was also positive. While one of these patients also had antral nodularity, the other had antral hyperemia. In addition, chronic gastritis was found in the patient with antral nodularity and lymphocytic gastritis was found in the patient with antral hyperemia. Both endoscopic evaluation and histopathological evaluation were found to be normal in 16 (10.5%) of 152 patients with a prediagnosis of gastritis.

Discussion

Gastritis is a frequent diagnosis in diagnostic upper gastrointestinal endoscopy in children. Although there are many causes of gastritis, the cause is mostly unknown. H. pylori infection is the leading cause of gastritis. There are symptoms such as gastric irritability, hypomotility, gastroesophageal reflux, distended abdomen, dyspepsia, epigastric pain in H. pylori gastritis (8). Domşa et al. (9) reported that they detected one third of H. pylori in symptomatic children, and that nodularity in the antral mucosa is determinant for H. pylori infection. In this study, the frequency of H. pylori infection and endoscopic and histopathological findings were investigated in children with a diagnosis of gastritis. H. pylori was detected in approximately one third of the cases. The majority of the cases were H. pylori negative. In H. pylori positive cases, endoscopically, antral nodularity was evident. On the other hand, the rate of antral hyperemia was higher in H. pylori negative patients.

Gastritis is classified histologically as acute and chronic. Long-term infection of H. pylori results in chronic gastritis. In this study, histopathologically, chronic gastritis and superficial gastritis were more

prominent in H. pylori positive patients than in H. pylori negative group. In the histopathological evaluation of the cases, no atrophy, dysplasia or intestinal metaplasia was found in any of the cases. On the other hand, normal histopathology was significantly higher in the H. pylori negative group. In other words, there were signs of gastritis in the patients, but histopathologically there was no gastritis. Chronic abdominal pain is common in children in the adolescent age group and is mostly functional (10). Therefore, functional abdominal pain was considered in cases without gastritis.

Age, stress, smoking, excessive consumption of acidic foods are blamed for gastritis formation (11). Lim et al. (12) stated that the irregularity in mealtimes was associated with the development of H. pylori gastritis. They attributed this to the fact that when regular food is eaten, stomach and intestinal secretions are secreted regularly, along with the production of free radical scavengers and they stated that if meals are not consumed on time, the gastric protective layer becomes susceptible to H. pylori. In this study, the dietary habits of the patients were not systematically questioned, but it was observed that acidic foods and packaged snack foods were consumed more by the patients while making nutritional recommendations for gastritis to the patients.

Gastric involvement, mainly lymphocytic gastritis, has been reported in celiac disease. Nenna et al. (13) reported that one third of the patients with celiac disease had gastric involvement as chronic superficial gastritis, lymphocytic gastritis and interstitial gastritis. In the same study, it was emphasized that the presence of anti-gastric parietal cell antibodies may contribute to gastric involvement. In the present study, celiac disease was found in two patients who presented with gastritis, and both had H. pylori negative gastritis. Histopathological examination revealed chronic gastritis in one patient and lymphocytic gastritis in the other.

In conclusion, most of the children with gastritis were females, and approximately one third of them had H. pylori in this study. Gastric hyperemia and antral nodularity were more common endoscopic findings in H. pylori positive cases. In addition, chronic gastritis was more prominent histopathologically in H. pylori positive patients. Antral hyperemia was significantly common in H. pylori negative cases. Moreover, histopathology was normal in 62 patients (40.7%) presenting with gastritis findings. Upper gastrointestinal endoscopy has a diagnostic value in patients with suspected gastritis.

References

1- Sipponen P, Maaroos HI. Chronic gastritis. Scand J Gastroenterol 2015; 50: 657-667.

2- Ertem D, Harmancı H, Pehlivanoglu E. Helicobacter pylori infection in Turkish preschool and school children: role of socioeconomic factors and breast feeding. Turk J Pediatr 2003; 45: 114-22.

3- Ozbey K, Dogan Y, Demiroren K, Ozercan IH. Prevalence of Helicobacter pylori in children in eastern Turkey and molecular typing of isolates. Braz J Microbiol 2015; 46: 505-511.

4- Versalovic J. Helicobacter pylori pathology and diagnostic strategies. Am J Clin Pathol 2003; 119: 403-412.

5- Aguilera-Matos I, Falcon DG, Oliva SED, et al. Nodular gastritis and Helicobacter pylori in paediatric patients. Ann Gastroenterol Dig Sys 2020; 3: 1016.

6- Manxhuka-Kerliu S, Telaku S, Devolli-Disha E, et al. Helicobacter pylori gastritis updated Sydney classificationapplied in our material. Prilozi 2009; 30: 45-60.

7- Sipponen P, Price AB. The Sydney System for classification of gastritis 20 years ago. J Gastroenterol Hepatol 2011; 26 Suppl 1: 31-34.

8- Jones NL, Koletzko S, Goodman K, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for the management of Helicobacter pylori in children and adolescents (update 2016). J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017; 64: 991-1003.

9- Domşa AT, Lupuşoru R, Gheban D, et al. Helicobacter pylori gastritis in children- the link between endoscopy and histology. J Clin Med 2020; 9: 784.

10- Korterink JJ, Diederen K, Benninga MA, Tabbers MM. Epidemiology of pediatric functional abdominal pain disorders: a meta-analysis. Plos One 2015; 10: e0126982.

11- Ddine LC, Ddine CC, Rodrigues CC, Kirsten VR, Colpo E. Factors associated with chronic gastritis in patients with presence and absence of Helicobacter pylori. Arq Bras Cir Dig 2012; 25: 96-100.

12- Lim SL, Canavarro C, Zaw MH, et al. Irregular meal timing is associated with Helicobacter pylori infection and gastritis. ISRN Nutr 2013; 2013: 714970.

13- Nenna R, Magliocca FM, Tiberti C, et al. Endoscopic and histological gastric lesions in children with celiac disease: mucosal involvement is not only confined to the duodenum. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012; 55: 728-732.

Presentation ID / Sunum No= 172

Oral Presentation / Sözlü Sunum

İmmünsupresif Tedavi Alan Hastalarda Hepatit-B Profilaksi Sonuçları

Hatice Zeynep Atlı[1], Mehmet İbiş[2]
[1]Ankara Şehir Hastanesi Genel Yoğun Bakım Kliniği
[2]Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı

Özet

Hepatit B virüsü DNA-içeren zarflı hayvan virüs ailesi Hepadnaviridea ailesinden olan, bütün dünyada 400 milyon kişiyi enfekte eden bir halk sağlığı sorunudur. Klinik olarak akut, fulminan, kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomaya (HCC) neden olabilmektedir. Kronik hepatit B ise ciddi karaciğer hastalıklarına yol açan ve ömür boyu süren bir hastalıktır. Her yıl yaklaşık bir milyon kişi siroz ve HCC gibi HBV ilişkili kronik hastalıklar nedeni ile ölmektedir. Kronik hepatit B tedavisinde amaç virüsü eradike etmek, karaciğer hastalığının remisyonunu sağlamak ve uzun dönemde karaciğer sirozuna ve HCC'ye engel olmaktır. Bu amaçla kullanılan tedavi seçenekleri; standart interferon (sIFN), pegile-interferon (peg- IFN), lamivudin, adefovir, entekavir, tenofovir ve telbivudin'dir. HBV enfeksiyonunun doğal seyri, viral replikasyon ve konağın immun yanıtı arasındaki etkileşim ile belirlenir. Hastalığın kontrolü konağın immünolojik yanıtının kalitesine bağlıdır. Akut hepatit B virüs (HBV) serolojik olarak iyileştikten sonra bile HBV vücutta varlığını sürdürür. Daha önceden HBV enfeksiyonu geçirmiş ve inaktif taşıyıcı olan veya anti HBs antikoru gelişmiş bir hastada HBV DNA'nın yeniden ortaya çıkması veya yükselmesi ile ortaya çıkan tablo reaktivasyon olarak tanımlanır. İmmünsupresif tedavi alan hastalar reaktivasyon için riskli gruptadırlar. Biz bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğine immünsupresif tedavi öncesi yönlendirilen hastaları hastane bilgi sisteminden geriye dönük olarak taradık. Hastalara ait yaş, cinsiyet, viral seroloji, HBV DNA değerleri, takip seroloji ve HBV DNA değerleri, aldıkları ımmunsuresif tedavi türü, profilaksi başlangıç zamanı ve profilaksi aldıkları süreleri, hastaların takip durumları ve reaktivasyon durumunu değerlendirdik. Çalışmamızda ortaya çıkan sonuçlardan en önemlisi ımmunsupresif tedavi planlanan hastaların HBV ye yönelik serolojik taramanın yetersiz olduğudur. Reaktivasyon oranları literatürdeki çalışmaları ile benzer saptanmış olup çalışmamızdaki hastalarda reaktivasyona bağlı ölüm görülmemiştir. Literatürde yer alan vakalarda reaktivasyona bağlı ölüm vakaları da görülmüş olup mortalite riski taşıyan bu komplikasyona yönelik yeterli tarama yapılması önemlidir.

Summary

Hepatitis B virus is a public health problem that affects 400 million people worldwide, a member of the Hepadnaviridea family of DNA-containing enveloped animal viruses. Chronic hepatitis B is a life-long disease that causes severe liver diseases. The goal in chronic hepatitis B treatment is to eradicate the virus, to provide the remission of liver disease and to prevent long term hepatic cirrhosis and HCC. Treatment options used for this purpose include; standard interferon (sIFN), pegylated interferon (peg-IFN), lamivudine, adefovir, entecavir, tenofovir and telbivudine. The natural course of HBV infection is determined by the interaction between viral replication and the immune response of the site. Even after acute healing of acute hepatitis B virus (HBV), HBV maintains its presence in the body. It is defined as the reactivation of a patient who has undergone previous HBV infection and is caused by the reappearance or elevation of HBV DNA in a patient who is an inactive carrier or developed anti-HBs antibody. Patients receiving immunosuppressive therapy are at risk for reactivation. In this study, we have retrospectively reviewed the patients information system of Gazi University Medical Faculty Gastroenterology Polyclinics directed before immunosuppressive

therapy. We evaluated the age, sex, viral serology, HBV DNA values, follow-up serology and HBV DNA values, immunosuppressive treatment type, prophylactic start time and prophylaxis time, patient follow-up status and reactivation status. The most important outcome of our study is the lack of serological screening for HBV in patients who are scheduled for immunosuppressive treatment. Reactivation rates were similar to those in the literature and no reactivation-related deaths were observed in our study patients. Deaths due to reactivation have also been observed in the literature and it is important to conduct adequate screening for this complication, which carries a mortality rissure.

Giriş

Hepatit B virüsü Deoksiribonükleik asit (DNA) içeren zarflı hayvan virüs ailesi Hepadnaviridea ailesinden olan, bütün dünyada 400 milyon kişiyi enfekte eden bir halk sağlığı sorunudur. Türkiye kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonu yönünden orta endemisiteye sahip ülkeler grubunda yer almakta olup dünya genelinde hepatit B surface antijen (HbsAg) seropozitifliği %0,1-20 arasındayken ülkemizde bu oran %1,7-21 arasında değişmektedir.(Tozun, Ozdogan, Cakaloglu, Idilman, & Karasu, 2010)

Klinik olarak akut, fulminan, kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomaya (HCC) neden olabilmektedir. Doğal seyri akut bir hastalık olarak başlayıp zamanla kronik bir duruma dönüşebilmektedir. Akut hepatit B enfeksiyonu birkaç haftadan birkaç aya kadar sürebilir ve sonunda kişi iyileşebilir. Kronik hepatit B ise ciddi karaciğer hastalıklarına yol açan ve ömür boyu süren bir hastalıktır. Perinatal veya erken çocukluk çağında gelişen enfeksiyonların %30-90'ında kronik enfeksiyon gelişmekteyken; erişkin dönemde %95'inde doğal bağışıklık, %5'inde kronik enfeksiyon gelişir ve her yıl yaklaşık bir milyon kişi siroz ve HCC gibi hepatit B virüs (HBV) ilişkili kronik hastalıklar nedeni ile ölmektedir. KHB'lerin bir kısmında da inaktif taşıyıcılık görülebilir.(Pyrsopoulos & Reddy, 2001)

Kronik hepatit B tedavisinde amaç virüsü eradike etmek, karaciğer hastalığının remisyonunu sağlamak ve uzun dönemde karaciğer sirozuna ve HCC'ye engel olmaktır. Bu amaçlara ulaşabilmek için, HBV replikasyonunun kalıcı olarak baskılanması, HbsAg ve hepatit B envelope antijen (HbeAg) kaybı, karaciğer fonksiyon testlerinin normale dönmesi ve karaciğer histolojisinde düzelmenin sağlanması gerekmektedir. HbsAg'nin kaybolması ve hepatit B surface antibody'nin (anti-Hbs) oluşması virüsün tam eradikasyonu olarak kabul edilir. Bu sonuca ulaşmak aylar ve yıllar alabilir.(Ayoub & Keeffe, 2008)

Kronik hepatit B tedavisinde tedavi seçenekleri; standart interferon (sIFN), pegile-interferon (peg-IFN), lamivudin, adefovir, entekavir, tenofovir ve telbivudin'dir. Tedavisi süresi, interferonlar (IFN) için 48 hafta iken, oral antiviral ajanlar ile viral süpresyonu sağlamak için uzun süre kullanımı gerekmektedir.(Liver, 2017)

Tedavinin Kısa dönem hedefleri; HBeAg serokonversiyonu, HBV-DNA seviyesinin düşürülmesi ve alanin aminotrasferaz (ALT) düzeyinin normal değerlere gelmesidir. Antiviral tedavi ile HBV-DNA seviyesinin serumda serolojik yöntemlerle devamlı negatif olması hedeflenir. Çünkü serumda HBV-DNA saptanması tedaviye cevapsızlığın yanı sıra viral direnç riskinin artması demektir. Uzun dönemde hedefler ise; siroz ve hastalığın komplikasyonlarını önlemektir

HBV enfeksiyonunun doğal seyri, viral replikasyon ve konağın immun yanıtı arasındaki etkileşim ile belirlenir. Hastalığın kontrolü konağın immünolojik yanıtının kalitesine bağlıdır. Akut hepatit B virüs serolojik olarak iyileştikten sonra bile HBV vücutta varlığını sürdürür. Daha önceden HBV enfeksiyonu geçirmiş ve inaktif taşıyıcı olan veya anti-Hbs antikoru gelişmiş bir hastada HBV-DNA'nın yeniden ortaya çıkması veya yükselmesi ile ortaya çıkan tablo reaktivasyon olarak tanımlanır. Immünsupresif tedavi alan hastalar reaktivasyon için riskli gruptadırlar.

Bu çalışmada farklı immünsupresif tedaviler planlanan, tedavi öncesi dönemde veya tedavi sırasında HBs Ag (+), anti-Hbs (+), hepatit b core antibody (anti-HBc) (+) olan, bu bulgular ile profilaksi başlanan hastalar incelenmiştir. Hastaların aldıkları immünsupresif tedavi, tedavi aldıkları dönemde HBV profılaksisi devamı, immünsupresif tedavi sonlandırılması ardından HBV profilaksisinin ne kadar süre ile devam edildiği, profilaksinin uygun süre devam edilip edilmediği, profilaksinin kesilmesi sonrasında takiplerinde gelişen komplikasyonlar değerlendirilmiştir.

Materyal ve Metod

Çalışmaya, 2010-2017 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde takipli immünsupresif tedavi alması planlanan, HBsAg (+) ve/veya AntiHbc Total (+) olan ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji polikliniğine konsülte edilen hastalar dahil edilmiştir.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim dalı Gastroenteroloji polikliniğinde takip edilmiş ve halen takip ediliyor olan hastaların bilgilerine hastane bilgi sisteminden ulaşılmıştır. Hastalara ait başlangıç ve takip HBsAg, Anti-Hbs, Anti-Hbc Total, HbeAg, Anti-Hbe, HBV-DNA, ALT, AST değerleri ile aldıkları immünsupresif tedaviler taranarak retrospektif olarak elde edidi. Bu şekilde çalışmaya 90 hasta dahil edilmiştir.

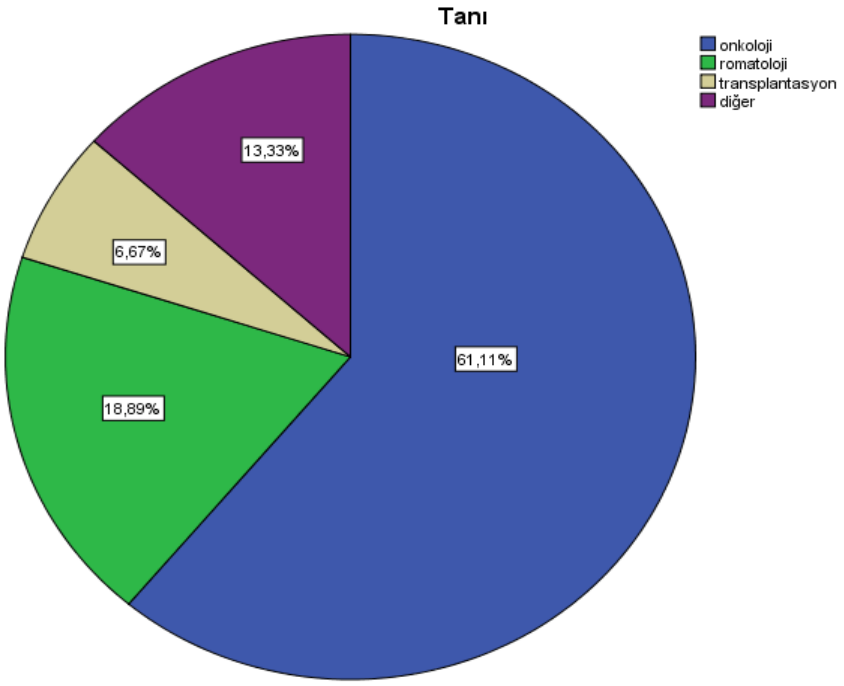
Verilerin analizi SPSS 20.0 istatistik paket programı ile yapıldı. Kategorik veriler sayı (n) ve yüzde (%) değerler ile ifade edilirken, sürekli değişkenlerde normal dağılım gösterenler ortalama ile göstermeyenler medyan (minimum-maksimum) değerler ile belirtildi. Normal dağılım gösteren veriler gruplar arasında iki örneklem t testi ile karşılaştırılırken, normal dağılım göstermeyenler Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arası dağılımını değerlendirmek için Fisher'in Kesin Kikare testi, Pearson Kikare ve Yates Düzeltmeli Kikare analizleri yapıldı. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi ve analiz sonuçları bu değere göre yorumlandı.

Bulgular

Bu çalışmaya, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji polikliniğine 2010-2017 yılları arasında başvurup HBsAg (+) ve/veya Anti-Hbc Total (+) olan ımmünsupresif tedavi planlanan hastalar dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, aldıkları tedaviler ve süreleri, tedavi değişiklikleri, moleküler, serolojik, biyokimyasal özellikleri karşılaştırılarak tedavi grupları arasındaki benzer ve farklı özellikler araştırıldı.

Çalışmaya 90 hasta dahil edildi. Hastaların 42'i kadın (%47), 48'i erkekti (%53). Hastaların yaş ortalaması 53,57 yıl idi. Kadın hastaların yaş ortalaması 52,81 yıl, erkek hastaların 54,09 yıl idi.

Çalışmaya alınan 90 hastadan 55'i onkolojik tanılı (%61,1), 17'si romatolojik tanılı (%18,9), 6'sı organ transplantasyonu hastasıdır (%6,7). 12 hastanın tanısı diğer olarak sınıflandırılmış olup; bronşektazi, ülseratif kolit, henoch-schönlein purpurası, membranoproliferatif glomerulonefrit, immüntrombositopeni, crohn, psöriazis, kronik intersitisyel nefrit, esansiyel trombositoz tanıları içermektedir (%13,3). Onkolojik tanısı olan hastaların 30'u erkek (%33,3), 25'i kadın (%27,8) cinsiyettir. Romatolojik tanısı olan hastaların 4'ü erkek (%4,4), 13'ü kadın (%14,4) cinsiyettir. Transplantasyon yapılan hastaların 4'ü erkek (%4,4), 2'si kadın (%2,2) cinsiyettir.



Şekil 1. Tanılara göre dağlım

Çalışmaya dahil edilen 55 onkolojik tanılı hastanın 7'sinde karaciğer metastazı saptanmış olup (%12,7), 48'inde karaciğer metastazı yoktur (%87,3).

90 hastanın, 88'nin HBsAg serolojisi bakılmış, 2 hastanın HBsAg serolojisi bakılmamıştır (%2,2). Bu hastalardan biri kadın diğeri erkek cinsiyettir. HBsAg serolojisi bakılan hastaların 49'u HBsAg (+) (%54), 39'u ise HBsAg (-) (%43) idi. Serolojisi pozitif saptanan hastaların 29'u erkek (%32), 20'si kadın (%22,2) cinsiyettir. Serolojisi negatif saptanan hastaların 18'i erkek (%20), 21'i kadın (%23,3) cinsiyettir.

90 hastanın, 86'sının Anti-Hbs serolojisi bakılmış, 4 hastanın HBsAg serolojisi bakılmamıştır (%4,4). Anti-Hbs serolojisi bakılan hastaların 28'i Anti-Hbs (+) (%31), 58'i ise Anti-Hbs (-) (%64) idi.

90 hastanın, 67'nin HBeAg serolojisi bakılmış, 23 hastanın HBeAg serolojisi bakılmamıştır (%25,6). HBeAg serolojisi bakılan hastaların 9'u HBeAg (+) (%10), 58'i ise HBeAg (-) (%64) idi.

90 hastanın, 68'inin Anti-Hbe serolojisi bakılmış, 22 hastanın Anti-Hbe serolojisi bakılmamıştır (%24,4). Anti-Hbe serolojisi bakılan hastaların 52'si Anti-Hbe (+) (%57), 16'sı ise Anti-Hbe (-) (%18) idi.

90 hastanın, 65'inin Anti-Hbc Total serolojisi bakılmış, 25 hastanın Anti-Hbc Total serolojisi bakılmamıştır (%28). Seroloji bakılmayan hastaların 13'ü erkek (%14,4), 12'si kadın (%13,3) cinsiyettir. Anti-Hbc Total serolojisi bakılan hastaların 61'i Anti-Hbc Total (+) (%68), 4'ü ise Anti-Hbc Total (-) (%4) idi. Serolojisi pozitif saptanan hastaların 33'ü erkek (%36,7), 28'i kadın (%31,1) cinsiyettir. Serolojisi negatif saptanan hastaların 2'si erkek (%2,2), 2'si kadın (%2,2) cinsiyettir.

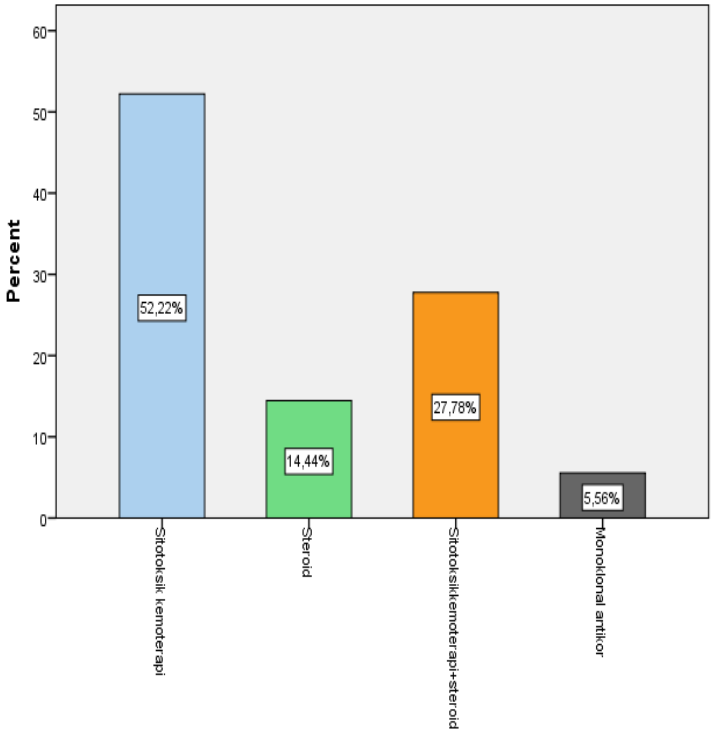
Anti-Hbc Total değeri ile ALT-AST değerleri karşılaştırıldığında; Anti-Hbc Total değeri bakılmamış hastaların ortalama ALT değeri 47.3 U/L, ortalama AST değeri 44.1 U/L idi. Anti-Hbc Total (+) saptanan hastaların ortalama ALT değeri 50 U/L, ortalama AST değeri 60 U/L idi. Anti-Hbc Total değeri (-) saptanan hastaların ortalama ALT değeri 36 U/L, ortalama AST değeri 43.6 U/L idi. İstatiksel olarak bakıldığında aralırında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p<0.422$).

90 hastanın, 71'inin HBV-DNA değeri bakılmış, 19 hastanın HBV-DNA değeri bakılmamıştır. (%21). 38 hastanın HBV-DNA değeri <20 IU/ml bulunmuş (%42,2), 13 hastanın HBV-DNA değeri <10.000 IU/ml bulunmuş (%14,4), 20 hastanın HBV-DNA değeri>10.000 IU/ml bulunmuştur (%22,2).

90 hastanın ortalama ALT değeri 49.24 U/L, erkek hastaların ortalama ALT değeri 25 U/L, kadın hastaların ortalama ALT değeri 93 U/L bulunmuştur. 90 hastanın ortalama AST değeri. 55.06 U/L, erkek hastaların ortalama AST değeri 31 U/L, kadın hastaların ortalama AST değeri 122 U/L bulunmuştur.

Çalışmaya katılan hastalardan HBsAg (+) olanların ortalama ALT değeri 68 U/L, ortalama AST değeri 81 U/L idi. HBsAg (-) olanların ise ortalama ALT değeri 26 U/L, ortalama AST değeri 22 U/L idi. HBsAg markerının pozitifliği ile ALT-AST değerinin yüksekliği arasındaki bağlantı istatiksel olarak anlamlı çıkmıştır ($p<0.05$).

Hastaların HBV-DNA değerleri ile ALT-AST değerleri karşılaştırıldığında HBV-DNA değeri <20 IU/ml olan hastaların ortalama ALT değeri 25 U/L, ortalama AST değeri 22 U/L idi. HBV-DNA değeri <10.000 IU/ml olan hastaların ortalama ALT değeri 26 U/L, ortalama AST değeri 35 U/L idi. HBV-DNA değeri>10.000 IU/ml olan hastaların ortalama ALT değeri 130 U/L, ortalama AST değeri 156 U/L idi. HBV-DNA düzeyinin yüksekliği ile ALT-AST değerinin yüksekliği arasındaki bağlantı istatiksel olarak anlamlı çıkmıştır ($p<0.05$).



Şekil 2. Hastaların aldıkları tedavi dağılımı

Hastaların 47'si sitotoksik kemoterapiler almıştır (%52,2). Sitotoksik kemoterapotik ilaçlar grubuna meme ca, akciğer ca, mide ca, lenfoma, lösemiler gibi onkolojik tanılar ile organ nakilleri ve romatolojik hastalıklar için düzenlenmiş cisplatin, dosetaksel, etoposid, vinblastin, mikofenolat mofetil, metotreksat, azotioprin, vinorelbin, gemstabin, karboplatin, pemetrekset, kapestabin, adriyamisin, ifosfamid vb. tedavileri alınmıştır. 5 hastaya monoklonal antikor verilmiştir (%5,6). 13 hasta steroid tedavisi almıştır (%14,4). 25 hasta sitotoksik ajanlar ile steroid içeren rejimler ile tedavi edilmiştir (%27,8).

Onkolojik tanılı hasta grubundan 34 hasta sitotoksik kemoterapi (%37,8), 3 hasta monoklonal antikor (%3,3), 1 hasta steroid (%1,1), 17 hasta da sitotoksik kemoterapi ve steroidi birlikte almışlardır (%18,9). Romatolojik tanılı hasta grubundan 6 hasta sitotoksik kemoterapi (%6,7), 2 hasta monoklonal antikor (%2,2), 5 hasta steroid (%5,6), 4 hasta sitotoksik ve steroidi birlikte almışlardır (%4,4). Transplantasyon olan hasta grubundan 3 hasta sitotoksik kemoterapi (%3,3), 3 hasta da sitotoksik kemoterapi ve steroidi birlikte almışlardır (%3,3). Bu grupta sadece steroid ve monoklonal antikor alan hasta grubu bulunmamaktadır. Diğer hastalıklar grubunda bulunan hastalardan 4'ü sitotoksik kemoterapi (%4,4), 7'si steroid (%7,8), 1'i sitotoksik kemoterapi ve steroidi birlikte almışlardır (%1.1).

Bu çalışmada immünsupresif tedavi ve HBV profilaksisi devam eden hastalarda takip değeri olarak görülen serolojik değerlerin analizi de yapılmış olup, görülen serolojik değerlerin hastalarda bakıldığı rutin bir dönem yoktur. Takip edilen bölüm ve hekim insiyatifinde takip süresi belirlenmiştir.

90 hastanın, 48'nin takip HBsAg serolojisi bakılmış, 42 hastanın takip HBsAg serolojisi bakılmamıştır (%46,7). Takip HBsAg serolojisi bakılan hastaların 30'u HBsAg (+) (%33,3), 18'i ise HBsAg (-) (%20) idi.

90 hastanın, 48'inin takip Anti-Hbs serolojisi bakılmış, 42 hastanın takip HBsAg serolojisi bakılmamıştır (%46,7). Takip Anti-Hbs serolojisi bakılan hastaların 14'ü Anti-Hbs (+) (%15,6), 34'ü ise Anti-Hbs (-) (%37,8) idi.

90 hastanın, 42'sinin takip HBeAg serolojisi bakılmış, 48 hastanın takip HBeAg serolojisi bakılmamıştır (%53,3). Takip HBeAg serolojisi bakılan hastaların 8'i HBeAg (+) (%8,9), 34'ü ise HBeAg (-) (%37,8) idi.

90 hastanın, 42'sinin takip Anti-Hbe serolojisi bakılmış, 48 hastanın takip Anti-Hbe serolojisi bakılmamıştır (%53,3). Takip Anti-Hbe serolojisi bakılan hastaların 29'u Anti-Hbe (+) (%32,2), 13'ü ise Anti-Hbe (-) (%14,4) idi.

90 hastanın, 43'ünün takip Anti-Hbc Total serolojisi bakılmış, 47 hastanın takip Anti-Hbc Total serolojisi bakılmamıştır (%52,2). Takip Anti-Hbc Total serolojisi bakılan hastaların 38'i Anti-Hbc Total (+) (%42,2), 5'i ise Anti-Hbc Total (-) (%5,6) idi.

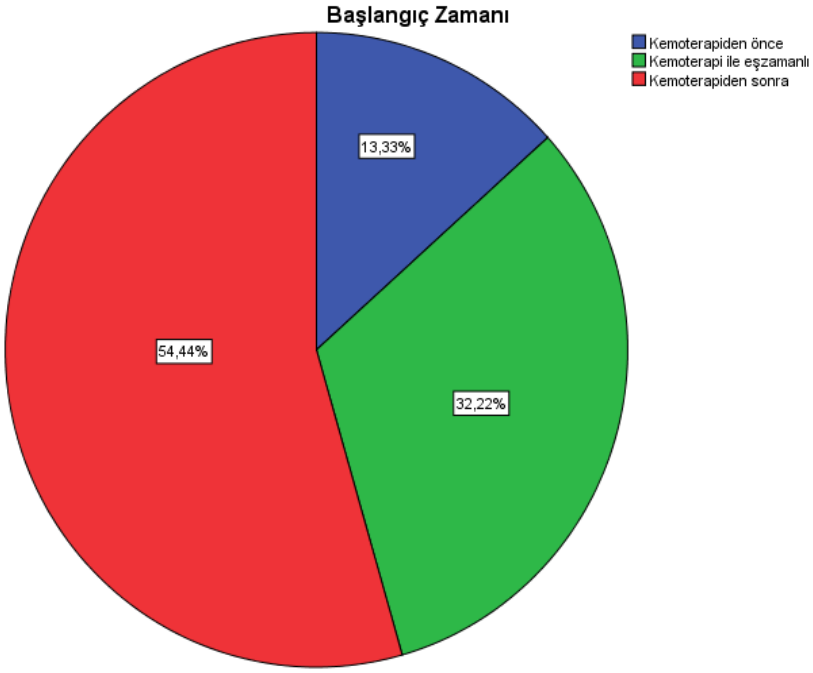
90 hastanın, 40'nın takip HBV-DNA değeri bakılmış, 50 hastanın takip HBV-DNA değeri bakılmamıştır. (%55,6). 26 hastanın takip HBV-DNA değeri <20 IU/ml bulunmuş (%28,9), 9 hastanın takip HBV-DNA değeri <10.000 IU/ml bulunmuş (%10), 5 hastanın takip HBV-DNA değeri>10.000 IU/ml bulunmuştur (%5,6).

90 hastanın ortalama takip ALT değeri 68.13 U/L, erkek hastaların ortalama takip ALT değeri 109 U/L, kadın hastaların ortalama takip ALT değeri 27 U/L bulunmuştur. 90 hastanın ortalama takip AST değeri 55.80 U/L, erkek hastaların ortalama takip AST değeri 86 U/L, kadın hastaların ortalama takip AST değeri 24 U/L bulunmuştur. Reaktivasyon görülen hastaların ALTdeğeri ortalaması ise 301 U/l dir.

Profilaksi'de hastaların 26'sı lamivudin (%28,9), 31'i tenofovir (%34,4), 23'ü entekavir (%25,6) almıştır. Profilaksi için anti viral seçimi hastayı gören asistan doktor ve/veya hastanın danışıldığı uzm doktor tarafından belirlenmiş olup risk durumuna ve hekimin pratiğine göre lamıvudın veya tenofovir seçilmiştir. Profilakside entecavir seçimi ise hastanın böbrek yetmezliği olması, böbrek yetmezliği için risk oluşturabilecek komorbıdıtesi olması (diyabet, hipertansiyon, tek böbrek olmak, nefrotoksık tedavi alıyor olmak vb. gibi) veya planlanan ımmünsupresif tedavinin nefrotoksısite oranı ile ilişkili olarak belirlenmiştir. 10 hasta ise direnç gelişimi nedeniyle lamivudin ardından tenofovire geçilerek tedavi edilmiştir (%11,1).

Lamivudin alan hastaların 11'i takipte olup bu hasta grubu içerisinde reaktivasyon görülmemiştir (%12,2). Tenofovir alan hastaların 22'si takipte olup (%24,4), bu hastalardan 2'sinde reaktivasyon görülmüştür (%2,2). Entekavir alan hastaların 14'ü takipte olup (%15,5), bu hastalardan 1'inde reaktivasyon görülmüştür (%1,1). Profilaksi takibi sırasında lamivudinden tenofovire geçilen hastaların 8'i takipte olup (%8,9), bunlardan 2'sinde reaktivasyon görülmüştür (%2,2). Bu değerler istatiksel olarak karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark olduğu görülmüştür ($p<0.039$).

Tedavi başlangıç zamanına göre hastalar 3 gruba ayrılmıştır. Kemoterapiden önce profilaksi başlanan hasta sayısı 12'dir(%13,3). Kemoterapi ile eş zamanlı profilaksi başlanan hasta sayısı 29'dur (%32,2). Kemoterapi başlandıktan sonra profilaksi başlanan hasta sayısı 49'dur (%54,4). Kemoterapiden önce profilaksi başlanan hastaların 8'i takiplerine devam eden (%8,9), 1'i reaktive olan hastalardır. (%1,1). Kemoterapi ile eş zamanlı profilaksi başlanan hastaların 15'i takiplerine devam eden (%16,7), 1'i reaktive olan hastalardır (%1,1). Kemoterapiden sonra profilaksi başlanan hastaların 27'si takiplerine devam eden hastalardır (%30), 3'ünde reaktivasyon görülmüştür (%3,3).



Şekil 3. Hastaların tedaviye başlangıç zamanlarının dağılımı

78 hasta, sadece tedavi aldığı sürece profilaksiye devam etmiştir (%86,7). 8 hasta immünsupresif tedavi tamamlandıktan sonra 1 yıldan az süre ile profilaksi almıştır (%8,9). 4 hasta immunsüpresif tedavi tamamlandıktan sonra 1 yıl ve daha fazla profilaksiye devam etmiştir (%4,4).

Çalışmaya dahil edilen hastaların 20'si takiplerine devam etmemiştir (22.2). Hastalardan 55'i halen hastanemizde takiplerine devam etmektedir (%61,2). Hastalardan 5'in de reaktivasyon görülmüştür (%5,6). Hastalardan 14'ü takipler sırasında ex olmuştur (%15,6). Ex olmuş hasta grubuna dahil edilen hastaların hiçbirinde hepatik reaktivasyon ya da hepatik yetmezlik nedeni ile ölüm görülmemiş olup, ölüm nedeni tanılarına ait komplikasyonlardır. Bu hastalar içerisinde onkolojik tanılı hastalar grubunda olanların 13'ü takipten çıkmış (%14,4), 30'u takiplerine devam etmiş (%33,4), 12'si ex olmuştur (%13,3). Romatolojik tanılı hastalar grubunda olanların 5'i takipten çıkmış (%5,6), 12'si takiplerine devam etmiş olup (%13,3), bu grupta reaktivasyon ve ex olan hasta görülmemiştir. Transplantasyon yapılan hastalar grubunda olanların 5'i takiplerine devam etmiş (%5,6), 1'i ex olmuştur (%1,1). Bu grupta takipten çıkan ve reaktivasyon gösteren hasta bulunmamaktadır. Diğer tanılı hastalar grubunda olanların 2'si takipten çıkmış (%2,2), 8'i takiplerine devam etmiş (%8,9), 1'si ex olmuştur (%1,1). Bu grupta reaktivasyon gösteren hasta grubu yoktur.

Tartışma ve Sonuç

Literatüre baktığımızda Esteve ve ark. 2000-2003 yılları arasında 80 hastadan oluşan bir çalışma yayınlamışlardır. Bu çalışmada crohn tanısı nedeniyle infliksimab kullanan hastalarda gelişen hepatit-B reaktivasyonu izlenmiştir. Çalışmadaki 80 hastanın 45'i erkek, 35'i kadın cinsiyettir. Hastaların yaş ortalamaları 38.2 çıkmıştır. Tüm hastalara tedavi öncesi prospektif olarak hepatit-b ve hepatit-c serolojileri bakılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların %24'ünde hepatit-B ve hepatit-C taşıyıcılığı saptanmış olup, sadece 3 hastada kronik hepatit-B saptanmış olup, bunlardan birinde aktif viral replikasyon görülmüştür. 2 hastaya profilaksi verilmemiştir. Bunlardan biri çalışma sırasında ex olurken diğer hastanın 3 ay sonra reaktivasyonunun gerilediği görülmüştür. Üçüncü hastaya ise profilaktik olarak lamivudin verilmiş ve reaktivasyon görülmemiştir (Esteve et al., 2004). Bizim çalışmamızda ortalama yaş 53,7 yıl idi. Literatürdeki çalışmayla kıyaslandığında yaş ortalamamızın daha yüksek bulunmasında çalışmamıza katılan hastaların %61,1 inin onkolojik tanılı hastalar olması, yaş ortalaması daha düşük olan crohn gibi hastalıkların ise çalışmamızda diğer hastalık grubunda yer alıp bu hastaların oranının %13,3 olması neden olarak

gösterilebilir. Çalışmaya katılan tüm hastalara prosfektif olarak HBV serolojisi bakılmış olmasına karşın bizim çalışmamızda hastaların %97,8'ine HBs Ag serolojisi bakılmış, %2,2 sine bakılmamıştır. Bu oran Antı HBc total serolojisinde daha da yüksek olup hastaların %28 ine bakılmamıştır. Bizim çalışmamızın en çarpıcı sonucunun ımmunsupresif tedavi alacak hastalarda prosfektif seroloji araştırmasının eksik yapılıyor olmasıdır. Bu sonuç ile bağlantılı olarak çalışmamızda kemaoterapi öncesi dönemde profilaksi başlanan hastaların oranı %13,3 olup, %86,7 sinde kemoterapi alırken ya da kemoterapiye başlandıktan sonra profilaksi başlanmıştır. Bu sonuç da prosfektif seroloji takibinin yetersiz olduğunu göstermektedir

Yeo ve ark. 2003-2006 yılları arasında 104 hastadan oluşan bir çalışma yayınlamıştır. Bu çalışmada DBBHL tedavisi alan hastaların tedavisine göre hepatit-B reaktivasyonlarını karşılaştırmıştır. Tedavi de CHOP ve R-CHOP protokollerini karşılaştırmıştır. Kemoterapi sonrası 6 aylık süre ile HBV-DNA ve ALT düzeyleri ile reaktivasyon açısından takip edilmiştir. Hastaların 46'sında HBsAg (-) AntiHbc (+) saptandı. Hastaların 25'i CHOP protokolü ile, 21'i R-CHOP protokolü ile tedavi edilmiştir. Rituksimab almayan grupta reaktivasyon görülmemiştir. Rituksimab alan grupta ise 5 reaktivasyon ve 1 ex görülmüştür (p=0.0148). Sonuçta erkek cinsiyet, Anti-Hbs negatifliği ve rituksimab kullanımının HBV reaktivasyonunda prediktif değere sahip olduğu görülmüştür (Yeo et al., 2008). Bizim çalışmamızda hastaların aldıkları tedavi içerisinde en yüksek oranda %47 ile sitotoksik kemoterapotikler yer alırken %5,6 ile monoklonal antikor tedavileri yer almaktadır. Rıtuksimab bu grup içerisinde yer alır. Reaktivasyonda yüksek riskli olarak kabul edilen antı cd 20 monoklonal antıkoru rıtuksimabın oranının az olması nedeni ile sonuç değerlendirmesi literatür oranlarını yansıtmamaktadır. Çalışmamızdaki bu kısıtlılığın nedeni bu tedaviyi kullanan bazı bölümlerin (fizik tedavi ve rehabilitasyon içerisindeki romatoloji bölümü, dermatoloji gibi) seroloji sonuçlarını enfeksiyon hastalıları bölümüne danışması ve bu hastaları bizim polikliniğimizde görmememizden kaynaklanmaktadır.

Yine benzer bir çalışmada Dongmei ve ark. 2010 yılında 437 hasta içeren bir çalışma yayınlamışlardır. Bu çalışmada HbsAg (-) AntiHbc (+) olan DBBHL tanısı nedeniyle kemoterapi alan hastalarda reaktivasyon oranı araştırılmıştır. Hastaların 88'i (%20,1) HbsAg (-) AntiHbc (+) saptanmış olup 45 hastaya CHOP, 43 hastaya R-CHOP protokolleri uygulanmıştır. Her iki grupta toplam 5 hastada hepatit görülmüş olup bunlardan 3'ü rituksimab alan grupta yer almaktadır. Hepatit gelişen hastlara bakıldığında yalnızca bir tanesinin HBV'ye bağlı reaktivasyon olduğu görülmüştür (%2.3) (Ji et al., 2010)

Evens ve ark. yaptıkları rituksimab ile ilgili literatür taramasında 183 vaka ile karşılaşmışlardır. Rituksimab sonrası reaktivasyon %29 oranında 6 ay iken ortalama değer 3 ay olarak bulunmuştur. FDA verilerine göre rituksimab kullanımı ile reaktivasyon arasındagüçlü bir bağlantı olduğu görülmüştür. Yapılan bir meta-analiz çalışmada Anti-Hbc (+) olması reaktivasyon açısından 5 kat daha riskli olduğu görülmüştür (Evens et al., 2010).

Yağcı ve ark. 2000-2004 yılları arasında hematolojik kanser nedeniyle kemoterapi alan HBV taşıyıcısı 12 hastayı takip etmişler. Reaktivasyon gelişen hastalara tedavi olarak lamivudin 100 mg/gün veya famsiklovir 1500 mg/gün verilmiştir. 5 hastanın tanısı KLL, 3 hastanın tanısı MM, 2 hastanın tanısı AML, bir hasta NHL ve bir hasta da HL idi. Hastaların 7'sinde reaktivasyon gözlendi (%58,3). 5 hastaya lamivudin ve iki hastaya famsiklovir protokolü verilmiştir. Her iki tedavi grubundan birer hastada yanıt alınamamıştır. Bu çalışmada reaktivasyon oranı fazla görülmesine rağmen reaktivasyona bağlı mortalite gözlenmemiştir (Yađcý et al., 2006). Bizim çalışmamızda rekativasyon oranı %5,6 olarak bulunmuş olup reaktivasyona bağlı ölüm bulunmamaktadır. Çalışma sonuçları içerisinde ölüm oranı %15,6 olup, bu hastaların %85 i onkolojik hastalık grubunda olanlardır ve ölüm nedenleri tanı aldıkları malıigniteye ait komplikasyonlardır. Çalışma sonucu ile orantılı olarak bizim çalışmamızda da rekativasyona bağlı ölüm görülmemiştir.

George ve ark. 2002 yılında yayınladıkları çalışmada HBsAg (+) kemik iliği transplantasyonu yapılacak 137 hastada HBV-DNA yükünün reaktivasyondaki rolünü araştırmışlardır. Çalışmaya dahil edilen hastalardan 23'ü HBsAg (+), 37'si AntiHbs (+), 77'si ise negatif serolojiye sahiptir. Hastaların takibi ALT düzeylerine göre yapılmıştır. Otolog kit sonrası 32 hastada hepatit tablosu gelişmiş bunlardan 13'ü reaktivasyona bağlı olduğu görülmüştür. 3 hastaya lamivudin tedavisi verilmiş olup bunlardan 2'si tedavi olmuş, diğer hasta ise lösemi relapsına bağlı ex olmuştur. Çalışma sonucunda HBV reaktivasyonuna bağlı hepat tablolarının morbidite ve mortalite oranının yüksek olduğu bu nedenle bu hastalarda profilaksinin önemi vurgulanmıştır (Lau et al., 2002). Bizim çalışmamızda başlangıç ALT değerleri ortalaması 49,24 U/L saptanmıştır. HBsAg (+) olanların ortalama ALT değeri 68 U/L olarak bulunmuştur. Hastaların takipte görülen ALT değerlerinin ortalaması ise 68 U/L dir. Çalışmaya katılan onkolojik hasta grubunda karaciğer metastaz oranı %12,7 olup ALT yüksekliği nedenleri arasında karaciğer metastazı ve hepatotoksik ilaç

kullanımı da yer almakatadır. Rekativasyon olan hastalarda ilk şüphe çeken ve reaktivasyona yönelik tetkike başlanmasına neden olan durum ise ALT yüksekliği olup reaktive olan hastaların ALT değeri ortalaması 301U/L dir.

Ergin ve ark. 2015-2016 yıllarında yaptıkları çalışmada farklı immünsıpresif tedaviler alan 445 hasta taramış. Hastaların tedavi başlanmadan önce hepatit B yüzey antijeni (HbsAg), hepatit B yüzey antikoru (AntiHBs) ve hepatit B core protein antikoru (AntiHBcIgG) taranma oranları ve tarama sonuçlarına göre profilaksi veya aşıya yönlendirilme oranları retrospektif olarak incelenmiş. Yüz üç hastanın HbsAg, AntiHBs ve AntiHBcIgG değerlerinin tam olarak tarandığı, 213 hastanın ise hiç taranmadığı saptanmış. Çalışmaya katılan hastalardan 57'si sitotoksiik kemoterapi almış, bunlardan 31'i serolojik olarak negatif hastalarmış ve bir hastanın tedavi sırasında akut HBV enfeksiyonu geçirdiği saptanmıştır. Çalışmada monoklonal antikor tedavisi alan 26 hastanın da ideal olarak tarandığı saptanmış; rituksimab tedavisi alan 20 hastanın sadece 5'i taranmıştır. İmmünsüpresif tedavi alan hastalarda, HBV tarama ve uygun korunma yöntemlerine yönlendirilme oranları düşük bulunmuştur (Engin et al., 2016).

Balkan ve ark. yaptıkları çalışmada Nisan 2011 ve Aralık 2016 tarihleri arasında allojenik ve otolog periferik kök hucre transplantasyonu (PKHT) yapılan 442 hasta alınmıştır. Hepatit B virus serolojilerine, aldıkları kemoterapi rejimlerine ve antiviral tedavilere retrospektif olarak bakılmıştır. HBsAg pozitif hasta sayısı 36 (%8,1), HBsAg negatif/Anti-HBc pozitif hasta sayısı 74 (%16,7) olup, hastaların tamamına antiviral tedavi verilmiştir. Medyan 21 aylık izlemde hiç reaktivasyon saptanmamıştır. Sonuç olarak immünsupresif tedavi alacak tum hastalar, HBV acısından taranmalı, profilaktik tedavi acısından değerlendirilmeli boylece HBV reaktivasyon riski en aza indirilerek, her zaman hastalara preventif yaklaşım icinde bulunulmalı fikrini savunmuşlardır (Balkan et al.).

Çalışmamızda bazı kısıtlıklıklar bulunmaktadır. Retrospektif bir çalışma olması nedeni ile hastaların verilerine ulaşılmasında ve sonucun değerlendirilmesinde zorluklar yaşanmıştır. Reaktivasyon değerlendirilmesine yönelik reaktive olan hasta, aldıkları ımmunsupresif tedavi grupların gibi kritik sonuç verecek parametrelerde hasta sayıları az olduğu için literatür ile karşılaştırılabilecek oranlar elde edilememiştir. Çalışmaya dahil edilen onkolojik hasta grubunun sayısının fazla olması ve malıgnıtelerine bağlı ölüm oranları nedeni ile de profilaksi sonuçları takibi uzun süre yapılamamıştır. Ancak poliklinik takibinde olan hastaların çalışmada incelenemesi nednei ile çalışmamız güncel yaşam verilerini içermektedir.

Sonuç olarak HBV enfeksiyonu mortalite ve morbidite açıısndan riskli bir klinik durum oluşturmakta olup, immunsupresif tedavi planlanan HBs Ag ve/veya Anti-Hbc total (+) liği olan hastalarda rekativasyon riski açısından dikkatli tetkik edilmeli ve uygun profilaksı uygun dönemde başlanıp uygun süre devam ettirilmelidir.

Referanslar

1. Ayoub, W., & Keeffe, E. (2008). current antiviral therapy of chronic hepatitis B. *Alimentary pharmacology & therapeutics, 28*(2), 167-177.
2. Balkan, A., Kırık, M. P., Gündeş, İ., Şahin, H. H., Budeyri, S., Balkan, Y., . . . Pehlivan, M. Kemik iliği nakli yapılan hastalarda hepatit B virus reaktivasyon sıklığı.
3. Engin, B., Günay, S., Binicier, Ö. B., Hakim, G. D., Yıldız, C., & Paköz, Z. B. (2016). İmmünsüpresif hastalarda hepatit B virüs tarama sıklığı ve gerçek yaşam verileri.
4. Esteve, M., Saro, C., Gonzalez-Huix, F., Suarez, F., Forne, M., & Viver, J. (2004). Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut, 53*(9), 1363-1365.
5. Evens, A., Jovanovic, B., Su, Y.-C., Raisch, D., Ganger, D., Belknap, S., . . . Cheng, Y. (2010). Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Annals of Oncology, 22*(5), 1170-1180.
6. Ji, D., Cao, J., Hong, X., Li, J., Wang, J., Chen, F., . . . Zou, S. (2010). Low incidence of hepatitis B virus reactivation during chemotherapy among diffuse large B-cell lymphoma patients who are HBsAg-

negative/HBcAb-positive: a multicenter retrospective study. *European journal of haematology*, *85*(3), 243-250.

7. Lau, G. K., Leung, Y.-h., Fong, D. Y., Au, W.-y., Kwong, Y.-l., Lie, A., . . . Liang, R. (2002). High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load as the most important risk factor for HBV reactivation in patients positive for HBV surface antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood*, *99*(7), 2324-2330.
8. Liver, E. A. F. T. S. O. T. (2017). EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*, *67*(2), 370-398.
9. Pyrsopoulos, N. T., & Reddy, K. R. (2001). Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis. *Curr Gastroenterol Rep*, *3*(1), 71-78. doi:10.1007/s11894-001-0044-1
10. Tozun, N., Ozdogan, O. C., Cakaloglu, Y., Idilman, R., & Karasu, Z. (2010). *A nationwide prevalence study and risk factors for hepatitis A, B, C and D infections in Turkey*.
11. Yađcý, M., Acar, K., Türköz Sucak, G., Aki, Z., Bozdayi, G., & Haznedar, R. (2006). A prospective study on chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation in chronic HBs Ag carriers with hematologic malignancies and pre-emptive therapy with nucleoside analogues. *Leukemia & lymphoma*, *47*(8), 1608-1612.
12. Yeo, W., Chan, T. C., Leung, N. W., Lam, W. Y., Mo, F. K., Chu, M. T., . . . Mok, T. S. (2008). Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *Journal of Clinical Oncology*, *27*(4), 605-611.

Presentation ID / Sunum No= 187

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Tip 1 Diabetes Mellitus'lu Çocuk ve Adolesan Hastaların Retrospektiv Olarak Değerlendirilmesi

Uz. Dr. Adem GÜL
İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Süleymaniye Yenidoğan Yoğun Bakım

Öz

Amaç: Tip 1 Diabetes mellutus (DM) dünyada çocuk ve adolesan yaş gurubunun en sık görülen kronik hastalığıdır ve insidansı giderek artmaktadır. Bu çalışma ile diabetin nedenlerini, takip ve tedavisinde dikkat edilmesi gereken durumları saptamayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmada Tip 1 DM tanısıyla izlenen 441 çocuk ve adolesan hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların doğum tarihi, cinsiyeti, tanı mevsimi, ilk tanıdaki vücut kitle indeksi (VKİ), tedavi rejimleri, tiroid fonksiyon testleri, otoantikor durumları, son muayene tarihi, son muayenedeki VKİ, hemoglobin a1 c (HbA1c) düzeyleri, son bir yılda hastaneye yatış oranları ve en sık sebepleri, hastalıkla ilgili görülen komplikasyonlar araştırıldı.

Bulgular: Kız hastaların erkek hastalardan sayıca daha fazla olduğu saptandı. Tanı yaşının kız ve erkeklerde aynı (kızlarda 7.6 ± 3.7, erkeklerde 7.6 ± 4.0), diğer çalışmalara göre daha düşük olduğu bulundu. Tanı mevsimleri arasında anlamlı bir fark saptanamadı. Tedaviyle kızlarda ve erkeklerde VKİ'lerinde anlamlı derecede artış olduğu görüldü. Dört doz insülin tedavisi verilen hastaların HbA1c düzeylerinin iki doz verilen hastalara göre daha düşük olduğu saptandı. Dört dozda insülin tedavisi verilen olgular kendi içinde; orta etkili insülin tedavisi verilenler ve glargin insülin tedavisi verilenler olarak iki alt grup olarak incelendi ve hastaların HbA1c düzeyleri karşılaştırldı; istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı. Olguların diyabet yaşı (diyabetli olarak ortalama takip yılı) ortalama 4,2 yıl; en düşük diyabet yaşı 0,37 yıl, maksimum diyabet yaşı ise 18,9 yıl saptandı. Diabetik ketoasidozla gelen hastaların tedavisi sırasında hiçbir hastada beyin ödemi komplikasyonu gelişmedi. Diabetin geç dönem komplikasyonları, diabet yaşı 10 yılın üzerinde ve kötü takipli 2 olguda saptandı. Çalışmamızdaki olguların 30'u subklinik hipotiroidik, 2'si hipotiroidik olduğu tespit edildi.

Sonuç: Tip 1 DM'li çocukların büyüme ve gelişiminin normal olabilmesi için iyi bir tedavi ve yakın takip gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Tip 1 diabetes melltus, hemoglobin A1 c, insülin.

ABSTRACT

Objective: Type 1 Diabetes mellutus (DM) is the most common chronic disease of children and adolescents in the world and its incidence is gradually increasing. With this study, we aimed to determine the causes of diabetes, situations that need attention in its follow-up and treatment.

Method: In this study, 441 children and adolescents with a diagnosis of Type 1 DM were retrospectively analyzed. Date of birth, gender, season of diagnosis, body mass index (BMI) at initial diagnosis, treatment regimens, thyroid function tests, autoantibody status, last examination date, last examination BMI, hemoglobin a1 c (HbA1c) levels, hospitalization rates in the last year and the most common causes, complications related to the disease were investigated.

Results: It was determined that female patients were more in number than male patients. It was found that the age at diagnosis was the same in girls and boys (7.6 ± 3.7 for girls, 7.6 ± 4.0 for boys), but lower than in other studies. There was no significant difference between the seasons of diagnosis. It was observed that there was a significant increase in BMI in girls and boys with treatment. It was found that the HbA1c levels of the patients who were given four doses of insulin therapy were lower than the patients who received two doses. The cases who were given four doses of insulin therapy included; The patients who received medium-effect insulin treatment and those who received glargine insulin treatment were examined in two subgroups and the HbA1c levels of the patients were compared; There was no statistically significant difference. Diabetes age of the cases (mean follow-up year as diabetes) is 4.2 years on average; The lowest diabetes age was 0.37 years and the maximum age of diabetes was 18.9 years. During the treatment of patients with diabetic ketoacidosis, no brain edema complication developed in any patient. Late complications of diabetes were detected in 2 cases whose diabetes age was above 10 years and with poor follow-up. It was determined that 30 of the cases in our study were subclinical hypothyroidic and 2 were hypothyroidic.

Conclusion: In order for the growth and development of children with type 1 DM to be normal, a good treatment and close follow-up is required.

GİRİŞ

Çocukluk çağının önemli kronik hastalıklarından biri olan Tip 1 Diabetes Mellitus, kalıtsal olarak belli HLA tiplerini taşıyan bireylerde, viral, kimyasal ve toksik maddelerin başlattığı, pankreas beta hücrelerinin yıkımı ile seyreden otoimmun bir hastalıktır. Bu hastalıkta, hipoglisemi, hiperglisemi ve diabetik ketoasidoz gibi akut komplikasyonlar ile retinopati, nefropati, nöropati, artropati gibi kronik komplikasyonlar açısından uzun süreli takibi gerekmektedir (1,2).

Çalışmamızda kliniğimizde takip ettiğimiz Tip1 DM li olgularımızın cinsiyeti, tanı yaşı, tanı mevsimi, boy, tartı persantili ve takipteki durumu, HbA1c düzeyleri, uzun dönemdeki gelişebilecek kronik komplikasyonları retrospektif olarak incelenmiştir.

GENEL BİLGİLER

DİABETES MELLİTUS

Tanım ve Sınıflama

DM, insülin sekresyonunda veya insülin etkisindeki yetersizlik sonucunda ortaya çıkan, belirgin biokimyasal özelliği hiperglisemi olan, kronik seyirli endokrin ve metabolik bir hastalıktır (3).ADA (Amerikan Diabet Birliği) tarafından yayınlanan (4) diyabetin etyolojik sınıflaması kısaltılmış haliyle Tablo 1'de verilmiştir. Tip 1 DM çocuk ve adolesanlarda en sık görülen tiptir.

ETYOLOJİ ve PATOGENEZ

Genetik Yatkınlık:

Diyabetin ortaya çıkışında tek birgenin etkili olmadığı, hastalığın birden fazla genle ilgili (polijenik) kalıtımla geçtiği düşünülür(5).

Çevresel Faktörler

Otoimmunite

Beta hücrelerine karşı otoantikorların varlığı immunosupresif tedaviye duyarlılığı patogenezi destekleyen bulgulardır (6). İnsulitisin başlıca göstergeleri adacık hücre antikorları (ICA) ,insülin antikorları (IAA) , 1A-2 antikorları (IA-2A) ve glutamik asit dekarboksilaz antikorları (GADA) dır.

TANI

Poliuri, polidipsi, kilo kaybı gibi diabet semptomları yanında rastgele plazma glukoz değerinin 200mg/dl üzerinde olması diyabet tanısını koydurur (Tablo2).

Tablo 2. Diabetes Mellitusta Tanı Kriterleri

Tanımlama Plazma Glukoz

Açlık Değeri

Normal <110 mg/dl

Bozulmuş Açlık Glukoz 110-125 mg/dl

Diabet >126 mg/dl

OGTT (2.saat)

Normal <140mg/dl

Bozulmuş Glukoz Toleransı 140-199 mg/dl

Diabet >200 mg/dl

Rastgele Değer (diyabet semptomlarıyla birlikte)

Diabet >200 mg/dl

TEDAVİ

1)Poliüri, polidipsi ve polifajinin önlenmesi,

2)Diyabetik ketoasidozun ve hipogliseminin önlenmesi,

3)Normal büyüme ve gelişmenin sağlanmasıyla birlikte obezitenin önlenmesi,

4)Psikolojik sorunların ve diyabet komplikasyonlarının önlenmesi,

Tedavinin dört önemli basamağı vardır. Bunlar:

a) İnsülin tedavisi b) Beslenme planı c) Egzersiz d) Eğitimdir (7).

Diyabetli Hastanın İzlenmesi

1) Fizik Muayene :

3-6 ay arayla hastanın tartı, boy ölçümü ve puberte değerlendirmesi yapılır. İyi bir metabolik kontrol sağlanan çocuk, normal bir büyüme ve normal bir puberte gelişimi gösterir.(7).

2) Kan Şekeri:

Genelde açlık kan şekerinin 80-120 mg/dl arası, postprandiyal kan şekerinin ise 150-180 mg/dl arasında tutulması istenir.

3) Glukozillenmiş Hemoglobin (HbA1C):

Glukozun nonenzimatik yolla hemoglobine bağlanması ile oluşan glukozillenmiş hemoglobin (HbA1C) ölçümü ile yaklaşık 2-3 aylık bir dönemdeki ortalama glukoz düzeyi değerlendirilebilir. Yaklaşık %6,5-7,5 arası değerler iyi kontrolü, %7,5-9,0 arası değerler orta kontrolü, %9,0'un üstündeki değerler de kötü kontrolü gösterir (8).

4)Komplikasyonların İzlenmesi:

a) İdrarda Protein Düzeyleri: Stik ile değerlendirilen idrarda albumin pozitif olması,300 mg/gün düzeyinde bir albumin olduğunu gösterir. Beş yıldan fazla tip1 DM'li adolesanların %10-15'inde idrarda albumin atılımı bulunmaktadır (9).

b) Göz Muayenesi: Altı ay veya yılda bir kez fundoskopik muayene yapılmalıdır.(9).

c) Elektromiyografik İnceleme: Yılda bir kez yapılmalıdır. Periferik nöropati için önemlidir (9).

Enfeksiyonlarda İzlem

Enfeksiyon sırasında hastada insülin ihtiyacı arttığından günlük doz, toplam günlük dozun %10-20'si kadar arttırılıp kısa etkili insülin şeklinde öğünler öncesinde verilmeli ve yeterli sıvı ve kalori alımı sağlanmalıdır (10,11).

KOMPLİKASYONLAR

Diyabetes Mellitusta çocukluk yaşlarında görülen komplikasyonların büyük bir bölümü iyi bir izlem ile önlenebilen metabolik bozukluklardır. Diyabetik ketoasidoz ve hipoglisemi akut komplikasyonlardır. Mikro ve makrovasküler komplikasyonlar genellikle diyabetin başlangıcından 10-20 yıl sonra ortaya çıkar (11).

a) AKUT KOMPLİKASYONLAR

1) Hipoglisemi

Diyabetin en sık görülen akut komplikasyonudur. Diyabetli çoğu kez kan glukozunda ani düşmeler sağlıklı kişiler için hipoglisemi sınırları olarak belirtilen değerlere inmeden (<60 mg/dl) belirti verebilir (10,11)

2)Diyabet Ketoasidozu

Tanım ve Sınıflama

1)Kan şekeri>250 mg/dl (14mM/L)

2)Arteryel pH<7.35, venöz pH<7.30 veya serum bikarbonat düzeyi 15 meq/L

3)Ketonüri veya ketonemi (12)

b) SUBAKUT KOMPLİKASYONLARI

Lipoatrofi, lipohipertrofi,

Kısıtlı eklem hareketi

Osteopeni

Büyüme gelişme geriliği

Pubertal gecikme ve menstrual bozukluklar

Kognitif fonksiyonlarda bozulma

Katarakt

Hiperlipidemi

Emosyonel bozukluk (12)

c) KRONİK KOMPLİKASYONLARI:

Çocuklarda Tip1 DM nin uzun dönem komplikasyonları insülin tedavisiyle yaşam süresinin artışına paralel olarak görülmeye başlamıştır. Bu komplikasyonlar makrovasküler ve mikrovasküler sistemi ilgilendirir (13).

Retinopati

Tip1 DM de en sık görülen mikrovasküler komplikasyondur ve vakaların hemen hemen % 9'unda gelişir. Görülme sıklığı yaş ve diyabetin süresi ile artmaktadır.

Nöropati

Hiperglisemi ve buna bağlı oluşan metabolik değişikliklerin sinir sisteminin çeşitli kısımlarında neden olduğu yapı ve fonksiyon bozukluğu, nöropatinin oluşumundaki temel mekanizmadır (14).

Nefropati

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarındandır.(15)

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma S.B. İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları E.A. Hastanesi Çocuk Endokrin Polikliniği'nde takip edilen 441 Tip 1 DM tanılı olgu incelenerek yapılmıştır. Olgular 1987-2005 yılları arasında çeşitli sağlık kuruluşlarında Tip 1 DM tanısı almıştır ve halen isimleriyle numaralandırılarak, olguların rutin takibi klinikten 3 aylık aralıklarla yapılmaktadır.

441 olguyu kapsayan bu çalışma; olgulara ait dosyalardaki mevcut veriler Ekim 2005 tarihinde bir aylık sürede retrospektiv değerlendirilerek yapılmıştır. Olgulara açılan ve muayene, laboratuar, tedavi bilgilerinin yazıldığı dosyalar incelenmiştir.

Çalışma grubuna alınan Tip 1 DM'li olguların poliklinik kontrollerine düzenli gelmesi ve dosya bilgilerinin tam olması şartı arandı. Olguların dosyalarında ayrıntılı anamnezinin alındığı, tam sistemik muayenesinin yapıldığı, hastalıkla ilgili komplikasyon ve tedavi bilgilerinin eksiksiz olduğu saptandı. Boy kilo ölçümleri iç çamaşırları ile ve ayakkabısız olarak alındı düzenli takipli ve dosyada bilgilerinin tam olması şartı arandı.Tüm olguların cinsiyeti, başvuru yaşı değerlendirildi. Başvuru yaşı olarak ilk Tip 1 DM tanısı konduğu andaki tarih esas alındı.

Olguların tanı esnasında diyabetik ketoasidozda olup olmadıkları incelendi. Tüm olgularda ketoasidozda olduklarının saptanabilmesi için kapiller bakılan kan gazı değerlerinde pH<7,35- HCO3<15mcq/l olması şartı arandı ve asidoz yapan diyabet dışında başka bir sebep olmamasına da dikkat edildi.

Olguların ilk tanıda ketoasidozla başvurma oranı değerlendirildi. Cinsiyete ve yaşa göre (beş yaş ve altı, beş yaş üstü) fark olup olmadığı karşılaştırıldı.

Tüm olguların ilk tanı anındaki VKİ'leri ve son muayenelerindeki VKİ'leri kıyaslandı ve cinsiyetlerine göre değerlendirildi. VKİ aşağıdaki formülle hesaplandı:

VKİ = Ağırlık (kg) / (boy =m) karesi

Olguların DM yaşı ve tüm olguların diyabet yaşı ortalaması bulundu. DM yaşı; DM tanısının ilk konulduğu tarihten son muayene tarihine kadar geçen süre aralığı bulunarak hesaplandı.

Tüm olguların kullandığı insülin rejimleri kaç doz insülin kullandığı, etki süreleri(kısa, orta, uzun) incelendi. Değerlendirmeyi yaparken glarjin insülin tedavisine son 1 yıl içinde geçenler önceki kullandığı insülin rejimleri kabul edilerek oranlamaya alındı.

Olguların 3 aylık aralıklarla son bir yıl içinde bakılmış olan dört HbA1c değerinin ortalaması alındı. Bir yıldan daha eski tanı konulmuş olgularda, son bir yıl içinde bakılan HbA1c Değerlerinin ortalaması alındı. Olguların tedavi rejimlerine (dört doz ile iki doz insülin kullanımı; dört doz insülin kullananlar kendi aralarında, glarjin insülin kullanımı ile orta etkili insülin kullanımı karşılaştırılarak) göre HbA1c düzeyleri karşılaştırıldı.

Tüm olguların ilk tanı anında ve son muayene esnasında bakılan tiroid fonksiyon testleri değerlendirildi. Olguların rutin kontrollerinde altı aylık aralıklarla tiroid fonksiyon testlerine (sT3, sT4, TSH) bakıldı. sT3, sT4, TSH değerlerine göre; ötiroidik, hipotiroidik, subklinik hipotiroidik olarak sınıflandırıldı. Olguların tiroid fonksiyon testlerine rutin 6 aylık aralıklarla bakıldığı için ilk tanı tarihinden itibaren 6 ay geçmemiş olgularda ilk tanıda bakılan laboratuar değerleri değerlendirmeye alındı. Olguların ilk tanı esnasında insülin (İAA) ve adacık hücre (İCA) antikorları değerleri bulunarak değerlendirildi.

Olguların hastaneye son bir yıl içinde yatış sayıları dosyalarından bulunarak cinsiyetlerine göre oranlanarak değerlendirildi.

Biyokimyasal Analiz Metodları

Glukoz: Olgulara ait serumlar bekletilmeden, Biolabo Glucose GOD – PAP kitleri kullanılarak RA-XT otoanalizör cihazı ile glukozoksidaz yöntemiyle mg/dl olarak ölçüldü

TSH, s-T3, s-T4: Her biri için ayrı IMMULATE kiti (Immulite Diagnostik Products Corporation Los Angeles USA) kullanılarak kimyasal immunoassay yöntemi ile çalışıldı. Test kitinde normal referans aralıkları; s-T3 için 1.8-4.8 pg/ml, s-T4 için 0.8-1.9ng/dl, TSH için ise 0.4-4.0 IU/ml kabul edildi.

IAA ölçümü: Biosource, Europe S.A kitleri kullanılarak, ISO COMP I MGM gama sayıcıda RIA yöntemiyle ölçüldü.

ICA ölçümü: Ön çalışmada 4 u pankreas kesitleri, ½ PBS ile dilüe edilmiş hasta serumları ve standartlarla 30 dk. İnkübe edildi ve lamlar 20 dk. PBS ile yıkandı. Antihuman immunglobulinler (GAM)- FITC ile (binding side) 20 dk. İnkübasyon sonrası, tekrar 20 dk. PBS ile yıkandıktan sonra lam-lamel arası immunflöresan mikroskopunda değerlendirildi. Ön çalışmada pozitif bulunan hasta serumları verilen 27 skor üzerinden dilüsyona tabi tutularak, son pozitif dilüsyonları saptandı ve standartlarla çizilen log2/log2 titre+1 denkleminden JDF ünite hesaplaması yapıldı.

HbA1c ölçümü: Hitachi 717 Automatic Analyzer'da Tina-quant HbA1c II kitleri kullanılarak turbidimetrik inhibisyon immunoassay (TINIA) yöntemine dayanarak ölçüldü.

Mikroalbuminüri: MICRALTEST II test şeritleri ile idrarda albumin miktarına bakıldı.

İstatistiksel Değerlendirme:

Tüm veriler, ortalama ± standart değer (ort. ± SD) olarak gösterildi. Gruplar arası değerlendirmede, kategorik verilerin analizi için ki- kare ve pearsing ki-kare, student t – testi ve eşlenmiş grupların + testi analizi kullanılmıştır. Değerlendirmede $p< 0.05$ ise gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.(16)

BULGULAR

Bu çalışma Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrin Polikliniğinden Tip 1 DM tanısı ile takip edilen 441 olgu üzerinde gerçekleştirildi.

Olguların 228'i (%51,8) kız, 213'ü (% 48,2) erkek olarak saptandı. Çalışmamızdaki olguların cinsiyetleri oranında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 1).

Olgularımızın on beş tanesinde, birinci derecede akrabasında diabet (Tip 1 DM veya Tip 2 DM) hastalığı olduğu görüldü. Sekiz olgunun kardeş oldukları ve yedi olgunun ise anne ya da babasında diabet olduğu saptandı.

Tablo 1. Çalışmadaki Olguların Cinsiyete Göre dağılımları

Cinsiyet	**N**
Erkek	**213 (%48,1)**
Kız	**228 (%51,9)**

p: 0,068 **n: Olgu sayısı**

Tablo 2. Başvuru Yaşları

Cinsiyet	n	Başvuru yaşı (Ortalama yaş ± SD)
Erkek	213	7,6 ± 4,0
Kız	228	7,6 ± 3,7

n:Olgu Sayısı SD:Standart Deviasyon

Tablo 3. Hastaneye diabetik ketoasidoz tablosunda başvuran hastaların cinsiyete göre Dağılımı

	Cinsiyeti		
Diyabetik Ketoasidoz	E	K	Toplam
(-)	53 (%24,3)	32 (%14)	356(% 80,7)
(+)	160 (% 75,7)	196 (%86)	356(% 80,7)
Toplam	213 (%100)	228(%100)	441(%100)

p=0,009

DKA' la başvuran olgularımızın tedavisi esnasında ve sonrasında hiçbir olguda beyin ödemi komplikasyonu gelişmedi.

Tablo 4. Beş Yaş ve altındaki olgularla beş yaşın üstündeki olguların DKA'la başvuru oranlarının karşılaştırılması

Diyabetik Ketoasidoz	5 Yaş ve Altında	5 Yaş Üstünde
(-)	50 (% 12.4)	54 (% 25.2)
(+)	177 (% 87.6)	179 (% 74.8)
Toplam	202	209

p< 0,008

Her iki cins hasta grubunda da tedavi sonrasında VKİ'lerinde anlamlı olarak artış olduğu saptandı. (p< 0,005) (Tablo 5, Tablo 6).

Tablo 5. Erkek olgularda tedavi öncesi ve sonrası VKi oranları

VKİ	Ortalama Değer ± SD	Olgu sayısı
Tedavi Öncesi	16,35 ± 2.161	213
Tedavi Sonrası	18,15 ± 2,708	213

p:0,0000

Tablo 6. Kız olgularda tedavi öncesi ve sonrası VKi oranları

VKİ	Ortalama Değer ± SD	Olgu sayısı
Tedavi öncesi	16,68 ± 2,684	228
Tedavi sonrası	19,55 ± 3,706	228

p:0,0000

Olguların diyabet yaşı (diyabetli olarak ortalama takip süresi) değerlendirildi. Ortalama 4,2 yıl; en düşük diyabet yaşı 0,37 yıl, maksimum diyabet yaşının ise 18,9 yıl olduğu saptandı (Tablo 7).

Tablo 7. Diyabet yaşı (yıl)

Olgu sayısı	Ortalama ± SD
441	5,2 ± 3,2

Tablo 8. Kullanılan İnsülin Rejimleri

İnsülin rejimleri	N	%
Dört doz (3 kısa + 1 orta)	273	61,9
Dört doz (3 kısa+ glargin)	121	27,3
Üç doz (Kısa-Karışım-Orta)	8	1,8
İki doz (sabah –akşam orta)	40	9
Toplam	441	100,0

N:Olgu sayısı

Olguların HbA1c düzeyleri incelendi. Son bir yılda bakılan HbA1c düzeylerinin ortalamaları alındı. En düşük değer 4.7, en yüksek değer 17,4 saptandı. Ortalama HbA1c düzeyi 9.217 bulundu. 213 erkek olgunun HbA1c ortalaması 9.012, 228 kız olgunun HbA1c ortalaması ise 9.407 olarak saptandı. Kız olgularla erkek olguların HbA1c düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. (p >0.05) (Tablo 9, 10).

Tablo 9. HbA1c ortalaması

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Son 1 yıllık HbA1c Ortalaması	441	4,7	17,4	9,217	2,2687

n: Olgu sayısı

Tablo 10. Cinsiyete göre HbA1c ortalamaları

Cinsiyet	N	HbA1c	Std. deviasyon
E	214	9,012	2,2541
K	228	9,407	2,2705

p: 0,09 N: Olgu sayısı

Dört doz insülin kullanan olguların HbA1c düzeylerinin, iki doz kullananlara göre daha düşük olduğu saptandı (p: 0.01) (Tablo 11).

Tablo 11. Tedavi Rejimlerine (dozlarına) göre HbA1c ortalamaları

Tedavi rejimi	N	HbA1c	Std. deviasyon
Dört doz	394	8,61	1,669
İki doz	40	9,31	2,283

p:0,010 n: Olgu sayısı

Dört doz HbA1c kullanan olguların, iki doz insülin tedavisi kullanan olgulardan HbA1c düzeylerinin daha düşük olduğu saptandı (p:0,010) (Tablo 11)

Dört doz insülin tedavisi verilen olgular glarjin insülin kullanılanlar ve orta etkili insülin kullananlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. **Glarjin insülin kullanan olgularla orta etkili insülin kullanan olgular arasında HbA1c düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı** (p:0,12) (Tablo 12).

Tablo 12. Dört doz insülin kullanan olgular arasında, Glarjin insülin kullanan olgularla, orta etkili insülin kullanan olguların HbA1c' lerinin karşılaştırılması

Tedavi rejimi	n	% (yüzde)	HbA1c Ortalaması
Orta etkili insülin kulanlar (3 kısa + orta)	273	61,9	8,593 ± 2,1879
Glarjin İnsülin kullananlar (3 kısa + glarjin)	121	27,3	8,674 ± 2,1567

n: Olgu sayısı p=0.12

Tüm olgular ilk tanı anında tiroid fonksiyonları açısından değerlendirildi. 415 olgu (% 93.7) , ötiroidik (TSH, sT3, sT4 normal), 25 olguda (% 5.7) subklinik hipotiroidi (TSH yüksek, sT3- sT4 normal), 2 olguda (%0.5) hipotiroidi (sT3- sT4 düşük) saptandı(Tablo 13).

Tablo 13. Olguların Tiroid Fonksiyonları

Klinik durumu	n	%
Hipotiroidi	2	0,5
Ötiroidik	414	93,8
Subklinik hipotiroidi	25	5,7
Toplam	441	100,0

n:Olgu sayısı

Tanı mevsimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı

(p: 0,29) (Tablo 14).

Tablo 14. Tanı Mevsimi

Tanı Mevsimi	n	%
Sonbahar	120	27,21
Kış	117	26,13
İlkbahar	111	25,17
Yaz	93	21,09

p: 0.29 n:Olgu sayısı

Olgularda tanı esnasında insülin (İAA) ve adacık (İCA) otoantikor (+) liği araştırıldı. 146 olguda (%33,0) İAA:(+) İCA:(+), 216 olguda (% 48,9) İAA:(-) İCA:(-), 38 olguda (%8,6) İAA:(+) İCA:(-), 42 olguda (%9,5) İAA:(-) İCA:(+) saptandı (Tablo 15).

Tablo 15. Otoantikor pozitifliği

	n	%
IAA:(+) ICA:(+)	146	33,0
IAA:(-) ICA:(-)	215	48,9
IAA:(+) ICA:(-)	38	8,6
IAA:(-) ICA:(+)	42	9,5
Toplam	441	100,0

n:Olgu sayısı

Tablo 16. Her iki cinsin hastaneye yatış sayısı dağılımı

Cinsiyet	Son 1 yılda hastaneye yatış sayısı			Toplam
	0	1	2	
Erkek	154 (% 71,8)	56 (% 26,4)	4 (%1,8)	213 (% 100)
Kız	170 (% 74.5)	57 (% 25.1)	1 (% 0.4)	228 (% 100)
Toplam	324 (%73,3)	113 (% 25,6)	5 (%1,1)	441 (% 100)

p=0,33

Mikroalbuminüri saptanan hastaların üç tanesinde hipertansiyon saptandı. Bu olgular hala nefroloji polikliniğinden takip ediliyorlar ve antihipertansif tedavi olarak ACE inhibitörü kullanmaktalar. Hiçbir olgumuzda son dönem böbrek yetmezliği gelişmedi.

Çalışmamızdaki olgular numaralandırılarak; Bulunan veriler son bölümde, kaynaklardan sonra, dökümante edilmiştir.

TARTIŞMA

Tip 1 DM çocukluk ve adolesan çağının en sık görülen endokrin hastalığı olup, insidansı sürekli artış göstermektedir. Neu ve arkadaşlarının Nisan 2001'de bildirdiklerine göre, Almanya'da insidans 1987yılında 10.9/100 000 iken, 1998 yılında 15/100 000'e ulaşmıştır ve toplam yıllık insidans artışı ise ortalama % 3.6 olarak gerçekleşmiştir. Benzer şekilde İngiltere'de yıllık insidans artışı %3.7, Fransa'da ise % 3.9 olarak tespit edilmiştir (17). Tip 1 DM' un en sık görüldüğü Finlandiya'da, insidans 35/100 000 olarak saptanmıştır (2). Hatun ve Teziç (86) 1996 yılında Ankara'da yaptıkları çalışmada prevalansı binde 0.27 olarak bulmuşlardır.

Son 15 yıl içersinde Tip 1 DM 'un temel özellikleri ile ilgili bilgilerde önemli gelişmeler olmuştur. Tip 1 DM 'un takibi sırasında normoglisemi regülasyonu ve oluşabilecek dejeneratif komplikasyonların takibinin yanı sıra, birlikte bulunabildiği hastalıkların taranması da gündeme gelmiştir. (18). Kandemir ve arkadaşları (19) yaptıkları çalışmada cinsler arasında farklılık olmadığını bildirmişlerdir.

Çalışma sonucumuza göre ise olgularımız arasında cinsiyet oranları açısından anlamlı bir fark bulunmadı.. Yine Ankara Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesinde Vidinlisan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kız ve erkek hastaların oranında anlamlı bir fark saptanmamıştır (18).

Kandemir ve arkadaşlarının (19) yaptığı İç Anadolu Bölgesi ağırlıklı, Türkiye 'nin farklı bölgelerinden gelen olguların oluşturduğu epidemiyolojik çalışmada, diabet tanı yaşı piki olarak 12-14 yaş grubu arası bildirilmiştir. Bu çalışmada 1969'dan 1991' e kadar izlenen 477 olgu bildirilmiş ve ülkemizdeki epidemiyolojik verilere ışık tutacak niteliktedir. Diğer taraftan diyabet epidemiyolojisi ile ilgili her dekatta değişikliklerin olabileceği düşünüldüğünde yeni epidemiyolojik çalışmalara gereksinim vardır. Özkan ve arkadaşları 1990 -1999 yılları arasını kapsayan dönemdeki Doğu Anadolu Bölgesi'nin Tip 1 diabet hastalarının epidemiyolojik özelliklerini bildirmişlerdir. Bu çalışmada tanı yaşlarının ortalama pik değerlerinin daha küçük yaşlara kaydığı ve diyabetik ketoasidoz koması insidansının azalma eğiliminde olduğu gözlenmiştir (20).

Ankara'da Vidinlisan ve arkadaşlarının yaptığı epidemiyolojik çalışmada 252 Tip 1 DM hastası değerlendirilmiştir. Olguların tanı yaşlarının ortalaması 8.6 ± 4.1 yıl (16.3 yıl- 1.05 yıl) bulunmuştur. Yaklaşık yarısının (% 48.8), 9 yaş ve üzerinde tanı aldığı görülmekle birlikte; 6 yaşın altında % 31.7 oranında saptanması da tanı yaşının küçüldüğünü desteklemektedir (18).

Yaptığımız retrospektiv çalışmada; Olgularımız daha çok Marmara Bölgesi ağırlıklı olmakla birlikte tüm Türkiye'den oluşmaktadır. Olguların 228'i (%51,8) kız, 213'ü (% 48,2) erkek olarak saptandı. Kızlarla erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. On beş olgumuzun birinci derece akrabasında diabet hastalığı'na (Tip1 veya Tip 2) rastlandı. Sekiz olgu kardeşti. Yedi olgunun ise, anne veya babasından birisinde hastalık olduğu görüldü. Olgularımızın tanı yaşları ortalama pik değerlerinin kızlarda; 7.6 ± 3.7, erkeklerde 7.6 ± 4.0 olması da tanı yaşlarının ortalama pik değerlerinin daha küçük yaşlara kaydığını destekler niteliktedir. Olguların diyabet yaşı (diyabetli olarak ortalama takip yılı) değerlendirildi. Ortalama 4,2 yıl; en düşük diyabet yaşı 0,37 yıl, maksimum diabet yaşı ise 18,9 yıl saptandı.

Yine Almanya'da Neu ve arkadaşlarının yaptığı 2121 olgulu retrospektiv çalışmada hastaların % 26.3'ünde ilk tanıda DKA saptandı. Bu hastaların yaş ortalaması 7,9' idi. DKA sıklığı kızlarda erkeklere oranla daha fazlaydı (kızlarda %28.4, erkeklerde %23.8). DKA sıklığı 0-4 yaş arasında daha fazlaydı (17).

Çalışmamızda hastaların ilk tanıda DKA oranı % 80.7 olarak bulundu. 5 yaş ve altında bu oran %87.6, 5 yaşın üstünde % 74,8 olarak saptandı. 5 yaş ve altındaki olgularda DKA saptanma oranı anlamlı olarak fazla bulundu. Kız hastalarda ilk tanıda DKA sıklığı erkek hastalardan daha fazla bulundu (kızlarda % 86, erkeklerde % 75.1) Özellikle 5 yaşın altında ve kız hastalarda DKA'la başvuru riskinin arttığı görülmek - tedir. Çalışmamızda, DKA'la başvuran olguların tedavisi ve izlemi esnasında beyin ödemi komplikasyonunun gelişmediği saptandı. Bu durum uygun paranteral sıvı tedavisiyle ve yakın takiple açıklanabilir.

İnsülin tedavisinin ilk yıllarında diyabetik çocuklarda büyüme ve cinsel gelişmede gerilik sık görülen bir bulguydu (21). Orta ve uzun etkili insülinlerin tedaviye girmesi, metabolik kontrolün düzelmesiyle ağır büyüme geriliği gösteren olguların sayısında belirgin azalma kaydedilmiştir (22). Bugün metabolik kontrolü iyi yapılan bir çok diyabetik çocuk beklenen normal erişkin boyuna ulaşmaktadır. Danne ve arkadaşları (23) diabetik çocukların büyüme geriliğinin en önemli nedeninin kötü glisemik kontrol olduğunu bildirmişlerdir. Du Caju ve arkadaşları (24) 1995 yılında yaptıkları çalışmada, konvansiyonel insülin tedavisini özellikle kızlarda optimal büyümenin garantisi olmadığını bildirmişlerdir.

Holl ve arkadaşları (25) 1998 yılında yaptıkları çalışma sonucunda modern tedavi rejimine rağmen tüm Tip 1 DM' lu olan çocukların hedef boy uzunluğuna ulaşama -dığını belirterek, hedef boy uzunluğuna ulaşabilme parametresinin pediatrik diyabeto- lojide kalite kontrolünün son noktası olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmadaki olgularımızın ilk tanıdaki (insülin tedavisine başlamadan önce ve tedavi sonrası (son muayenedeki) vücut kitle indeksleri (VKİ) değerlendirildiğinde; Tedavi öncesi erkek olgularda VKİ: 16.35, kız olgularda VKİ: 16.68 olduğu görüldü. Tedavi sonrasında ise VKİ erkeklerde: 18.15, kızlarda 19.55 saptandı. Her iki cinste de VKİ tedavi sonrası artış göstermekle birlikte kızlardaki artış erkeklerden daha fazla ve anlamlıydı. Avusturya ViyanaTıp Fakültesi ve Çek Cumhuriyeti Charles Tıp Fakültesi, Lebl ve arkadaşları ve Schober ve arkadaşlarının ortak yaptıkları çalışmada (26); Boy, VKİ, HbA1c'yi kriter alarak Tip 1 DM'li çocuklarda büyümeyi değerlendirmişler. İlk gözlemde her iki cinste de VKİ normalden fazla bulunmuş. Kızlar erkeklerden farklı olarak sonradan düzenli kilo almış. HbA1c düzeylerinde ise anlamlı bir farklılık saptanmamış. Çalışmamızda ise kız ve erkek hastaların başlangıçtaki ve en son muayenelerindeki VKİ'lerine bakıldığında, her iki cinste de tedavi ile VKİ'de belirgin artış olduğu saptandı.

Fluck ve arkadaşlarının yaptığı prospektiv çalışmada; Tip1 DM'li çocukların metabolik kontrolünü etkileyen faktörler incelenmiş (yaş, puberte evresi,cinsiyet, diyabetin bulunduğu durum, insülin tedavi rejimi). Çalışmada HbA1c düzeyi ortalaması 8.07 ± 1.1 bulunmuştur. Kan şekeri kontrolü puberte dönemindeki gurupta daha zor bulunmuştur. Kan şekeri kontrolünde cinsiyet ve insülin tedavi rejiminin etkisi saptanmadı. Sonuç olarak biyofizyolojik destek, multi disipliner takım yaklaşımının iyi glisemik kontrolde en önemli yeri olduğu sonucuna varıldığı bildirilmiştir (27). Yaptığımız çalışma ise retrospektiv olup, hastaların HbA1c düzeyleri (son bir yıllık ortalamaları) erkeklerde 9.01 ± 2.25, kızlarda 9.04 ± 2.27 olarak saptanmış istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.

İskoçya'da yapılan bir çalışmada Tip 1 DM'li çocuk ve adolesan hastaların kan şekeri regülasyonu ile ilgili faktörler ve HbA1c düzeylerindeki farklılıklar karşılaştırılmış, ortalama HbA1c düzeyi bizdeki değerlere çok yakın bulunmuştur (%9.1). 28 tane Tip 1 DM'li günde iki kez ve üç kez insülin tedavisi alan 12 yaş altı çocukta yaptıkları prospektiv çalışmada günde üç kez insülin yapılan hastalarda gece hipoglisemisinin daha az olduğu saptanmış, HbA1c düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir (28). Çalışmamızda tedavi rejimlerine göre HbA1c düzeylerine bakıldı. Dört doz insülin kullanılan olgularla iki doz insülin

kullanılan olguların HbA1c seviyeleri karşılaştırıldı. Dört doz insülin tedavisinde HbA1c düzeyi ortalaması 8.61, iki doz insülin kullanan hastalarda 9.31 bulundu.

Dört doz insülin kullanan hastaların HbA1c düzeyleri, iki doz kullananlara göre daha düşük saptandı. Dört doz insülin tedavisi verilen hastalar glarjin insülin tedavisi verilenler ve orta etkili insülin verilenler olarak iki gruba ayrıldı. Glarjin insülin kullanan hastaların HbA1c düzeyi ortalaması 8.67 ; Orta etkili insülin tedavisi kullanan hastaların 8.59 saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Home ve arkadaşlarının İngiltere'de yaptığı çalışmada insülin glarjin ve NPH kombine veya farklı şekillerde uygulamalarla karşılaştırılmış, HbA1c düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadığı bildirilmiş (29).

Çalışmamızda olgularımızın hastaneye son 1 yıldaki yatış sayıları ve yatış tedavi rejimine rağmen tüm Tip 1 DM' lu olan çocukların hedef boy uzunluğuna ulaşamadığını belirterek, hedef boy uzunluğuna ulaşabilme parametresinin pediatrik diyabetolojide kalite kontrolünün son noktası olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmadaki olgularımızın ilk tanıdaki (insülin tedavisine başlamadan önce ve tedavi sonrası (son muayenedeki) vücut kitle indeksleri (VKİ) değerlendirildiğinde; Tedavi öncesi erkek olgularda VKİ: 16.35, kız olgularda VKİ: 16.68 olduğu görüldü. Tedavi sonrasında ise VKİ erkeklerde: 18.15, kızlarda 19.55 saptandı. Her iki cinste de VKİ tedavi sonrası artış göstermekle birlikte kızlardaki artış erkeklerden daha fazla ve anlamlıydı. Avusturya ViyanaTıp Fakültesi ve Çek Cumhuriyeti Charles Tıp Fakültesi, Lebl ve arkadaşları ve Schober ve arkadaşlarının ortak yaptıkları çalışmada (26); Boy, VKİ, HbA1c'yi kriter alarak Tip 1 DM'li çocuklarda büyümeyi değerlendirmişler. İlk gözlemde her iki cinste de VKİ normalden fazla bulunmuş. Kızlar erkeklerden farklı olarak sonradan düzenli kilo almış. HbA1c düzeylerinde ise anlamlı bir farklılık saptanmamış. Çalışmamızda ise kız ve erkek hastaların başlangıçtaki ve en son muayenelerindeki VKİ'lerine bakıldığında, her iki cinste de tedavi ile VKİ'de belirgin artış olduğu saptandı. Fluck ve arkadaşlarının yaptığı prospektiv çalışmada; Tip1 DM'li çocukların metabolik kontrolünü etkileyen faktörler incelenmiş (yaş, puberte evresi, cinsiyet, diyabetin bulunduğu durum, insülin tedavi rejimi). Çalışmada HbA1c düzeyi ortalaması 8.07 ± 1.1 bulunmuştur. Kan şekeri kontrolü puberte dönemindeki gurupta daha zor bulunmuştur. Kan şekeri kontrolünde cinsiyet ve insülin tedavi rejiminin etkisi saptanmadı. Sonuç olarak biyofizyolojik destek, multi disipliner takım yaklaşımının iyi glisemik kontrolde en önemli yeri olduğu sonucuna varıldığı bildirilmiştir (27). Yaptığımız çalışma ise retrospektiv olup, hastaların HbA1c düzeyleri (son bir yıllık ortalamaları) erkeklerde 9.01 ± 2.25,kızlarda 9.04 ± 2.27 olarak saptanmış istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.

İskoçya'da yapılan bir çalışmada Tip 1 DM'li çocuk ve adolesan hastaların kan şekeri regülasyonu ile ilgili faktörler ve HbA1c düzeylerindeki farklılıklar karşılaştırılmış, ortalama HbA1c düzeyi bizdeki değerlere çok yakın bulunmuştur (%9.1). 28 tane Tip 1 DM'li günde iki kez ve üç kez insülin tedavisi alan 12 yaş altı çocukta yaptıkları prospektiv çalışmada günde üç kez insülin yapılan hastalarda gece hipoglisemisinin daha az olduğu saptanmış, HbA1c düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir (28). Çalışmamızda tedavi rejimlerine göre HbA1c düzeylerine bakıldı. Dört doz insülin kullanılan olgularla iki doz insülin kullanılan olguların HbA1c seviyeleri karşılaştırıldı. Dört doz insülin tedavisinde HbA1c düzeyi ortalaması 8.61, iki doz insülin kullanan hastalarda 9.31 bulundu.

Dört doz insülin kullanan hastaların HbA1c düzeyleri, iki doz kullananlara göre daha düşük saptandı. Dört doz insülin tedavisi verilen hastalar glarjin insülin tedavisi verilenler ve orta etkili insülin verilenler olarak iki gruba ayrıldı. Glarjin insülin kullanan hastaların HbA1c düzeyi ortalaması 8.67 ; Orta etkili insülin tedavisi kullanan hastaların 8.59 saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Home ve arkadaşlarının İngiltere'de yaptığı çalışmada insülin glarjin ve NPH kombine veya farklı şekillerde uygulamalarla karşılaştırılmış, HbA1c düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadığı bildirilmiş (29).

Çalışmamızda olgularımızın hastaneye son 1 yıldaki yatış sayıları ve yatış sebebi incelendi. Erkek hastaların kızlara oranla hastaneye yatış oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (erkeklerde % 28.2, kızlarda % 25.5)(p> 0.05). En sık hastaneye yatış sebebinin glarjin insülin tedavisine geçmek amacıyla olduğu saptandı. 213 erkek olgunun 56 tanesi (%26,4) bir kere, 4 tanesi (%1,8) iki kere hastaneye yatmışlardır. 228 kız olgudan ise ; 57 (%25,1) tanesinin bir kere, bir tanesinin (% 0,4) iki kere hastaneye yattıkları saptandı. En fazla hastaneye yatış sebebinin 88 hastada (% 75,2) glarjin insülin tedavisine geçiş amacıyla olduğu saptandı. İki doz insülin tedavisini dört doza geçmek için 18 hastanın, kan şekerindeki düzensizlik nedeniyle 15 hastanın hastaneye yatırılarak izlendiği görüldü. Dört hastanın ÜSYİ, bir hastanın Tüberküloz pnömoni, bir hastanın idrar yolu infeksiyonu, iki hastanın bakteriyel pnömoni nedeniyle kan şekerinde düzensizlik olduğu ve bu nedenle hastaneye yatırıldıkları görüldü. Altı hastanın DKA'la hastaneye yatırıldığı saptandı. Dört hastada sebep ÜSYİ saptanırken iki hastada infeksiyon bulunmadı. Hastaneye

yatmaya neden olan diğer sebepler ise; İki hastada hipoglisemik konvulziyon, bir hastada inguinal herni operasyonu, bir hastada da ödem tetkik olarak saptandı. Çalışmamızdaki olgular, ilk tanılarındaki tiroid fonksiyon testlerine göre değerlendirildi. 441 olgudan 414'ü ötiroidik, 2'si hipotiroidik, 25'i ise subklinik hipotiroidik bulundu. Takipte 5 olguda daha subklinik hipotiroidi saptandığı gözlemlendi. Dokuz olgunun Hashimoto Tiroiditi, altı olgunun Çöliak hastalığıtanısıyla izlendiği görüldü. Tip1 DM olan hastaların otoimmun hastalıklarla olan ilişkisi uzun yıllardır bilinmektedir. İlk kez Althausen,1940'lı yıllarda diabet ile hipertiroidi arasında genetik bağlantı olduğunu ileri sürmüştür (4). Otoimmun tiroidit (OT) ve Tip 1DM'u olan hastalarda yapılan HLA çalışmalarında her iki hasta grubunda da DR3 ve DR4 yüksek oranda tespit edilmiştir (30). OT prevalansı normal popülasyonda %1-7 arasında bildirilirken, Tip 1 DM olan hastalarda bu oran %7-38 olarak saptanmıştır (4).Tip 1 DM tespit edilen hastaların takibi hipotiroidi gelişimi açısından önemlidir. Darcan ve arkadaşlarının (31) yaptıkları çalışmada Tip 1 DM'li hastaların uzun süreli takibinde klinik hipotiroidi saptamamışlar, sadece bir olguda TSH yüksek bulmuşlardır. Çalışmamızda Tip 1 DM'li hastaların takibinde özellikle hipotiroidi gelişimine dikkat edilmesi gerektiği sonucu ortaya çıktı.

Tip 1 DM'nin etyolojisinde virüslerin oynadığı rol hakkında pek çok çalışma yapılmıştır. Bodansky ve arkadaşlarının (32) yaptığı çalışmada İngiltere'ye göç etmiş Pakistan'lı çocuklarda Tip 1 DM insidansının yıllar içinde hızla arttığını bildirerek, beslenme alışkanlıkları değişmeyen bu popülasyonda

etyolojide, viral infeksiyonları sorumlu tutmuşlardır. Çoğu kez hastaların hikayesinde,diabetin belirgin hale gelmesinden önce ateşli bir hastalık tarif edilmektedir.Drash (18) ile Craigheard (33) kış aylarında daha sık görülen viral enfeksiyonlarla Tip 1 DM'un ortaya çıkış süresi arasında doğrudan ilişki olduğunu vurgulamışlardır. Craigheard (31) Tip 1 DM'un sonbahar ve kış aylarında arttığına dikkat çekmiştir. Çalışmamızdaki olguların tanı mevsimleri değerlendirildiğinde; 120 olguya (%27,21) sonbahar, 117 olguya (%26,53) kış,111 olguya (%25,17) ilkbahar, 93 olguya (%21.09) yaz mevsiminde tanı konulduğu saptandı ve bizim çalışmamızda tanı mevsimleri arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p > 0,05$). Vidinlisan ve arkadaşlarının Ankara'da yaptıkları çalışmada tanı mevsiminin en fazla kış ve sonbahar mevsiminde olduğu saptanmıştır (18).

Karjaleinen ve arkadaşlarının çalışmasında % 34,7 oranında otoantikor pozitifliği saptandığı bildirilmiştir (34). Çalışmamızda olguların tanı aldıktan sonra otoantikor durumu değerlendirildi. 184 olgumuzda (%41,6) İAA, 188 olgumuzda (% 42,5) İCA (adacık hücre otoantikoru) pozitif bulunmuştur. % 48,olguda ise otoantikor negatif saptanırken çeşitli yayınlarda bu oran % 30-40 arasında bildirilmiştir (25).

Çalışmamızdaki olguların 15'inde artropati, 5'inde nöropati, 2'sinde retinopati saptandı. 15 olguda mikroalbuminüri bulundu. Mikroalbuminürili hastaların üçünün hipertansiyon nedeniyle nefroloji kliniğinden takip edildikleri saptandı. Hiçbir hastada önemli renal patoloji görülmedi. Retinopati saptanan iki olgu da, 10 yıldan daha uzun süreli diabet yaşındaydı ve kötü poliklinik takiplilerdi. Hastalığın geç dönem komplikasyonlarının çok az olmasının sebebi, olguları takip eden polikliniğin yeni açılmış olması (1998) ve hastaların diabet yaşının, genelde beş yılın altında olmasına bağlanmaktadır (ortalama diabet yaşı 4.2 yıl).

Sonuç olarak; Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de Tip 1 DM insidansı artmakta ve hastalığa yakalanma yaşı düşmektedir. Ülkemizde de yaygın olarak görülen bu kronik hastalığın gerçek insidansı ve hastalığa yakalanma yaşı hakkında, gerçekçi epidemiyolojik verilere ulaşabilmek için, daha yaygın epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç olduğu kesindir.(35)

SONUÇLAR

Bu çalışmada poliklinikten takip edilen 441 Tip 1 DM hastalarının retrospektiv incelenmesinde şu sonuçlara varılmıştır:

1. Çalışmaya alınan 441 Tip 1 DM'li hastanın 213'ü erkek (% 48,2) , 228'i kız (% 51,8) lardan oluşmaktadır. Cinsiyet oranında olarak anlamlı bir fark yoktur.

Olgularımız arasında birinci derece akrabalarında (anne, baba, kardeşler) diabet (Tip 1 veya Tip 2) hastalığı 15 olguda saptandı. Sekiz olgunun kardeşinde, yedi olgunun da anne veya babasında diabet görüldü

2. Çalışmaya alınan hastaların tanı yaşı kız ve erkeklerde aynı bulundu (kızlarda:7.6 ± 3.7, erkeklerde 7.6 ± 4.0).

3. Hastaların diyabet yaşı ortalama 4,2 yıl; en düşük diyabet yaşı 0,37 yıl, maksimum diyabet yaşı ise 18,9 yıl bulundu.

4. Çalışmamızdaki hastaların ilk tanısında % 80,7 oranında DKA saptandı. Beş yaş ve altındaki hastalarda ise DKA oranı diğer yaştaki hastalara oranla daha fazla bulundu (% 87,6). Kız hastalarda, erkek hastalara göre DKA oranı daha fazla bulundu. DKA' la başvuran olgularımızın tedavisi esnasında ve sonrasında hiçbir olguda beyin ödemi komplikasyonu gelişmedi.

5. Çalışmamızdaki hastaların insülin tedavisi sonrasında her iki cinste de VKİ' de artış olduğu saptandı.

6. Çalışma grubumuzdaki hastaların insülin tedavi rejimleri içinde en fazla (% 89,2) dört doz insülin tedavisi kullandığı saptandı. Dört doz insülin tedavisi verilen hastalarla iki doz insülin tedavisi verilen hastaların HbA1c düzeyleri karşılaştırıldı. Dört doz insülin tedavisi verilenlerde HbA1c düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük düzeyde olduğu görüldü.

7. Dört doz insülin tedavisi alanlar iki gruba ayrıldı: Glarjin insülin tedavisi verilenler, orta etkili insülin tedavisi verilenler. İki grubun HbA1c düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

8. Çalışmamızdaki kız ve erkek hastaların HbA1c düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

9. Çalışmamızdaki erkek hastaların son 1 yıl içersinde hastaneye yatış oranlarının kız hastalardan daha fazla olduğu bulundu. Her iki cinsinde en sık hastaneye yatış nedeninin glarjin insülin tedavisine geçmek amacıyla olduğu saptandı.

10. Çalışmadaki 441 hastanın ilk tanısında bakılan tiroid fonksiyon testlerinde 414'ü ötiroidik, 2'si hipotiroidik, 5'i subklinik hipotiroidik bulundu. Hastaların izleminde başlangıçta hipotiroidik olan hastaların 5' inde subklinik hipotiroidi saptandı. Tip 1 DM hastalarının izleminde hipotiroidi riski açısından dikkatli olmak gerekli.

11. Tüm olgularımız arasında, dokuz olgunun Hashimoto Tiroiditi, altı olgunun ise Çöliak hastalığı tanısı ile izlendiği saptandı.

12. Çalışmamızdaki hastaların tanı mevsimleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

13.Çalışmamızdaki hastaların otoantikor (İAA, İCA) pozitifliği:

İAA: % 41,6 oranında pozitif saptandı

İCA: % 42,5 oranında pozitif saptandı

% 48,9 oranında hem İAA:(-) hem de İCA: (-) bulundu.

14. Olgularımızın 15'inde artropati, 15'inde mikroalbuminüri, 5'inde nöropati,2'sinde retinopati saptandı. Mikroalbuminüri saptanan olguların üçü hipertansiyon nedeniyle nefroloji kliniğinden takip ediliyor ve ACE inhibitörü kullanılıyor. Hiçbir olguda SDBY saptanmadı. Retinopati saptanan olguların diabet yaşı 10 yılın üstünde ve kötü takipli hastalardı. Olguların izlendiği poliklinik, 1998 yılında açıldığı için hastaların diabet yaşı genelde 5 yılın altında saptandı (ortalama 4,2 yıl). Bu nedenle diabetin geç dönem komplikasyonları olgularımızda nadir saptandı.

KAYNAKLAR

1. Sperling MA: Diabetes Mellitus.In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB(Eds.). Nelson Textbook of Pediatrics. 16 th ed. Philadelphia: W .B. Saunders Co. 2000:1767-1792

2. Becer DJ, Weber B: Pathopsiology of Diabetes Mellitus. In: Brook CGD (Ed).Clinical Pediatric Endocrinology. 3 th ed.London: Blackwell science Ltd, 1995; 654-677

3. Alikaşifoğlu A, Yordam N: Diabetes Mellitus. Katkı Pediatri Dergisi 1997; 18:17-29

4. The Expert Committee on the Diagnosis and Classifications of Diabetes Mellitus :Report of the expert Committee on the diagnosis and Classification of DiabetesMellitus. Diabetes Care 2000; 23 (Suppl 1): S4.

5. Bain SC, Ann Kelly M, Mijovic CH and Barnett AH. Genetic Factors in the Pathogenesis of Type 1 Diabetes. Textbook of Diabetes 1(eds. JC Pickup and G Williams) 3rd ed. Blackwell Publishing, 2003; p. 15. 1-14

6.Kukreja A, McLaren NK: Autoimmunity and Diabetes.J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 4371-4378.

7. Ünüvar AC: İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus'lu Çocuklarda Otonom Nöropati (Tez). İstanbul: İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi; 1994.

8.Kurtoğlu S, Yordam N, Öcal G, Günöz H. Peiatrik Endokrinoloji 1. Baskı Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları 1 2003 415-457

9.Court J: The Management of Diabetes Mellitus. In: Brook CGD (ed). Clinical Pediatric Endocrinology. 3 th ed. London: Blackwell Science Ltd, 1995; 654-677. 46

10.Sperling MA. Diabetes Mellitus. İn. Pediatric Endocrinology. 2 nd ed. (ed Sperling MA). Saunders. Elseiver Science.Philadelphia, 2002; p. 323-366..

11.Consensus Guidelines 2000-ISPAD Consensus Guidelines for he Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. ISPAD. Medical Forum International. The Netherlands.

12.Pieber TR. Long Acting İnsulin Analogues: Can They Provide a Basal İnsulin Level? J Pediatr Endocrinol Metab. 1999: 12: 745-750.

13.DCCT Research Group: The Effect of İntensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-term Complication in İnsulin-dependent DiabetesMellitus. N Engl J Med 1993; 329: 977-986.

14.Tarsy D,Freeman R. The Nervous System and Diabetes Mellitus In: Kahn CR, Weir GC (eds). Joslin's Diabetes Mellitus (13th ed). Philadelphia: Lea and Febager 1994:794-817.

15.Diabetes Mellitus in the Child and Adolescent. In: Kappy MS, Blizzard RM, Migeon CJ, Thomas CC (eds). Wilkin's the Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescent (4 th ed). Philadelphia: Springfield, 1994: 1000-1013.

16.Yoon J W and Jun H-S.Viruses in the Pathogenesis of Type 1 Diabetes. Textbook of Diabetes 1. (eds. J. C Pichup and G Williams) 3rd ed.Blackwell Publishing,2003; p. 16. 1-16.

17. Neu A, Ehehalt A, Willasch A, Kehrer M, Hub R and Ranke MB: Rising İncidence of Type 1 Diabetes in Germany: 12-Year Trend Analysis in Children 0-14 Years of Age. Diabetes Care 2001; 24: 785-786.

18. Drash AL: The Etiology of Diabetes Mellitus. N Eng J Med 1979; 300: 1211-1216.

19.Kandemir N, Açıkgöz E, Yordan N: The Epidemiology of Diabet Onset İnsulin Dependent Diabetes Mellitus in Turkish Children: A Retrospektive Analysis of 477 Cases. Turk J Pediatr 1994; 36: 191-195

20.Özkan B, Tan H, Orbak Z, Döneray H. İnsuline Bağımlı Diabetes Mellitus'lu Olguların Epidemiyolojik Özellikleri (1990-1999). Atatürk Üniversitesi Dergisi 1999. 31:57-60.48

21.Malone JI: Growth and Sexual Maturation in Children with İnsulin-dependent Diabetes Mellitus. Curr Opin Pediatr 1993; 5: 494-498.

22.Büyükdevrim AS: Mauriac Sendromu. Büyükdevrim S (ed). Diabetes Mellitus İstanbul: İstanbul Üniversitesi Film Merkezi ve Matbaası 1989:71-99.

23.Danne T, Kordonouri O, Enders I, Weber B: Factors İnfluencing Height and Weight Development in Children with Diabetes. Results of the Berlin Retinopathy Study.Diabetes Care 1997; 20: 281-285.

24. Du Caju MV, Rooman RP, Beeck L: Longitudinal Data on Growth and Final Height in Diabetic Children. Pediatr Res 1995; 38: 607-611.

25.Holl RW, Grabert M, Heinze E, Sorgo W, Depatin KM: Age at Onset and Long term Metabolic Control Affect Height in Type 1 Diabetes Mellitus. Eur J Pediatr 1998; 157: 972-977.

26.Jan L, Edit S, Thomas Z, Susana B, Bırgıt R, Stepanka P, Stanıslova K, Marta S, Herwıg F. Growth Data in Large Series of 587 Children and Adolescents wıth Type 1Diabetes Mellitus. Endocıne Regulatıons, Vol.37, 153-161, 2003.

27.Fluck CE, Kuhlmann BV, Mullis PE. Metabolic Control in Children and Adolescents with Diabetes Mellitus Type 1 in Berne: A Cross-Sectional Study. SchweizMed. Wochenschr. 1999 Nov 6; 129(44): 1650-5.

28.A Population-based Study (DIABAUD2), Scottish Study Group fort he Care of the Young Diabetic. Factors Influencing Glycemic Control in Young People with Type 1Diabetes in Scotland. Diabetes Care 24: 239-244, 2001.

29.Home PD, Rosskamp R, Forjanic-Klapproth J, Dressler A; European Insulin Glargine Study Group. A Randomized Multicentre Trial of Insulin Glargine Compared with NPH Insulin in People with Type 1 Diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2005 Nov- Dec; 21 (6): 545-53.

30. Zucman SC, Garchon HJ, Timsit J, Assan R, Boitard C, Saiah ID, et al: Age-Dependent HLA Genetic Heterogenity of Type 1 Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. N Eng J Med 90; 2242-2250.

31.Darcan Ş, Ersoy B, Mavi E: İnsülin'e Bağımlı Diabetes Mellitus'lu Çocuklarda Tiroid Fonksiyonları. Klinik Bilimler @ Doktor 1997; 3: 398-402.

32.Bodonsky HJ, Staines A, Stephenson C, Haigh D, Cartwright R: Evidence for an Environmental Effect in the Aetiology of IDDM in a Transmigratory Population. BMJ 1992; 304: 1020-1022.

33. Craighead JE: Current Views on the Etiology of Insulin Dependent Diabetes Mellitus. N Eng J Med 1978; 299: 1439-1444.

34. Karjalainen J, Knip M, Mustonen A, Akerblom HK. Insulin Autoantibodies at the Clinical Manifestation of Type 1 (Insulin Dependent) Diabetes a Poor Predictor of Clinical Course and Antibody Response to Exogenous Insulin. Diabetologia 1988 Mar;31 (3): 129-133.49

35. Mac Farlane AJ and Scott FW. Environmental Agents and Type 1 Diabetes. Testbook of Diabetes 1 (eds JC Pickup and G Williams) 3rd Blacwell Publishing 2003;p. 17. 1-16.

ÇALIŞMADA KULLANILAN HASTALARIN VERİLERİNİN DÖKÜMÜ

Hastalar numaralandırılmış ve ilgili veriler hastaların sütunlara yazılmıştır. Sütun başlıklarında kullanılan kısaltmalar aşağıda tanımlanmıştır:

H. N : Hastanın numarası

C : Cinsiyet

B. T : Diabet tanısının ilk konulduğu tarih

T. M : Diabet tanısının ilk konulduğu mevsim

Boy 1 : Diabet tanısının ilk konulduğu zamanki boyu (cm)

Tartı 1 : Diabet tanısının ilk konulduğu zamanki tartısı (kg)

VKİ 1 : Diabet tanısının ilk konulduğu zamanki VKİ

B. T. F : Diabet tanısının ilk konulduğu zaman bakılan tiroid fonksiyon testi

S. M. T : Son muayene tarihi

Boy 2 : Son muayenedeki boyu (cm)

Tartı 2 : Son muayenedeki tartısı (kg)

VKİ 2 : Son muayenedeki VKİ

S. T. F : Son muayenede bakılan tiroid fonksiyon testi

G. İ. Geçiş Zamanı : Glargin insüline geçiş zamanı

HbA1c : Son bir yılda bakılan dört HbA1c'nin ortalaması

M. : Mikroalbuminüri

N. : Nöropati

R. : Retinopati

A. : Artropati

H. Y. S. : Son bir yılda hastaneye yatış sayısı

H. Y. Nedeni : Hastaneye yatış nedeni

Presentation ID / Sunum No= 190

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Sol Hemisfer Kaynaklı Epileptik Nöbetler Kötü Prognostik Faktör Mü?

Dr Asuman Orhan Varoğlu, Dr Zeynep Karaoğlu
Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji A.B.D. iSTANBUL

Giriş:

Birçok çalışmada da sağ ve sol hemisferlerin bağışıklık fonksiyonunun beyin modülasyonundaki farklılıkları tanımlamıştır.
Hayvan çalışmalarında, araştırmacılar her hemikorteksin lenfosit reaktivitesini farklı şekillerde modüle ettiğini göstermiştir.

Neveu PJ, Brain Res 1991

Birçok çalışmada, sağ ve sol hemisferlerin bağışıklık fonksiyonunun beyin modülasyonundaki farklılıkları tanımlamıştır.

Gontova IA, Bull Exp Biol Med 2003

Hayvan çalışmalarında, araştırmacılar her hemikorteksin lenfosit reaktivitesini farklı şekillerde modüle ettiğini göstermiştir.

Neveu PJ, Brain Res 1991

Bazı kanser vakalarında periferik sistemde hücre aracılı bağışıklığın asimetrisi gösterilmiştir.

Yoruk O, Int J Neurosci 2009; Kramer MA,Nurs Res 1985

Bununla birlikte, epilepsi hastalarında literatürde hücre aracılı bağışıklığın merkezi asimetrisini araştıran yayınlanmış hiçbir klinik çalışma yoktur.

Amaç:

Bu çalışmanın amacı fokal epileptik odak saptanan sağ / sol hemisfer taraflı epilepsi hastalarının prognozu öngörmek için planlandı.

Method:

Bu çalışma retrospektif olarak İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Bölümü'nde yapıldı.

Çalışmaya 18- 86 yaş aralığındaki fokal epileptojenik odak saptanan klinik olarak basit parsiyel, kompleks parsiyel veya seconder jeneralize epileptik nöbetleri olan 62 hasta dahil edildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, medeni hali, eğitim durumu, mental retardasyon derecesi, el dominans özellikleri, nöbetlerin etyolojik özellikleri, travma, merkezi sinir sistemi infeksiyonu, febril konvulsiyon varlığı, anne-baba akrabalığı, nöbetlerin başlangıç yaşı, aura özellikleri ve sıklığı, uykuda nöbet varlığu, nöbet sıklığı, sistemik hastalıklar varlığı hastane kayıtları incelenerek kayıt edildi.

Hastalar ayrıca beyin MR, beyin PET ve Video-monitorizasyon EEG yapılarak fokal epileptojenik odakları belirlendi.

İstatistiksel analiz;

İstatistiksel analizler SPSS sürüm 22 yazılımı (Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelenmiştir. Tanımlayıcı analiz için istatistiksel yöntemleri (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, olasılık, minimum, maksimum) uygulandı.

Normal dağılıma sahip olmayan grup karşılaştırılmasında Kruskal – Wallis testini kullandık. Normal dağılıma sahip olmayan grup içi parametreleri karşılaştırmak için Wilcoxon işaretli sıra testi ve (Mann-Whitney Test) kullanıldı.

Parametreler arası ilişkileri değerlendirmek için Spearman'ın korelasyon analizini kullandık. Verileri ortalama ± standart sapma olarak bildirdik. P <0.05 anlamlı kabul edildi.

TABLE 1: EPİLEPSİ HASTALARININ KLİNİK VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

	N %
Yaş	(18- 86)
cinsiyet	
kadın	26 %4,3
erkek	37 %58,7
Medeni hal	
evli	30 %47,6
bekar	31 %49,2
dul	2 %3,2
Öğrenim durumu	
okumamuş	15 %23,8
İlk-orta	40 %63,5
üniversite	7 %11,1
El domansı	
sağ	54 %85,7
sol	6 %9,5
bilateral	3 %4,8
Mental retardasyon	
Hafif-orta	18 %28,6
ağır	6 %9,5
Nöbet tipi	
parsiyel	17 %27
Sekonder generalize	46 %73
Etyoloji	
travma	2 %3,2
ailede epielpsi	6 %9,5
Perinatal risk	12 %19
Febril konvülsiyon	9 %14,3
Anne-baba akrabalığı var	9 %85,7
Uykuda nöbet var	52 %82,5
Sistemik hastalık var	10 %15,9
Nöbet Taraf	
Sağ taraf	18 %28,6
Sol Taraf	45 %71,4

Sağ hemisfer kaynaklı nöbetlerin sıklığı aylık 0,89±0,83, sol hemisfer kaynaklı nöbetlerin sıklığı aylık 2,62±1,95 idi ve karşılaştırıldığında p=0,001 olarak istatiksel olarak anlamlıydı. (T-Test) MRI'da sol tarafdaki patoloji nöbet tarafı ile koreleydi p=0,001. (Mann-Whitney Test) Yine sol hemisfer kaynaklı nöbetlerde mental retardasyon çok daha fazla bulunmaktadır p=0,05 (Mann-Whitney Test) ve bu hastaların çoğu da bekar hastalardı p=0,02 (Mann-Whitney Test) ve ilk nöbet başlama başlama yaşı daha küçük olanlarda nöbet sıklığı daha fazlaydı p=0,001. (Kruskal-Wallis Test)

Tartışma;

Bağışıklık sisteminin, periferik sistem ve merkezi sinir sistemlerindeki asimetrik modülasyonu hayvan çalışmalarında bildirilmiştir.

Fu QL, Neuroscience 2003

Sol ortak karotis arter intima-media kalınlığı (CCA-IMT) sağdan büyüktür.

Denarié N, Atherosclerosis 2000

Laküner olmayan serebro-vasküler iskemik olayların sol yarıkürede sağ yarıküreden daha yaygın olduğu bildirilmiştir.

Rodríguez Hernández SA, Hypertension 2003

Bu haliyle, daha sık sol yarıküredeki inme pato-fizyolojik mekanizması, hala sol CCA-IMT'nin sağdan daha yüksek olduğu belirsizdir.

Ayrıca, sol taraflı beyin enfarktüslerinde ani ölüm riski artar.

Algra A, Stroke 2003

Önceki araştırmalar, sitokin üretiminin hemisferler arasında farklılık gösterdiğini ve sağ neokorteksin interlökin-1 ve interlökin-6 seviyelerinin hayvanların sol neokorteksinden daha yüksek olduğunu gösterdi.

Fu QL, Neuroscience 2003

Merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarında, travma, iskemi ve konvülsiyonlarda bu iki sitokin üretimi artmıştır.

Turnbull AV, Physiol Rev 1999

Sol fronto-parietal serebral neokorteksin kısmi rezeksiyonu, immünoglobulin üretimi, doğal öldürücü hücre aktivitesi, T hücresi aktivitesi, mitojen kaynaklı T hücresi yanıtları ve modüle edici faktörlerin senteziazaltılır.

Renoux G, J Neuroimmunol 1983

Natural Killer hücreler sol beyin neokorteks tarafından kontrol edildiği gösterilmiştir

Bardos P, Scand J Immunol 1981

Bu nedenle, bağışıklık fonksiyon bozukluklarının baskılanmasında sağ yarıkürenin sol yarıküreden daha önemli bir fonksiyona sahip olabileceği düşünüldü. Literatüre göre, sol hemisfer CNS bağışıklık bozukluklarına karşı daha savunmasız olabilir.

EEG çalışmalarında fokal epileptiform patolojilerin sol hemisfer üzerinde sağa oranla daha sık rastlandığı gösterilmiştir. Bu da beraberinde sol hemisferin sağa oranla daha fazla epileptojenik olduğunu akla getirmektedir.

Bizim çalışmamızda da sol hemisfer kaynaklı epilepsi hastaları sağa oranla daha fazlaydı ve bunlarda mental retardasyon varlığı ve ilk nöbet başlangıç yaşının da küçük olduğunu gösterdik.

Bizim çalışmamızda hem sol hemisfer kaynaklı hasta sayısı sağa oranla yüksek bulunmakla beraber yine sol hemisfer kaynaklı olanlarda nöbet sıklığı istatiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu da bize sol hemisferin sağ hemisfere oranla hasara çok daha duyarlı olduğunu düşündürmüştür.

Epileptik nöbetler sıklıkla Sol hemisfer kaynaklı olmakla beraber yine sol hemisfer kaynaklı nöbetlerin nöbet sıklıkları da ve klinik bulguları da sağ hemisfer kaynaklı olanlara göre çok daha kötü seyirliydi.

Sol hemisfer ile ilişkili fokal nöbetlerin medikal tedaviye dirençli olabileceğini düşünerek bu hastaların epileptik cerrahi için birer aday olabileceğini düşünmek gerekmektedir.

Presentation ID / Sunum No= 192

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Bipolar Bozukluk Tip 1 Tanılı Hastalarda Remisyon Döneminde Bilişsel Çarpıtmaların Sağlıklı Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

Soner ÇAKMAK[1], Güneş ÖZYILDIZ[2]
[1]*E-mail: drsoncak@hotmail.com; Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Bölümü, Adana/ Türkiye*
[2]*E-mail: gunes_ozyildiz@hotmail.com; Çağ Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Psikoloji Bölümü, Mersin/ Türkiye*

Özet

Giriş ve amaç: Duygudurum bozukluğu olanlarda bilişsel alıştırmalar uygulanırken bilişsel çarpıtma vakaları gözlemlenmektedir. Duyguları etkin bir şekilde düzenleme yeteneği Bipolar Bozukluk (BPB)'deki klinik seyir için önemlidir. Bilişsel çarpıtmaların BPB'ta ataklar üzerinde etkisine dair kanıtlar, BPB'de remisyon döneminde bilişsel çarpıtmaların değerlendirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle bu araştırmada, BPB tip 1 tanılı hastaların remisyon döneminde bilişsel çarpıtma düzeylerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Araştırmanın çalışma grubunu Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Psikiyatri Polikliniği, BPB Biriminde ayaktan izlenen 18 yaş üstü, remisyon döneminde 61 BPB tip 1 tanılı hasta oluşturmaktadır. Cinsiyet ve yaş açısından eşleştirilmiş ve BPB tanısı almamış 51 kişi sağlıklı kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Veri toplama araçları olarak Sosyodemografi Bilgi Formu ve Bilişsel Çarpıtmalar Ölçeği kullanılmıştır.

Bulgular: Remisyonda BPB tip 1 tanılı hastalarda bilişsel çarpıtma toplam puanları (p=0,041) ve başarı alan puanları (p=0,039) sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur. Bilişsel çarpıtma türlerinden felaketleştirme (p=0,010), aşırı genelleme (p=0,005), zorunluluk ifadeleri (p=0,014), olumluyu azımsama (p=0,002) ve kişiselleştirme (p=0,030) puanları remisyon döneminde BPB tip 1 hastalarda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Sonuç: BPB tip 1 hastaları remisyon döneminde sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek düzeyde bilişsel çarpıtmalar göstermektedir. BPB hastaların atak gelişiminde bilişsel çarpıtmaların yatkınlık oluşturabileceğine dair çalışma bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde, BPB hastalarında bilişsel çarpıtma türlerinin atak gelişimi ile ilişkisini inceleyen araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Bilişsel çarpıtmalar, bipolar bozukluk, remisyon

Comparison of Cognitive Distortions During Remission in Patients with Bipolar Disorder Type 1 with Healthy Control Group

Abstract

Introduction and purpose: Cases of cognitive distortion are observed when applying cognitive exercises in patients with mood disorders. The ability to regulate emotions effectively is important for the clinical course in Bipolar Disorder (BPD). Evidence of the effect of cognitive distortions on episodes in BPD reveals the need to evaluate cognitive distortions during remission in BPD. Therefore, in this study, it was aimed to compare the cognitive distortion levels of patients with BPD type 1 during remission with a healthy control group.

Method: The study group of the study consists of 61 patients with BPD type 1 who are over 18 years old and who are in remission, who were followed up in the Psychiatry Outpatient Clinic of Cukurova University Balcalı Hospital. Fifty-one individuals who were matched for gender and age and not diagnosed with BPD

were included in the study as a healthy control group. The Sociodemography Information Form and the Cognitive Distortions Scale were used as data collection tools.

Results: Cognitive distortion total scores (p=0.041) and achievement domain scores (p=0.039) were found to be statistically higher in patients with BPD type 1 in remission compared to the healthy control group. Among the types of cognitive distortions, catastrophizing (p=0.010), overgeneralization (p=0.005), expressions of necessity (p=0.014), underestimation of positive (p=0.002), and personalization (p=0.030) scores were found to be significantly higher in BPD type 1 patients in the remission period compared to the control group.

Conclusion: BPD type 1 patients show higher levels of cognitive distortions during remission compared to the healthy control group. When evaluated together with the study findings that cognitive distortions may predispose to the development of episodes of BPD patients, there is a need for studies examining the relationship between cognitive distortions and relapse development in BPD patients.

Keywords: Cognitive distortions, bipolar disorder, remission

Giriş ve amaç:

Duygusal bozukluğu olan kişilere bilişsel alıştırmalar uygulanırken sık sık bilişsel çarpıtma vakaları gözlemlenmiştir (Bowie, Gupta, ve Holshausen, 2013). Bilişsel zorluklarla ilgili ortaya çıkan tutumları ele almak için BDT (Bilişsel Davranışçı Terapi) ilkelerini dahil etmek, tıpkı şizofreni için yapılan beceri eğitiminde olduğu gibi, Bipolar Bozukluk (BPB) içinde daha fazla beceri transferine yardımcı olabilir. BPB için BDT'nin amaçları, hastalığın bilişsel çarpıtmalarını değiştirmeyi, nüksleri, semptomların seyrini ve şiddetini kontrol etmeyi amaçlamaktadır (Beck, 1976; Miklowitz ve Scott, 2009; Colom ve Pascual, 2004; Scott, Garland, ve Moorhead, 2001). Son on yılda bu tedavinin odağının çoğu dikkat eksikliği bozuklukları, beyin hasarı ve şizofreni spektrum bozuklukları üzerine odaklanmış olsa da, ortaya çıkan kanıtlar, bilişsel iyileştirmenin duygudurum bozuklukları için etkili bir müdahale olduğunu ve bu tedavi etkilerinin bilişsel performansta iyileşmelere yol açtığını göstermektedir (Bowie ve diğerleri, 2013). Artmış kişisel başarısızlık algısı bilişsel çarpıtmasının, depresif nüksler için bir risk faktörü oluşturduğu bilinmektedir (Beck, 1963; Leppanen, 2006). Green vd. (2011)'nin, felaketleştirme ve kendini suçlama bilişsel çarpıtmalarının BPB'ta ataklar üzerinde etkisi olabileceğine dair çalışma bulguları BPB'de remisyon döneminde bilişsel çarpıtmaların klinik seyir açısından değerlendirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Çok sayıda kesitsel çalışma ve mevcut uzunlamasına araştırmalardan elde edilen kanıtlar BPB'de remisyonda da bilişsel eksikliklerin olduğunu göstermektedir. Bilişsel eksikliklerin genellikle BPB'de sabit kaldığı sonucuna da varılmıştır (Szmulewicz, Samame, Martino, ve Strejilevich, 2015).

Hem olumlu hem de olumsuz duyguları etkin bir şekilde düzenleme yeteneği BPB'deki klinik seyir için önemli görünmektedir. Bilişsel-davranışçı bakış açısı ile bu olumlu ve olumsuz duyguları düzenleyen uygunsuz stratejilerin bilişsel çarpıtmalar ile kendini gösterdiği düşünülebilir. Bilişin ya da duygunun, bipolar belirtilere dönüşen nihai basamak için merkezi başlangıç noktaları olduğu varsayıldığı takdirde, bilişin BPB'de gözlenen tüm duygu sorunlarının tamamını açıklayıp açıklayamayacağı hakkında daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır. Bugüne kadar, araştırmacılar özellikle duygu düzenlemeye odaklanmıştır, ancak bilişsel bakış açısında duyguyu ortaya çıkaran alttaki düşüncenin (bilişsel çarpıtmaların) hastalıkla ilişkisine değinmemişlerdir. Bilişin ve/veya bilişsel çarpıtmaların bu hastalıkta duygusallığı tetikleyebileceği düşüncesi, tedavinin bilişsel çarpıtmaların giderilmesine odaklanabileceğini göstermektedir. Bilişsel bakış açısı, BPB'de duygu denetiminde ve hastalık seyrinde bilişsel çarpıtmaların etkinliğinin göz önünde bulundurulması ve etkinliğinin araştırılması konusunda bir bakış açısı sunmaktadır. Bu nedenle sağlıklı popülasyonlar ile BPB'de bilişsel çarpıtma türleri arasındaki farklılıkların incelenmesi bu bakış açısına katkı sunacaktır.

Yöntem:

Bu araştırmada olgu-kontrol araştırma modeli kullanılmıştır. Araştırmada çalışma grubunu Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Psikiyatri Polikliniği, Bipolar Biriminde ayaktan izlenen 18 yaş üstü, remisyon döneminde BPB tip 1tanılı hastalar (n=61) oluşturmaktadır. Kontrol grubu cinsiyet ve yaş açışından eşleştirilmiş olan, daha önce BPB veya duygudurum bozukluğu tanısı almamış olan sağlıklı bireylerden (n=51) oluşmaktadır. Katılımcı hastaların testleri ve değerlendirmeleri remisyonda oldukları dönemde ve 1 Haziran 2019 - 30 Temmuz 2019 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi

Psikiyatri Polikliniğinde yapılmıştır. Katılımcıların sözlü ve yazılı onamları alınmıştır. Çalışma popülasyonunda, başlangıçta manik atakların ve depresyonun ciddiyetini ölçmek ve hastaları remisyon ve remisyon dışı olarak sınıflandırmak için uzman psikiyatrist tarafından Young Mania Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) ve Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) kullanılmıştır. HAM-D skoru 7 ve altı olanlar ve YMDÖ 12 veya daha az olanlar ötimik ve remisyonda kabul edilmiştir. Mental retardasyonu, organik mental sorunu, demansı (Mini mental test puanı 24'ün altı olanlar), kişilik bozukluğu, madde bağımlılığı olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma kriterlerini karşılayan ve yazılı ve sözlü onam veren katılımcılara araştırmacı tarafından hazırlanan Sosyodemografi Veri Formu ve Bilişsel Çarpıtmalar Ölçeği uygulanmıştır. Bu çalışmada, uluslararası alanda kabul edilen ve 2013 yılında revize edilen 1964 Helsinki Deklerasyonu hükümlerine uyulmuş ve çalışmanın etik kurul onayı Çukurova Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

Elde edilen veriler, dijital ortama aktarıldıktan sonra SPSS 21.0 İstatistik Paket Programı ile analiz edilmiştir. Verilerin analizi, betimleyici istatistik analizi, bağımsız gruplar için t-testi, diğer örneklemler için tek faktörlü varyans analizi (ANOVA) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sonuçların yorumlanmasında $p<0,05$ anlamlılık değeri esas alınmıştır.

Sosyodemografi Veri Formu: Cinsiyet, yaş, eğitim durumu ve medeni hal gibi değişkenlere ilişkin bilgi toplamak amacıyla sorulan soruları kapsamaktadır.

Bilişsel Çarpıtmalar Ölçeği (Düşünme Türleri Ölçeği): Araştırmacıların ve klinisyenlerin 10 önemli bilişsel hatayı değerlendirebilmeleri amacıyla Covin, Dozois, Ogniewicz, ve Seeds (2011) tarafından geliştirilmiştir. Katılımcılar tarafından rahatlıkla anlaşılacak şekilde 10 bilişsel hatayı tanımlayan küçük hikâyelerden oluşturulmuştur. Ölçek toplam 10 maddeden oluşmakta ve her bir madde bilişsel çarpıtmaları kişiler arası (sosyal) ve başarı alanlarında ayrı ayrı değerlendirmek üzere yapılandırılmıştır. Yedili likert tipinde hazırlanmış ölçeğin cevap seçenekleri, 1 "Asla" ve 7 "Her zaman" arasında değişmektedir. Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması Ardanıç tarafından yapılmıştır (Ardanıç, 2017). Ölçeği oluşturan 20 maddenin (alt boyutları ile) iç tutarlılık analizleri gerçekleştirilmiştir. Yapılan analiz sonucunda ölçeğin Cronbach alpha iç tutarlılık katsayısının 0.88 olduğu belirlenmiştir. Ölçeğin test tekrar test katsayısı 0.92 olarak hesaplanmıştır.

Bulgular:

Çalışma grubu katılımcılarının yaş ortalaması 42,70±13,41, kontrol grubunun ise 38,12±11,14 olarak belirlenmiştir. Hasta grubunun %65,6'sını kadınlar (n = 40), %34,4'ünü erkekler (n = 21) oluşturmuştur. Kontrol grubunun ise %60,8'ini kadınlar (n = 31) ve %39,2'sini erkekler (n = 20) oluşturmuştur. Hasta grubunun %54,1'i bekar (n = 33), %45,9'u evli (n = 28), kontrol grubu, %60,8'i bekar (n = 31), %39,2'si evli (n = 20) bireylerden oluşmaktadır. BPB tip 1 grubunun %47,5'i üniversite, %32,8'i lise, %19,7'si ilköğretim mezunudur. Kontrol grubunun ise %52,9'u üniversite, %31,4'ü lise, %15,7'si ilköğretim mezunudur. Sosyodemografik değişkenlerin dağılımında gruplar arası farklılık belirlenmemiştir (Tablo 1).

Tablo 1: Olgu ve Kontrol Grubunda Sosyodemografik Değişkenlerin Dağılımı

	BPB tip 1 (n=61)		**KONTROL (n=51)**		**Toplam (n=112)**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Yaş						
20-30	11	18	15	29,4	26	23,2
31-50	33	54,1	27	52,9	60	53,6
51≤	17	27,9	9	17,6	26	23,2
Cinsiyet						
Kadın	40	65,6	31	60,8	71	63,4
Erkek	21	34,4	20	39,2	41	36,6
Medeni durum						
Evli	28	45,9	20	39,2	48	42,9
Bekar	33	54,1	31	60,8	64	57,1
Eğitim durumu						
İlköğretim	12	19,7	8	15,7	20	17,9
Lise	20	32,8	16	31,4	36	32,1
Üniversite	29	47,5	27	52,9	56	50

n: katılımcı sayısı, BPB: Bipolar Bozukluk

Kontrol grubu ve BPB tip 1 hasta grubunun bilişsel çarpıtma puanları başarı, sosyal alan ve ortalama toplam puanlar üzerinden değerlendirilmiştir. Toplam başarı alanı puan ortalaması remisyonda bipolar tip 1 hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [t(110) = -2,091; p = 0,039]. Sosyal alan puanları açısında her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır [t(110) = -1,624 ; p = 0,107]. Bilişsel çarpıtma genel toplam puan ortalamaları ise remisyonda bipolar tip 1 hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [t(110) = -2,069; p = 0,041] (Tablo 2).

Tablo 2: Bilişsel Çarpıtma Ölçeği Toplam, Başarı Alanı ve Sosyal Alan Puanlarının Çalışma ve Kontrol Gruplarına Göre Dağılımı

	BPB tip1 (n=61) Ort±Ss	**Kontrol** (n=51) Ort±Ss	t	p	Fark
BÇÖ Toplam Puan Ortalaması	31,664±11,997	27,451±8,976	-2,069	0,041*	BPB > K
BÇÖ Başarı Alanı Puan Ortalaması	3,054±1,276	2,600±0,963	-2,091	0,039*	BPB > K
BÇÖ Sosyal Alan Puan Ortalaması	3,259±1,194	2,918±0,994	-1,624	0,107	-

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001, BPB: Bipolar Bozukluk, n: Katılımcı sayısı, Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, BÇÖ: Bilişsel çarpıtma ölçeği

Bilişsel çarpıtma türleri ortalam puanlarının grup farklılıklarına bakıldığında zihin okuma bilişsel çarpıtmasının kontrol grubunda hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu belirlenmiştir [t(110) = 2,110; p = 0,037]. Felaketleştirme [t(110)= -2,634; p = 0,010], aşırı genelleme [t(110) = -2,838; p = 0,005], zorunluluk ifadeleri [t(110) = -2,503; p = 0,014], olumluyu azımsama [t(110) = -3,120; p = 0,002] ve kişiselleştirme [t(110) = -2,199; p = 0,030] bilişsel çarpıtma türlerinin ortalama puanlarının ise remisyonda bipolar tip 1 hastalarda, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir. İki uçlu düşünme, duygudan sonuca ulaşma, etiketleme, zihinsel filitreleme bilişsel çarpıtma ortalama puanlarında gruplar arasında anlamlı farklılık belirlenmemiştir (Tablo 3).

Sosyal alan bilişsel çarpıtma puanları açısından zihin okuma bilişsel çarpıtmasının kontrol grubunda hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu belirlenmiştir [t(110) = 2,291; p = 0,024]. Sosyal alanda aşırı genelleme [t(110) = -3,012; p = 0,003], zorunluluk ifadeleri [t(110) =-2,772; p = 0,007], olumluyu azımsama [t(110) = -2,094; p = 0,039], kişiselleştirme [t(110) = -2,094; p = 0,039] bilişsel çarpıtma puanları remisyonda bipolar tip 1 hastalarda, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir. Sosyal alanda felaketleştirme, duygudan sonuca ulaşma, iki uçlu düşünme, etiketleme, zihinsel filitreleme bilişsel çarpıtma puanlarında gruplar arasında anlamlı farklılık belirlenmemiştir (Tablo 3).

Başarı alanı puanları açısından felaketleştirme [t(110) = -3,594; p<0,001], duygudan sonuca ulaşma [t(110) = -2,256; p = 0,026], olumluyu azımsama [t(110) = -3,510; p = 0,001] bilişsel çarpıtmalarının remisyonda bipolar tip 1 hastalarda, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir. zihin okuma, iki uçlu düşünme, etiketleme, zihinsel filitreleme, aşırı genelleme, zorunluluk ifadeleri, kişiselleştirme başarı alanı bilişsel çarpıtma puanları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (Tablo 3).

Tablo 3: Bilişsel Çarpıtma Türü Puanlarının Olgu ve Kontrol Grupları Arasında Dağılımı

	BPB tip 1	**Kontrol**	***t***	**p**	**Fark**
	(n=61)	(n=51)			
	Ort±Ss	Ort±Ss			
Zihin okuma					
Başarı alanı puanı	3,164±1,762	3,647±1,764	1,444	0,152	-
Sosyal alan puanı	3,410±1,838	4,176±1,670	2,291	0,024*	K > BPB
Ortalama puan	3,287±1,634	3,912±1,469	2,11	0,037*	K > BPB
Felaketleştirme					
Başarı alanı puanı	3,688±1,884	2,529±1,447	-3,594	<0,001***	BPB > K
Sosyal alan puanı	3,180±1,727	2,882±1,751	-0,904	0,368	-
Ortalama puan	3,434±1,556	2,706±1,331	-2,634	0,01**	BPB > K
İki uçlu düşünme					
Başarı alanı puanı	3,082±1,909	2,823±1,693	-0,751	0,454	-
Sosyal alan puanı	3,632±1,881	3,196±1,908	-1,188	0,237	-
Ortalama puan	3,352±1,487	3,010±1,511	-1,205	0,231	-
Duygudan sonuca ulaşma					
Başarı alanı puanı	2,918±1,792	2,176±1,658	-2,256	0,026*	BPB > K
Sosyal alan puanı	3,262±2,032	3,000±1,637	-0,742	0,46	-
Ortalama puan	3,090±1,694	2,588±1,438	-1,671	0,098	-
Etiketleme					
Başarı alanı puanı	2,590±1,802	2,451±1,501	-0,439	0,662	-

Sosyal alan puanı	2,803±1,787	2,922±1,787	0,349	0,728	-
Ortalama puan	2,697±1,689	2,686±1,403	-0,035	0,972	-
Zihinsel filitreleme					
Başarı alanı puanı	2,788±1,900	3,429±1,620	-1,403	0,166	-
Sosyal alan puanı	2,758±1,854	3,679±1,906	-1,908	0,061	-
Ortalama puan	2,773±1,781	3,554±1,583	-1,794	0,078	-
Aşırı genelleme					
Başarı alanı puanı	2,836±1,881	2,294±1,301	-1,738	0,085	-
Sosyal alan puanı	3,869±1,875	2,863±1,613	-3,012	0,003**	BPB > K
Ortalama puan	3,352±1,603	2,578±1,210	-2,838	0,005**	BPB > K
Zorunluluk ifadeleri					
Başarı alanı puanı	3,443±1,971	2,961±1,673	-1,379	0,171	-
Sosyal alan puanı	3,000±1,826	2,137±1,386	-2,772	0,007**	BPB > K
Ortalama puan	3,221±1,529	2,549±1,266	-2,503	0,014*	BPB > K
Olumluyu azımsama					
Başarı alanı puanı	2,754±1,629	1,823±1,053	-3,51	0,001***	BPB > K
Sosyal alan puanı	3,295±1,847	2,627±1,455	-2,094	0,039*	BPB > K
Ortalama puan	3,025±1,564	2,225±1,036	-3,12	0,002**	BPB > K
Kişiselleştirme					
Başarı alanı puanı	3,082±1,846	2,529±1,541	-1,699	0,092	-
Sosyal alan puanı	3,066±1,914	2,392±1,387	-2,094	0,039*	BPB > K
Ortalama puan	3,074±1,609	2,461±1,280	-2,199	0,03*	BPB > K

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001, BPB: Bipolar Bozukluk, K:Kontrol grubu

Tartışma

Bu araştırmanın temel amacı remisyonda BPB tip 1 tanısı alan hasta grubu ile, BPB tanısı olmayan sağlıklı kontrol grubunda bilişsel çarpıtma düzeyleri arasında anlamlı farklılık olup olmadığını araştırmaktır. Bu amaç doğrultusunda elde edilen bulgular değerlendirildiğinde; bilişsel çarpıtma düzeyleri remisyonda BPB tip 1 hastalarında, sağlıklı kontrol grubuna göre, toplam puan ve başarı alanı ortalama puanları açısından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Duygudurum bozukluğu olan kişilerde bilişsel alıştırmalar bilişsel çarpıtmaların sık gözlendiğine dair araştırma bulgularının olması (Bowie vd., 2013) ve klinik ve epidemiyolojik çalışmaların, farmakoterapiye rağmen, BPB'li hastaların ötimik evrede bile sıklıkla rezidüel ruh hali belirtileri yaşamaya devam ettiğine dair kanıtlar sunması (Akiskal vd., 2000) bu bulgularımızı desteklemektedir. BPB hastalarında remisyon döneminde de duygusal rezidüel belirtilerin olabileceğini ve bu duygusal belirtilere aracılık eden bilişsel çarpıtmaların, BPB'de yaşam kalitesini ve hastalığın seyrini etkileyebileceği düşünülmüştür. Bilişsel-davranışçı bakış açısı ile BPB'de remisyon döneminde var olan olumlu ve olumsuz duyguları düzenleyen uygunsuz stratejilerin bilişsel çarpıtmalar ile kendini gösterebileceği düşünülmüştür. Çalışma sonucunda elde edilen toplam puan açısından bilişsel çarpıtma düzeylerinin remisyonda BPB tip 1 hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olması bu çıkarımları desteklemiştir.

Bilişsel çarpıtmalar ölçeğinin 10 alt bilişsel çarpıtma türünün ortalama puanlarının karşılaştırmasında ise "felaketleştirme", "aşırı genelleme", "kişiselleştirme", "zorunluluk ifadeleri" ve "olumluyu azımsama" bilişsel çarpıtma türlerinde sağlıklı kontrol grubuna göre remisyonda BPB tip 1 hastalarında anlamlı olarak

yüksek değerler bulunmuştur. Sadece "zihin okuma" bilişsel çarpıtma türünde sağlıklı kontrol grubunda remisyonda BPB tip 1 hastalarına göre yüksek anlamlılık belirlenmiştir. "İki uçlu düşünme", "duygudan sonuca ulaşma", "etiketleme" alt bilişsel çarpıtma türlerinde her iki grup arasında ortalama puanlar açısından anlamlı farklılık belirlenmemiştir.

Felaketleştirmenin başarı alanı ve ortalama puanı remisyonda bipolar tip 1 tanısı almış hasta grubu, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmuştur. Bu bulgu Green vd. (2011) tarafından yapılan çalışmada elde edilen felaketleştirme ve kendini suçlama eğiliminin BPB'de sık görüldüğüne dair bulgular ile örtüşmektedir. Felaketleştirme; diğer muhtemel sonuçları hesaba katmadan geleceği hep olumsuz olarak görmektir. Bu anlamda BPB tip 1 tanısı almış remisyon döneminde felaketleştirme bilişsel çarpıtmasının anlamlı olarak yüksek bulunması özellikle depresif atak eğilimine katkıda bulunuyor olabilir. Bu konuda depresif atak sıklığı ile felaketleştirme bilişsel çarpıtma ilişkisinin incelendiği araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda aşırı genellemenin, zorunluluk ifadelerinin ve kişiselleştirmenin sosyal alanının ve ortalama puanlarının remisyonda BPB tip 1 tanısı almış olan hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmiştir. Aşırı genelleme ve zorunluluk ifadeleri bilişsel çarpıtma alt boyutularının anksiyete tanısı alan hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha fazla kullanıldığı bulgusuna dair çalışmalar bulunmakla birlikte (Suadiye ve Aydın, 2009; Çelik, 2019), bu konuda remisyonda BPB tip 1 tanısı almış hastalar ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Olumluyu azımsama başarı alan, sosyal alan ve ortalama puanları remisyonda BPB tip 1 bozukluk tanısı almış olan hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bilişsel çarpıtmaların alt boyutları olan aşırı genelleme, kişiselleştirme, zorunluluk ifadeleri ve olumluyu azımsamanın sosyal alan puanlarında remisyonda BPB tip 1 hastalarında daha yüksek bulunması, bu kişilerin sosyal alandaki kaygı bozuklukları ile ilişkilendirilebilir.

Duygudan sonuca ulaşma bilişsel çarpıtma türü ortalama ve başarı alan puanları remisyonda BPB tip 1 tanısı almış olan hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre farklılık göstermemiştir. Sadece başarı alan puanında remisyonda BPB tip 1 hastalarında anlamlı yükseklik belirlenmiştir. Literatür incelendiğinde, bu duruma benzer olarak, yapılan çalışmalarda anksiyete, depresyon, olumsuz benlik, somatizasyon ve hostilite belirtileri yüksek olan kişilerin, sağlıklı kontrol grubuna göre duygudan sonuca ulaşma konusunda daha çok çarpıtma yaptığı belirtilmektedir (Çelik, 2019). Duygudan sonuca ulaşma; durumun tam tersine kanıtlar olmasına rağmen, kişinin bunları yok sayarak, sadece öyle hissettiği için bir şeyin doğru olduğuna inanması olarak tanımlanmaktadır. Bu çarpıtmanın duygu düzenleme stratejilerinin yetersizliği ile ilgili kanıtlar sunulan BPB için yüksek anlamlılıkta bulunması beklenmiştir. Ancak sadece başarı alanında anlamlı yüksek bulunması, sosyal alanda farklılık belirlenmemesi, örneklemin küçüklüğü ile ilişkili olabilir.

Çalışma bulgularından elde edilen sonuçlardan biri de, Bilişsel Çarpıtmalar Ölçeği alt boyutlarından olan zihin okumanın sosyal alan ortalama puanında,remisyonda BPB tip 1 hastalarına göre sağlıklı kontrol grubunda daha yüksek bulunmuş olmasıdır. Sağlıklı kontrol grubunun remisyonda bipolar hastalarına göre daha çok zihin okuma bilişsel çarpıtmasını yaptığı sonucuna ulaşılmıştır. Literatür incelendiğinde, otonomik kişilik özelliği bulunan kişilerin daha çok zihin okuma yaptıkları bulgulanmıştır (Beck, 2001). Bunun neticesinde,bireyler başarı odaklı olmalarından dolayı sosyal alanlarını kontrol etmeye çalışırken zihin okumaya daha sık başvurdukları düşünülmektedir. Ayrıca, Bora vd. (2005)'nin yaptıkları çalışmada sağlıklı kontrol grubunun, ötimik Bipolar Affektif Bozukluğu bulunan kişilerle karşılaştırılmış ve sağlıklı kontrol grubunun daha yüksek zihin okuma yaptığını saptamışlardır. Bilişsel çarpıtma alt boyutu olan zihin okuma; aslını bilmeden, araştırmadan karşısındaki kişinin ne düşündüğünü bildiğine inanmak şeklinde tanımlanmaktadır. Zihin okumanın, kaygının en güçlü belirleyicisi olduğu belirtilmektedir (Schwartz ve Maric, 2015). BPB'de otonomi kaybının remisyonda ve atak sırasında normal bireylere göre daha yüksek olması zihin okuma bilişsel çarpıtmasını daha az kullanıyor olabileceklerini düşündürmüştür.

Sonuç

Bu araştırma, remisyonda BPB tip 1 tanısı almış hastalarda bilişsel çarpıtma düzeylerinin değerlendirildiği literatürdeki sınırlı çalışmalardan biridir. Ana hipotez olan remisyonda BPB tip 1 hastalarda bilişsel çarpıtmaların, sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olacağı düşüncesi, yapılan çalışma ve analizler sonucunda doğrulanmıştır. Remisyonda BPB tip 1 hastalarında daha yüksek olduğu görülen Bilişsel

Çarpıtma Ölçeği toplam puan ortalamalarının, bu hastalarda hastalık seyrinde bilişsel çarpıtmaların etkili olabileceğini düşündürmüştür. Bilişsel çarpıtmaları değiştirmeyi, bu şekilde nüksleri ve semptom şiddetini azaltmayı amaçalayan bilişsel davranışçı terapi müdahalelerinin özellikle "felaketleştirme", "aşırı genelleme", "kişiselleştirme", "zorunluluk ifadeleri" ve "olumluyu azımsama" bilişsel çarpıtma türleri üzerindeki etkilerinin, hastalık seyrinde yaratacağı değişiklikleri ortaya çıkaracak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

Ardanıç, P. (2017). Bilişsel Çarpıtmalar Ölçeği'nin Türkçe'ye uyarlanması geçerlik ve güvenirlik çalışması. *Yüksek Lisans Tezi*. İstanbul Arel Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü. İstanbul.

Akiskal, H. S., Bourgeois, M. L., Angst, J., Post, R., Moller, H., ve Hirschfeld, R. (2000). Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord*, 59(suppl 1), 5-30.

Beck, A. T. (1963). Thinking and depression. I. Idiosyncratic content and cognitive distortions. *Arch Gen Psychiatry*, 9(4), 324-333.

Beck, A. T. (1976). *Cognitive therapy and the emotional disorders.* New York: International Universities Press.

Beck, J. S. (2001). *Bilişsel terapi: Temel ilkeler ve ötesi.* (F. B. N. Hisli Şahin, Çev.) Ankara: Türk Psikologlar Derneği Yayınları.

Bora, E., Vahip, S., Gönül, A.S., Akdeniz, F., Alkan, M., Öğüt, M., ve Eryavuz, A. (2015). Evidence for theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 112(2), 110-6.

Bowie, C. R., Gupta, M., ve Holshausen, K. (2013). Cognitive remediation therapy for mood disorders: rationale, early evidence, and future directions. *Can J Psychiatry, 58*, 319-325.

Colom F., ve Pascual, E. V. (2004). *Manual de Psicoeducación para el trastorno bipolar.* Barcelona: Ars Medica.

Covin, R., Dozois, D. J. A., Ogniewicz, A., ve Seeds, P. M. (2011). Measuring cognitive errors: Initial development of the cognitive distortions scale (CDS). *Int J Cogn Ther*, 4(3): 297-322.

Çelik, N. (2019). Kadın tutuklu hükümlülerin travma düzeyleri ve bilişsel çarpıtma şekillerinin toplum örneklemi ile karşılaştırılması. *Yüksek Lisans Tezi*. Işık Üniversitesi. İstanbul.

Green, M. J., Lino, B. J., Hwang, E-J., Sparks, A., James, C., ve Mitchell. P. B. (2011). Cognitive emotion regulation in bipolar disorder and unaffected biological relatives. *Acta Psychiatr Scand*, 124(4), 307-316.

Leppanen, J. M. (2006). Emotional information processing in mood disorders: a review of behavioral and neuroimaging findings. *Curr Opin Psychiatry*, 19(1), 34-39.

Miklowitz, D. J., ve Scott, J. (2009). Psychosocial treatments for bipolar disorder: cost-effectiveness, mediating mechanisms, and future directions. *Bipolar Disord*, 11, 110-22.

Schwartz, J. S., ve Maric, M. (2015). Negative cognitive errors in youth: Specificity to anxious and depressive symptoms and age differences. *Behav Cogn Psychother*, 43(5), 526-537.

Scott, J., Garland, A., ve Moorhead, S. (2001). A pilot study of cognitive therapy in bipolar disorders. *Psychol Med, 31*(3), 459-67.

Suadiye, Y., ve Aydın, A. (2009). Anksiyete bozukluğu olan ergenlerde bilişsel hatalar. *J Clin Psy*, 12(4), 172-179.

Szmulewicz A. G., Samame, C., Martino, D. J., ve Strejilevich, S. A. (2015). An updated review on the neuropsychological profile of subjects with bipolar disorder. *Arch Clin Psychiatry*, 42(5), 139-146.

Presentation ID / Sunum No= 196

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Koroner Arter By-pass Cerrahisi Sonrasında Görülen Deliryum Tablosu

Dr. Nazan Dolapoğlu[1] , Dr. Ahmet Dolapoğlu[2]
[1]Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi. Psikiyatri Kliniği
[2]Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi AD

AMAÇ: Cerrahi sonrası görülen deliryum tablosunun, morbidite ve mortalite oranlarını arttırdığı bilinmektedir. Kalp cerrahisi sonrası deliryum görülme sıklığı , önceki çalışmalarda % 19.8 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada koroner arter by-pass cerrahisi sonrası görülen deliryum insidansı ve risk faktörlerini araştırdık.

METOD: Çalışmaya koroner arter hastalığı nedeniyle elektif şartlarda koroner arter by-pass greft cerrahisi uygulanan 107 erişkin hasta dahil edildi. Tüm hasta dosyaları geriye dönük olarak gözden geçirildi. Preoperatif psikiyatrik hastalığı ve postoperatif dönemde exitus olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Postoperatif dönemde deliryum gelişimi, hastaların klinik özellikleri, cerrahi detaylar ve postoperatif sonuçlar kaydedildi.

BULGULAR: Çalışmaya katılan 107 hastanın 85 i erkek ve ortalama yaşı 63,1 ± 9,97 yıldı (Tablo). 9 hastada (% 8,4 insidans) postoperatif dönemde deliryum görüldü. Hastalar postoperatif deliryum gelişme durumuna göre iki gruba ayrıldı. Komorbid faktörler (DM, HT, sigara içme, KOAH vb), deliryum olan ve olmayan gruplarda benzerdi. Laboratuvar bulguları ve ameliyat detaylarına bakıldığında, her iki grupta da ameliyat öncesi kreatinin, BUN (blood urea nitrogen), CPB (cardio-pulmoner by-pass) süresi ve by-pass damar sayısı açısından anlamlı fark yoktu. Deliryumlu hastalar diğer gruba göre anlamlı olarak daha yaşlıydı ($p = 0.0001$). Deliryum gelişen hastalarda yoğun bakım ünitesinde kalış süreleri daha uzundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0.331$). Deliryum gelişen tüm hastalar haloperidol (iv veya oral) ile tedavi edilmişti.

SONUÇ: Bu çalışmaya göre koroner arter by-pass cerrahisi sonrası postoperatif deliryumun ileri yaş hastalarda daha sık görüldüğü tespit edilmiştir.

Post-operative Delirium After Cornonary By-pass Surgery

OBJECTIVE: Postoperative delirium is associated with many adverse outcomes, including increased mortality and complications. The overall incidence of delirium after cardiac surgery was 19.8% which among previous studies. In this study we present the incidence of postoperative delirium and the risk factors after on-pump coronary artery bypass graft surgery.

METHODS: An hundred seven adult patients with coronary artery disease underwent elective coronary artery bypass graft surgery with using cardiopulmonary bypass were included into the study. All patients charts were reviewed retrospectively. Patients with preoperative psychiatric illness and postoperative death were excluded from the study. Patients with postoperative delirium, patient's clinical characteristics, surgical details and postoperative outcomes were recorded.

RESULTS: A total of 107 patients including 85 men, with a mean age of 63.1±9.97 years, were enrolled (table). Nine patients (the incidence of 8,4 %) had delirium in postoperative period. Patients were divided into two group according to postoperative delirium station. Comorbid factors (DM, HT, Smoking, KOAH

ext) were similar in patients with and without delirim. In laboratory findings and operative details, there was no significant difference in pre operative creatinine, BUN, CPB time and by-pass vessel number in both group. Patients with delirium were significantly older than other group (p = 0.0001). Patients with delirium had longer intensive care unit but no statistical significant (p =0.331). All patient were treated with haloperidol (iv or oral).

CONCLUSIONS: In this study, older age was associated with postoperative delirium after on-pump coronary artery graft bypass surgery.

Table (Tablo)

	Delirium (-)		Delirium (+)		p-value
	Median or n	IR or %	IR or n	IR or %	
Age (yaş)	64	13	74	4.5	**0.0001**
Gender (Female) (cinsiyet/kız)	19	19	2	22	0.837
DM (diyabet)	30	31	1	11	0.217
HT (tansiyon)	29	30	1	11	0.237
Comorbidity	9	9	0	0	0.342
Smoking (sigara)	49	50	4	44	0.749
Heigh (boy)	170	10	160	15	**0.031**
Weight (kilo)	80	18	70	19.5	0.221
BMI (vücut kitle indexi)	27.68	5.96	27.34	7.12	0.629
Creatinine	0.8	0.3	0.8	0.46	0.425
BUN (üre)	36	10.5	41	22	0.511
By-pass vessel number	3	1	3	0.5	0.083
CPB time (min) (dakika)	85.5	31	86	28.5	0.766
ICU stay (day) (gün)	2	1	3	7	0.331
Postop Arrhytmia (aritmi)	30	31	3	33	0.865

IR:interquartile range

Presentation ID / Sunum No= 203

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Maternal Kızamık Antikorlarinin Kaybolma Yaşı

Dr. Hüsniye Yücel[1], Doç. Dr. Gülay Korukluoğlu[2], Prof. Gülnar Uysal[3], Prof. Sevim Ünal Kızılateş[4], Doç. Dr. Sadi Vidinlisan[5]

[1]Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı, S.B Ankara Dışkapı Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Ankara

[2]Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Refik Saydam Yerleşkesi, Viroloji Referans ve Araştırma Laboratuvarı, Ankara

[3]Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı (Emekli), S.B Ankara Dışkapı Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Ankara

[4]Neonatoloji Uzmanı, S.B Ankara Dışkapı Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Ankara

[5]Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı (Emekli), S.B Ankara Dışkapı Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Ankara

Özet

Amaç: Kızamık çok bulaşıcı, mortalitesi yüksek ve aşı ile korunulabilir bir hastalıktır. Aşı etkinliği için anneden geçen antikor düzeyleri önemlidir. Bu çalışmada ülkemizde kızamık aşılama zamanı ile ilgili çalışmalara katkıda bulunmak amacı ile hastalığa karşı doğal yolla ve aşı yolu ile immünite kazanan anne bebeklerinde maternal antikorların kaybolma zamanını araştırmayı amaçladık.

Yöntemler: Hastanemiz yenidoğan polikliniğine 01 Haziran 2003- 31 Temmuz 2003 tarihleri arasında getirilen yenidoğan bebekler arasından rastgele seçilmiş 150'si bu çalışmaya alındı. Anneden geçen antikor düzeylerini saptamak için anne ve bebekten ilk 15 günde, daha sonra 6. ve 9. aylarda sadece bebeklerden venöz kan örnekleri alındı. Kızamık antikor titre tayini için nötralizasyon yöntemi kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 150 anne ve bebekleri, annelerin yaş ve aşılanma durumlarına göre 4 gruba ayrıldı. Gruplar arasında bebeklerin cinsiyet dağılımı, ailelerin gelir durumu ve annelerin eğitim durumu açısından istatiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). 150 anne ve bunların bebeklerinden ilk ayda alınan kan örneklerinden 146'sında (%97,3), 6. ayda kontrole getirilen 131 bebeğin 122'sinde (%93,1), 9. ayda kontrole getirilen 118 bebeğin 5'inde (%4,2) kızamık antikor titresi pozitif bulundu. 1, 6 ve 9. aylarda bebeklerde gruplara göre kızamık antikor pozitifliği açısından istatiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda, kızamık koruyucu antikor düzeylerinin kaybolma zamanı açısından aşılı anne bebekleri ile hastalığı geçirerek immünite kazanan anne bebekleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. 9. ayda tüm bebeklerin %95,8'inde maternal antikorların kaybolduğu ve kızamığa karşı korumasız hale geldikleri görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Kızamık; kızamık aşısı; maternal kızamık antikoru

Decay Time of Maternal Measles Antibodies

Summary

Objective: Measles is a highly contagious disease that has a high mortality and can be protected by vaccination. Transplacental antibody levels are important for vaccine efficacy. In this study, as a contribution

to the studies on measles vaccination time in our country, we aimed to investigate the decay timing of maternal antibodies in infants who have been immunized naturally and by vaccination against the disease.

Methods: 150 randomly selected newborn babies among those admitted to our hospital's neonatal outpatient clinic between 01 June 2003 and 31 July 2003 were included in this study. Venous blood samples were taken from the mother and baby in the first 15 days, and then from only the infants at the 6th and 9th months to determine the transplacental antibody levels. Neutralization method was used to determine the measles' antibody titers.

Results: 150 mothers and their babies included in the study were divided into 4 groups according to the ages and vaccination statuses of the mothers. There was no statistically significant difference between the groups in terms of the gender distribution of the babies, the income levels of the families and the education levels of the mothers ($p > 0.05$). Measles' antibody titers were found positive in 146 (97.3%) of the 150 blood samples taken from mothers and their babies in the first month, 122 of the 131 babies (93.1%) brought in for examination at the 6th month and in 5 (4,2%) of the 118 babies at the 9th month. There was no statistically significant difference in babies at 1st, 6th and 9th months in terms of measles' antibody positivity ($p > 0.05$).

Conclusion: In our study, the decay timing of protective antibody levels in vaccinated mothers was not different than those of mothers who gained immunity through the disease. It was observed at the 9th month that maternal antibodies disappeared in the 95.8% of all the babies and they became unprotected against the measles.

Keywords: Measles; measles vaccine; maternal measles antibody

Giriş:

Kızamık, aşı ile korunulabilir bir hastalık olmasına rağmen başlıca çocuk ölüm nedenlerindendir. Gelişmekte olan ülkelerde her yıl kızamıkla ilişkili yaklaşık bir milyon çocuk ölümü bildirilmiştir (Cáceres, Strebel, & Sutter, 2000; Strebel, Henao-Restrepo, Hoekstra, Olivé, & Cochi, 2004). Aşı karşıtlığının çeşitli nedenlerle artması ve özellikle son dönemde corona virüs pandemisi nedeniyle kızamık aşısının yaptırılmaması olasılığı hastalığın tekrar yayılması açısından endişe yaratmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kızamık mortalitesinin azaltılması için 2010'a dek kızamık mortalitesinde 2000'e kıyasla %90 azalma hedeflemişti ancak bu hedefe ulaşılamadı ve 2010 yılında yeni hedefler belirlenerek 2020 de kızamığın eliminasyonu hedeflendi (Dabbagh et al., 2018; Özmert, 2008; Simons et al., 2012). Türkiye'de kızamık aşısı 1970 yılından beri uygulanmaktadır, ancak asıl etkili aşılama 1985 yılında genişletilmiş bağışıklama kampanyası ile olmuştur (Özmert, 2008). Ülkemizde her 3-4 yılda bir kızamık epidemileri görülmüştür. Bu duruma yeterli derecede aşılama düzeylerine ulaşılamaması ve 9. ayda yapılan tek doz aşının yeterli immüniteyi sağlayamamasının neden olduğu düşünülmüş ve 1998 yılından itibaren ilköğretim birinci sınıflara ikinci doz aşı yapılmaya başlanmıştır. Kızamığın elimine edilmesi amacıyla da 2003-2004 yıllarında önce ilköğretim birinci ve beşinci sınıf öğrencilerine okul aşı günleri, sonra da okul çağı öncesi 9 ay-5 yaş arası çocuklara ve okul çağında olup okula gitmeyen çocuklara ek aşı kampanyası şeklinde kızamık aşı günleri düzenlenmiştir. Sağlık bakanlığınca 2006 yılından itibaren de kızamık aşısı on ikinci aya çekilmiş ve ilkokul birinci sınıfta rapel doz yapılmaya başlanmıştır (Özmert, 2008).

Doğumda enfeksiyöz hastalıklara karşı primer koruma plasentadan transfer olan ve laktasyon sırasında geçen maternal antikorlarla sağlanır (Niewiesk, 2014). Yaşamın ilk aylarında patojene spesifik maternal antikorlar kaybolmaya başlarken yenidoğanın kendi immün sistemi gelişmeye başlar. Kızamık immünizasyonunun başarısını etkileyen en önemli faktör de maternal antikorların kaybolmasıdır (Niewiesk, 2014; Orenstein, Markowitz, & Preblud, 1986). Aşının etkinliği için uygulama zamanında bebeklerde nötralize edici antikor düzeyi ile bebeğin hastalığa hassas hale gelme zamanı iyi belirlenmelidir (Gagneur et al., 2008; Hartter et al., 2000). Maternal antikorların kaybolma süresi de farklı populasyonlarda farklı olabilmektedir (Chui, Marusyk, & Pabst, 1991; DABIS et al., 1989; Kiepiela, Coovadia, Loening, Coward, & Karim, 1991). Aşılı annelerin çocuklarında maternal antikorların daha erken kaybolduğunu bildiren çalışmalar vardır (Goncalves et al., 1999; Jenks, Caul, & Roome, 1988; Kacica, Hughes, Lepow, Venzia, & Miller, 1995; Kamat et al., 1994; Leuridan & Van Damme, 2007; Siedler, Hermann, Schmitt, & von Kries, 2002; Zhao et al., 2010). Ülkemizde kızamığa karşı maternal antikorların kaybolma süresini araştıran az sayıda çalışma vardır (Badur et al., 2018; DEVECİOĞLU et al., 2018; ISIK et al., 2003). Bu çalışmada ülkemizde kızamık aşılama

zamanı ile ilgili çalışmalara katkıda bulunmak amacı ile hastalığa karşı doğal yolla ve aşı yolu ile immünite kazanan anne bebeklerinde maternal antikorların kaybolma zamanını araştırmayı amaçladık.

Yöntemler:

Hastanenin Eğitim ve Etik Kurulundan gerekli izin alındıktan sonra hastanemiz yenidoğan polikliniğine 01 Haziran 2003- 31 Temmuz 2003 tarihleri arasında başvuranlar arasından rastgele seçilmiş 150 bebek çalışmaya alındı. Olguların hepsi zamanında doğan bebeklerdi. Çalışmanın amacı ve plan ailelere anlatılarak onayları alındı. Anneden geçen antikor düzeylerini saptamak için anne ve bebekten ilk 15 günde, 6. ve 9. aylarda ise sadece bebeklerden venöz kan örnekleri alındı. Annelerin yaşı, doğum sayısı, gelir düzeyi, eğitim durumu, kızamık geçirme bilgisi ve kızamık aşısı yapılıp yapılmadığı soruldu. Ülkemizde kızamık aşısı 1970 yılından beri uygulanmakta olduğu için genel olarak 35 yaşından küçük annelerin aşılı, 35 yaş ve üzeri annelerin ise kızamığı geçirerek doğal immün olduğu düşünülmesine rağmen aşı bilgileri yine de sorgulandı. Olgu sayısı 6. ayda 131'e, 9. ayda 118'e düştü. Alınan kan örnekleri 6.000 devir/dakika ile 5 dakika santrifüj edilerek serumu ayrıştırıldı. Serumlar -40 C'de derin dondurucuda saklandı.

Kızamık antikor titre tayini için nötralizasyon yöntemi kullanıldı (Korukluoğlu et al., 2002). Kızamık antikor titresi için 1/16 ve üzeri değerler pozitif kabul edildi.

İstatistiksel Değerlendirmeler için "SPSS for Windows Release 11.0" paket programı kullanıldı. Değerlendirmelerde gruplar arası karşılaştırmalarda, ölçümle belirtilen veriler (gestasyon yaşı, başvuru zamanı, çocuk yaşı ve anne yaşı) için tek yönlü varyans analizi, anne ve çocuk IgG düzeyleri için Kruskall-Wallis Varyans Analizi, sınıflandırılmış verilerde Khi-Kare testi, anne IgG , bebek 1. ay, 6.ay ve 9. ay IgG düzeylerinin karşılaştırmalarında Wilcoxon rank testi kullanıldı. Elde edilen sonuçlar, sınıflandırılmış veriler için frekans ve yüzde, ölçümle belirtilenler için ortalama ± standart sapma ve medyan şeklinde tanımlandı. Değerlendirmelerde en küçük anlamlılık sınırı 0,05 olarak alındı.

Bulgular:

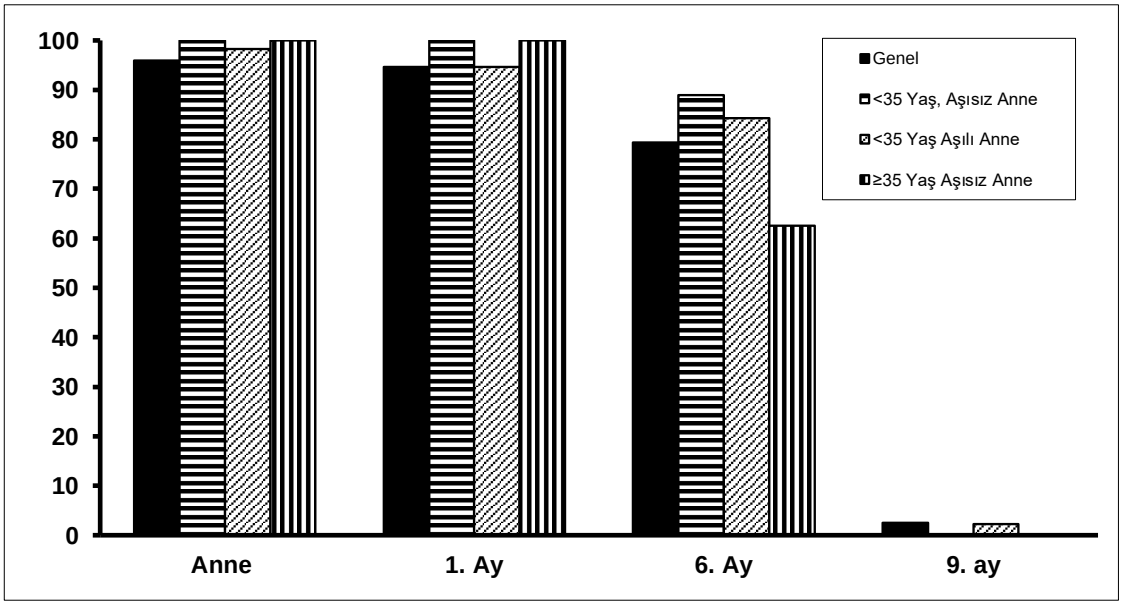
Çalışmaya 150 anne ve bebekleri alındı. Bebeklerin 77'si (%51,3) kız, 73'ü (%48,7) erkek idi. Çalışmaya alınan 150 bebekten hiçbiri izlem sürecinde kızamık geçirmedi. Aşı bilgisi olan 80 annenin 9'u (%11,2) 35 yaştan küçük aşısız, 60'ı (%75,0) 35 yaştan küçük aşılı ve 11'i (%13,8) 35 yaş ve daha büyük aşısızdı. 70 annede aşı bilgisi alınamadığı için istatistiksel değerlendirmeye alınmadı, ancak verileri sunuldu. İstatistiksel değerlendirmeye alınmayan 70 annenin tamamı 35 yaşın altında idi. 150 annenin ortalama gebelik sayısı 2 ±1,24 (min:1, mak:7) olarak saptandı. Çalışmaya alınan 150 anne ve bebekleri, annelerin yaş ve aşılanma durumlarına göre 4 gruba ayrıldı. Bunlar; 35 yaş altı aşısız anneler, 35 yaş ve üstü aşısız anneler, 35 yaş altı aşılı anneler ve aşı durumu bilinmeyen annelerdi. Gruplar arasında bebeklerin cinsiyet dağılımı, ailelerin gelir durumu ve annelerin eğitim durumu açısından fark yoktu (p>0,05). 150 anne ve bunların bebeklerinden ilk ayda alınan kan örneklerinden 146'sında (%97,3) kızamık antikor titresi pozitif bulundu. Gruplar arasında annede kızamık antikor pozitifliği açısından fark saptanmadı (p>0,05). Antikor titresi negatif olan 4 annenin yaşları 21,5- 26,9 arasında olup bunlardan biri aşılı, diğerlerinin aşı durumu bilinmiyordu. Bu 4 annenin bebeklerinde de kızamık antikor titresi negatif idi. 6. ayda kontrole getirilen 131 bebeğin 122'sinde (%93,1) kızamık antikor titresi pozitif bulundu. Bebeklerde gruplara göre kızamık antikor pozitifliği açısından fark saptanmadı (p>0,05). 9. ayda kontrole getirilen 118 bebeğin 5'inde (%4,2) kızamık antikor titresi pozitif bulundu. Bu beş bebeğin üçünün anneleri 35 yaş altı aşılı, iki bebeğin annesinin aşı durumu ise bilinmiyordu. 9. ayda da bebeklerde gruplara göre kızamık antikor pozitifliği açısından fark saptanmadı (p>0,05). Altıncı aydaki kızamık antikor titrelerinin, 1. ayda tespit edilen titrelere oranla düşük olduğu görülmekle birlikte, 1/16 titre ve üstü pozitif kabul edildiğinden 6. ayda kontrole gelenlerin %93,1'inde kızamık antikor titresi pozitif saptandı.

Annelerin 77'sinde (%51,3) kızamık antikor titresi 1/1.024 saptandı. Annelerde gruplar arasında aşılı ya da aşısız olmanın titre yüksekliği açısından fark olmadığı saptandı (p>0,05). Birinci ayda bebeklerin 57'sinde (%38,0), altıncı ayda kontrole getirilen 131 bebeğin 3'ünde (%2,3) kızamık antikor titresi 1/1.024 saptandı. Dokuzuncu ayda kontrole getirilen bebeklerin hiçbirinde kızamık antikor titresi 1/1.024 saptanmadı. Bebeklerde de titre yüksekliği açısından gruplar arasında 1., 6. ve 9. aylarda fark olmadığı saptandı (p>0,05).

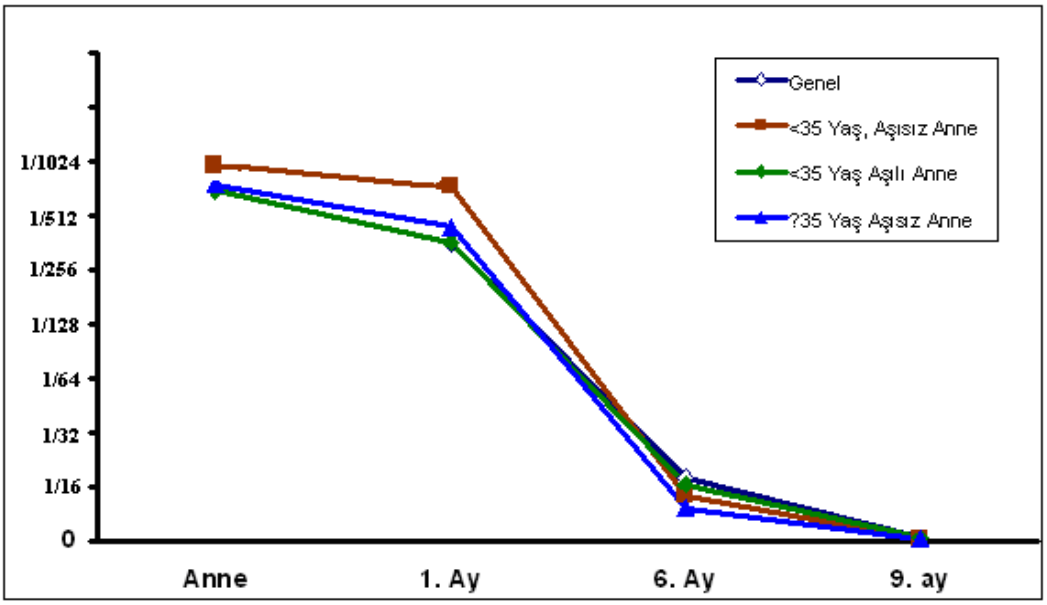
Tablo I ve şekil 1'de aşılı ve aşısız annelerin ve bebeklerinin kızamık antikor pozitiflikleri, şekil 2'de de anneler ve bebeklerinde titre seyirleri görülmektedir.

Tablo I. Verilerin Grupsal Dağılımı

												Bebeklerde Kızamık IgG(+)					
	Anne		Anne Yaş				Annede Kızamık IgG(+)					0-1 Ay		6 Ay		9 Ay	
Yaş ve Aşı Durumu	Sayı	%'si	Ort.	Min	Max	SD	Sayı	%'si	Medyan	Min	Max	Sayı	%'si	Sayı(*)	%'si	Sayı(*)	%'si
< 35 yaş, Kızamık aşısı (+)	60	40,0 %	22,3	16,6	32,5	4,1	59	98,3%	1/512	<1/16	1/1024	59/60	98,3 %	49/51	96,1 %	3/45	6,7%
< 35 yaş, Kızamık aşısı (-)	9	6,0%	23,8	18,9	28,5	3,0	9	100,0 %	1/1024	1/256	1/1024	9/9	100,0 %	9/9	100, 0%	0/9	0,0%
≥ 35 yaş, Kızamık aşısı (-)	11	7,33 %	38,1	35,4	41,4	1,8	11	100,0 %	1/1024	1/64	1/1024	11/11	100,0 %	7/8	87,5 %	0/8	0,0%
< 35 yaş, Kızamık aşısı bilinmeyen	70	46,7 %	25,6	17,6	34,7	4,2	67	95,7%	1/1024	<1/16	1/1024	67/70	95,7 %	58/63	92,1 %	2/56	3,6%
TOPLAM	150	100 %										150		131		118	
Not: (*) 6. ve 9. ayda kontrole gelen hasta sayısı (sırasıyla 131 ve 118 hasta) üzerinden değerlendirme yapıldı.																	



Şekil 1: Anne ve bebeklerinde kızamık IgG antikor pozitiflik oranları



Şekil 2: Anne ve bebeklerinde kızamık antikor titrelerinin seyri

Annelerde kızamık antikor titresi medyanı; aşısız 35 yaş altı annelerde ve aşısız 35 yaş ve üstü annelerde 1/1024, aşılı 35 yaş altı annelerde 1/512 saptandı. Bebeklerdeki medyan değerler açısından gruplar arasında fark yoktu (p>0,05). Bebeklerdeki medyan değerler Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo II – Bebeklerde Kızamık IgG Medyan Değerleri

	Aşısız anne <35 yaş	**Aşılı anne <35 yaş**	**Aşısız anne ≥35 yaş**
0-1 ay	1/512	1/512	1/512
6. ay	1/64	1/64	1/16
9. ay	¼	¼	1/4

Tartışma

Anneden bebeğe pasif olarak geçen kızamık virüsüne karşı maternal antikorların kaybolma zamanı bebeklerde aşıya karşı immünolojik cevabı etkileyebildiği için önemlidir. Maternal antikorların kaybolma zamanı değişik popülasyonlarda farklılıklar göstermektedir. Gelişmekte olan ülkelerde süt çocuklarında kızamığa karşı maternal antikorların gelişmiş ülkelerdeki süt çocuklarına göre daha hızlı kaybolduğu ve malarya, human immunodeficiency virus (HIV) ile koenfeksiyon ve malnutrisyon gibi faktörlerin bunda etkili olduğu bildirilmektedir (Cáceres et al., 2000). Yapılan bir çalışmada Alman yenidoğan bebeklerde kızamığa karşı IgG antikor titreleri Nijerya'lı yenidoğan bebeklerden iki kat yüksek bulunmuş ve dört aylık Nijerya'lı bebeklerden sadece %17'sinde kızamığa karşı korunmanın devam ettiği saptanmıştır (Hartter et al., 2000). Hindistan'da da maternal antikorların altı aydan önce azaldığı, dokuz-oniki aydan büyük çocuklarda ise saptanmadığı gözlenmiştir (Kiepiela et al., 1991). Yüksek aşılama oranı olan İsrail'de 12 ay öncesinde bebeklerin seronegatif olduğu görülmüştür (Dagan, Slater, Duvdevani, Golubev, & Mendelson, 1995). İsviçre'de ise dokuz-oniki aya kadar olan süt çocuklarının %8,6'sında maternal antikorlar pozitif bulunmuştur (Nicoara, Zäch, Trachsel, Germann, & Matter, 1999). Bu çalışmalar sonucu gelişmiş ülkelerde kızamık aşısı 12-15. aylarda yapılırken gelişmekte olan ülkelerde ise dokuzuncu ayda uygulanmaya başlanmıştır. Ülkemizde maternal antikorların kayboluş zamanını inceleyen çalışma azdır. Erzurum, Erzincan, Kars'da yapılan bir araştırmada yedi-dokuz aylık bebeklerin %50'sinde, 13-15. ayda ise %10'unda seropozitiflik tespit edilmiştir (Kılıc, Altınkaynak, Ertekin, & Inandı, 2003). Eskişehir'de de kızamığa karşı

genellikle doğal yolla immün oldukları düşünülen annelerin yedi-dokuz aylık bebeklerinin %19,5'inde seropozitiflik bulunmuştur (Metintaş et al., 1997). Ancak bu çalışmalarda sonuçlar yedi-dokuz aylık bir periyodu kapsadığı için sadece dokuzuncu aydaki oranı bilmek mümkün olmamaktadır. Isparta'da yapılan bir çalışmada 8-10. ayda 35 bebekten sadece birinin seropozitif olduğu görülmüştür (Öktem, Öztürk, & Demirci, 2004). İstanbul ve Ankara gibi iki büyük şehirde yapılan çalışmalarda ise kızamık antikor pozitiflik oranı dokuzuncu ayda sırasıyla %5,2 ve %8,1 olarak bulunmuştur (ISIK et al., 2003; Kanra & Ceyhan, 1991). İstanbul'da 2013-2014 arasında yapılan bir çalışmada bebeklerin 6. ayda anneden geçen antikorların büyük oranda kaybolduğu ve bebeklerin hastalığa korumasız hale geldiğini hatta aşı programında aşının 12. aydan önceye çekilmesi önerilmiştir (DEVECİOĞLU et al., 2018). Bizim çalışmamızda da 9. ayda bebeklerin %95,8'inde maternal antikorların kaybolduğu ve kızamığa karşı korumasız hale geldikleri görülmektedir.

Öte yandan son yıllarda aşı ile kızamığa karşı immünite edinen annelerin sayısının artması ve aşı ile immünite kazanan anne bebeklerinde maternal antikorların daha erken kaybolacağının bildirilmesi aşı uygulama zamanı ile ilgili tartışmalara yol açmış ve gelişmiş ülkelerde kızamığa karşı aşılama yaşının 15 aydan 12 aya alınması gündeme gelmiştir (Jenks et al., 1988; Kacica et al., 1995). Pabst ve arkadaşları (Pabst et al., 1992) Kanada'da Zanetta ve arkadaşları Brezilya'da (Zanetta et al., 2001) aşılı anne bebeklerinde antikorların daha hızlı kaybolduğunu bildirmişlerdir. Polonya'da da yedi aylık bebeklerde koruyucu antikor titreleri aşılı anne bebeklerinde kızamığı geçiren anne bebeklerine göre daha düşük oranda saptanmıştır (Szenborn, Tischer, Pejcz, Rudkowski, & Wójcik, 2003). Arjantin'deki bir çalışmada da aşılı anne bebeklerinde kızamığa karşı saptanabilir antikorlar altı aylık bebeklerin sadece %4.2'sinde saptanırken dokuz aylık bebeklerin hiçbirinde tespit edilmemiştir (Nates et al., 1999). Zhao ve arkadaşları Çin'de yaptıkları çalışmada aşılanmış annelerin bebeklerinin antikor düzeyini hastalığı geçiren annelerin bebeklerine göre daha düşük bulduklarını bildirmişlerdir (Zhao et al., 2010). Biz ise çalışmamızda aşısız olup kızamığı doğal yolla geçiren anne bebeklerinin hiçbirisinde dokuzuncu ayda antikor pozitifliği saptamadık. Genelde beklenenin tersine olarak aşılı anne bebeklerinin ise %6,7'sinde dokuzuncu ayda kızamık antikor titresini pozitif bulduk. Hastalarımız izlem altında idi ve hiçbirinde bu süre içinde kızamık gelişmedi. Aşılı ve doğal immün anne bebeklerinde median antikor titreleri arasında anlamlı bir fark yoktu ve tüm bebeklerde altıncı ayda antikor titrelerinin çok düştüğü gözlendi. Bölgesel farklılıklar bu sonuçta etkili olabilir. İspanya'da Cilleruelo ve arkadaşlarının bizim çalışmamıza benzer ve yaklaşık 10 yıl sonrasında yaptıkları çalışmada da aşılı annelerin bebeklerinin antikor düzeyleri ile aşı yapılmayan dönemdeki annelerin bebeklerinin antikor düzeyleri arasında istatistiksel fark saptamamışlardır (Cilleruelo et al., 2019).

Çalışmanın kısıtlılığı: Annelerin kızamık aşısı olup olmadıkları hakkındaki verilerin beyana bağlı olması

Sonuç olarak çalışmamızda aşılı anne bebeklerinde koruyucu antikor düzeylerinin kaybolma zamanı hastalığı geçirerek immünite kazanan anne bebeklerinden farklı değildir. 9. ayda bebeklerin %95,8'inde maternal antikorların kaybolduğu ve kızamığa karşı korumasız hale geldikleri görülmektedir. Ülkemizin değişik bölgelerinde ve daha geniş çapta çalışmalarla aşılı anne bebeklerinde koruyucu maternal antikorların kaybolma sürelerinin araştırılması ve değişik periyodlarla bu çalışmaların tekrarlanması ülkemizde en uygun aşı programlarının geliştirilmesine yardımcı olacaktır.

Kaynaklar

Badur, S., Yilmaz, G., Eren, T., Boran, P., Gökçay, G., & DeveciOğlu, E. (2018). Prevalence of maternal measles, rubella, mumps and varicella antibodies in the first six months of life| İlk altı ayda maternal kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği antikorlarının durumu.

Cáceres, V. M., Strebel, P. M., & Sutter, R. W. (2000). Factors determining prevalence of maternal antibody to measles virus throughout infancy: a review. *Clinical infectious diseases, 31*(1), 110-119.

Chui, L. W. L., Marusyk, R. G., & Pabst, H. F. (1991). Measles virus specific antibody in infants in a highly vaccinated society. *Journal of medical virology, 33*(3), 199-204.

Cilleruelo, M. J., Fernández-García, A., Villaverde, S., Echevarría, J., Marín, M. Á., Sanz, J. C., . . . de Ory, F. (2019). Duration of immunity to measles, rubella and mumps during the first year of life. *Vaccine, 37*(30), 4164-4171.

Dabbagh, A., Laws, R. L., Steulet, C., Dumolard, L., Mulders, M. N., Kretsinger, K., . . . Goodson, J. L. (2018). Progress toward regional measles elimination—worldwide, 2000–2017. *Morbidity and Mortality Weekly Report, 67*(47), 1323.

DABIS, F., WALDMAN, R. J., MANN, G. F., COMMENGES, D., MADZOU, G., & Jones, T. S. (1989). Loss of maternal measles antibody during infancy in an African city. *International journal of epidemiology, 18*(1), 264-268.

Dagan, R., Slater, P. E., Duvdevani, P., Golubev, N., & Mendelson, E. (1995). Decay of maternally derived measles antibody in a highly vaccinated population in southern Israel. *The Pediatric infectious disease journal, 14*(11), 965-969.

DEVECİOĞLU, E., GÖKÇAY, G., BORAN, P., EREN, T., YILMAZ, G., & BADUR, S. (2018). İlk Altı Ayda Maternal Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak ve Suçiçeği Antikorlarının Durumu. *Mikrobiyol Bul, 52*(3), 324-327.

Gagneur, A., Pinquier, D., Aubert, M., Balu, L., Brissaud, O., De Pontual, L., . . . Picherot, G. (2008). Kinetics of decline of maternal measles virus-neutralizing antibodies in sera of infants in France in 2006. *Clin. Vaccine Immunol., 15*(12), 1845-1850.

Goncalves, G., Cutts, F., Hills, M., Rebelo-Andrade, H., Trigo, F., & Barros, H. (1999). Transplacental transfer of measles and total IgG. *Epidemiology & Infection, 122*(2), 273-279.

Hartter, H. K., Oyedele, O. I., Dietz, K., Kreis, S., Hoffman, J. P., & Muller, C. P. (2000). Placental transfer and decay of maternally acquired antimeasles antibodies in Nigerian children. *The Pediatric infectious disease journal, 19*(7), 635-641.

ISIK, N., Uzel, N., GÖKÇAY, G., Kilic, A., YILMAZ, G., Sadikoglu, B., & Diri, S. (2003). Seroconversion after measles vaccination at nine and fifteen months of age. *The Pediatric infectious disease journal, 22*(8), 691-695.

Jenks, P., Caul, E., & Roome, A. (1988). Maternally derived measles immunity in children of naturally infected and vaccinated mothers. *Epidemiology & Infection, 101*(2), 473-476.

Kacica, M. A., Hughes, P. A., Lepow, M. L., Venzia, R. A., & Miller, J. (1995). Measles antibodies in women and infants in the vaccine era. *Journal of medical virology, 45*(2), 227-229.

Kamat, M., Pyati, S., Pildes, R. S., Jacobs, N., Luayon, M., Muldoon, R., & Levy, P. S. (1994). Measles antibody titers in early infancy. *Archives of pediatrics & adolescent medicine, 148*(7), 694-698.

Kanra, G., & Ceyhan, M. (1991). Elimination of maternal antibodies against measles (is the policy of vaccinating children younger than nine months of age suitable for Turkey?). *The Turkish journal of pediatrics, 33*(4), 217-220.

Kiepiela, P., Coovadia, H., Loening, W., Coward, P., & Karim, S. A. (1991). Loss of maternal measles antibody in black South African infants in the first year of life implications for age of vaccination. *South African Medical Journal, 79*(2), 145-148.

Kılıc, A., Altınkaynak, S., Ertekin, V., & Inandı, T. (2003). The duration of maternal measles antibodies in children. *Journal of tropical pediatrics, 49*(5), 302-305.

Korukluoğlu, G., Yalçinkaya, T., Ozkaya, E., Kurtoğlu, D., Gözalan, A., & Miyamura, K. (2002). Standardization of neutralization tests using the COBL cell line and comparison with the particle agglutination test for measles serology. *Mikrobiyoloji bulteni, 36*(2), 193-199.

Leuridan, E., & Van Damme, P. (2007). Passive transmission and persistence of naturally acquired or vaccine-induced maternal antibodies against measles in newborns. *Vaccine, 25*(34), 6296-6304.

Metintaş, S., Etiz, S., Akgün, Y., Kalyoncu, C., Sariboyaci, M., & Işikli, B. (1997). A serological survey of measles vaccine in a rural region of Eskişehir in Turkey. *Public Health, 111*(6), 373-376.

Nates, S. V., Cumino, A., Isa, M. B., Martínez, L. C., Naretto, E., Medeot, S. I., . . . de Wolff, C. D. (1999). Measles antibody in pregnant Argentinian women relative to vaccine-induced immunity and natural infection. *The Pediatric infectious disease journal, 18*(10), 937-939.

Nicoara, C., Zäch, K., Trachsel, D., Germann, D., & Matter, L. (1999). Decay of passively acquired maternal antibodies against measles, mumps, and rubella viruses. *Clin. Diagn. Lab. Immunol., 6*(6), 868-871.

Niewiesk, S. (2014). Maternal antibodies: clinical significance, mechanism of interference with immune responses, and possible vaccination strategies. *Frontiers in immunology, 5*, 446.

Orenstein, W., Markowitz, L., & Preblud, S. (1986). Appropriate age for measles vaccination in theUnited States. *Dev Biol Stand, 65*, 13-21.

Öktem, F., Öztürk, M., & Demirci, M. (2004). Bebeklerde maternal kızamık antikorlarının kaybolması. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi, 11*(2).

Özmert, E. N. (2008). Dünya'da ve Türkiye'de aşılama takvimindeki gelişmeler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 51*(3), 168-175.

Pabst, H. F., Spady, D. W., Marusyk, R. G., Carson, M. M., Chui, L., Joffres, M. R., & Grimsrud, K. M. (1992). Reduced measles immunity in infants in a well-vaccinated population. *The Pediatric infectious disease journal, 11*(7), 525-529.

Siedler, A., Hermann, M., Schmitt, H.-J., & von Kries, R. (2002). Consequences of delayed measles vaccination in Germany. *The Pediatric infectious disease journal, 21*(9), 826-830.

Simons, E., Ferrari, M., Fricks, J., Wannemuehler, K., Anand, A., Burton, A., & Strebel, P. (2012). Assessment of the 2010 global measles mortality reduction goal: results from a model of surveillance data. *The Lancet, 379*(9832), 2173-2178.

Strebel, P. M., Henao-Restrepo, A.-M., Hoekstra, E., Olivé, J.-M., & Cochi, S. L. (2004). Global measles elimination efforts: the significance of measles elimination in the United States. *The Journal of infectious diseases, 189*(Supplement_1), S251-S257.

Szenborn, L., Tischer, A., Pejcz, J., Rudkowski, Z., & Wójcik, M. (2003). Passive acquired immunity against measles in infants born to naturally infected and vaccinated mothers. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research, 9*(12), CR541-546.

Zanetta, R. A. C., Amaku, M., Azevedo, R. S., Zanetta, D. M. T., Burattini, M. N., & Massad, E. (2001). Optimal age for vaccination against measles in the State of Sao Paulo, Brazil, taking into account the mother's serostatus. *Vaccine, 20*(1-2), 226-234.

Zhao, H., Lu, P.-S., Hu, Y., Wu, Q., Yao, W., & Zhou, Y.-H. (2010). Low titers of measles antibody in mothers whose infants suffered from measles before eligible age for measles vaccination. *Virology journal, 7*(1), 87.

Presentation ID / Sunum No= 204

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Yenidoğanın Hemolitik Hastalığında Direkt Coombs Testi ile Klinik Bulgular Arasındaki İlişki

Dr. Emine Polat, Dr. Sezen Sarıbaş
SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Özet

GİRİŞ Kan grubu uyuşmazlıkları, özellikle Rh ve/veya ABO uyuşmazlıklarına bağlı yenidoğanın hemolitik hastalığı (YHH) patolojik sarılık nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Tedavi edilmediği takdirde bilirübin ensefalopatisi riski artmaktadır. Direkt antiglobulin testi (DAT), diğer adıyla direkt coombs testi, YHH'da eritrositlerde tespit edilen antikorlardır. Bu çalışmada YHH'nın klinik seyri ile pozitif DAT arasındaki ilişkiyi göstermek amaçlandı. GEREÇ ve YÖNTEM Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan servisinde 10 aylık süre içinde indirekt hiperbilirübinemi tanısıyla izlenen miyadında ve normal doğum ağırlığında olan 276 hasta çalışmaya dahil edildi. Demografik özellikleri, anemi düzeyleri, anne ve bebek kan grupları ve coombs testleri ile tedavi seçenekleri yönünden değerlendirildi. Hastalar, anne ile bebek arasında kan grubu uyuşmazlığı olan DAT pozitif olanlar (Grup I), DAT negatif olanlar (Grup II)ve kan grubu uyuşmazlığı olmayanlar (Grup III) olmak üzere üç gruba ayrıldı. BULGULAR Kan grubu uyuşmazlığı olan 136 hastada ABO %65.5, Rh uyuşmazlığı %24.2, her ikisi birlikte %10.3 bulundu. 140 hastada kan grubu uyuşmazlığı saptanmadı. 52 hastada (%18.8) DAT pozitif, 84'ünde (%30) negatifti. Geç anemi görülme oranı tüm gruplarda %25,6 olarak saptandı. TARTIŞMA Direkt antiglobulin testi antijen-antikor bağlanmasını gösterir ve DAT pozitif hastalarda hemolizin arttığı bildirilmiştir. Olgularımızda da bu grupta daha fazla hemoliz bulgusu (düşük hematokrit düzeyi, retikülositoz, yüksek bilirübin düzeyi) saptanmıştır. Ayrıca sarılık daha erken başlamıştır, kan değişimi ve fototerapi daha fazla uygulanmıştır. Bu nedenle indirekt hiperbilirübinemi ile başvuran hastalarda DAT pozitifliği tedavi ve izlemde önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: yenidoğanın hemolitik hastalığı, coombs testi, hiperbilirubinemi

GİRİŞ

Sarılık yenidoğan döneminde en sık karşılaşılan semptomlardan biridir ve bilirubinin merkezi sinir sistemine toksik etkilerinin olması nedeniyle hekimleri endişelendiren bir sorundur. Yenidoğanda patolojik sarılık nedenleri arasında kan grubu uyuşmazlıkları, özellikle Rh ve/veya ABO uyuşmazlıklarına bağlı yenidoğanın hemolitik hastalığı (YHH) ilk sırada yer almaktadır. Şiddetli hemolitik hastalığı olan yenidoğanlar tedavi edilmedikleri zaman bilirubin ensefalopatisi riski belirgin ölçüde artmaktadır (Bolat et al., 2010).

Yenidoğanın hemolitik hastalığı (YHH); anne dolaşımına geçen fetal eritrositlerin annede izoimmunizasyona neden olmasıyla oluşur. Anne ile bebek arasındaki ABO uyuşmazlığı ve annenin Rh duyarlanması en sık nedenleridir. ABO uyuşmazlığında hemoliz annenin duyarlanmasına bağlı olarak değil, doğal olarak var olan antikorun placentadan pasif olarak geçişine bağlıdır. Rh uyuşmazlığında ise anne dolaşımına geçen fetal eritrositlerin annede izoimmünizasyona neden olması rol oynar. Hemolize yolaçan antikorlar antiglobulin test (Coombs testi) ile gösterilir (Haas et al.,2015).

Rh negatif annelere doğumdan sonra anti-Rho (D) immünglobulin verilmesinin rutin olarak uygulanmaya başlaması duyarlı annelerin sayısını belirgin olarak azaltmıştır. Ancak ABO hemolitik hastalığının insidansı değişmeden kalmıştır (Christensen et al., 2018).

Bu çalışmada yenidoğan servisinde indirekt hiperbilirubinemi tanısıyla izlenen hastalarda; YHH'nın sıklığını saptamak, klinik seyri ile pozitif Coombs testi arasındaki ilişkiyi göstermek ve geç anemi sıklığını saptamak amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastanemiz yenidoğan servisinde 10 aylık süre içinde İHB tanısıyla izlenen 276 termbebek çalışmaya dahil edildi. Prematüre doğanlar ve direkt bilirubin yüksekliği saptanan bebekler çalışma dışı bırakıldı. Hastaların demografik özellikleri, anne ve bebek kan grupları, laboratuvar bulguları, direkt ve indirekt coombs testlerinin sonuçları, fototerapi süreleri ve kan değişimi yapılıp yapılmadığı kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar 3 ve 8 hafta sonunda kontrole çağrılarak geç anemi yönünden izlendi. Anne ve bebek arasında kan grubu uyuşmazlığı ve DAT sonucuna göre hastalar 3 gruba ayrıldı:

Grup I: Anne ve bebek arasında kan grubu uyuşmazlığı olan DAT pozitif hastalar;

Grup II: Anne ve bebek arasında kan grubu uyuşmazlığı olan DAT negatif hastalar

Grup III: Anne ve bebek arasında kan grubu uyuşmazlığının olmadığı hastalar

*İstatiksel yöntemler:*İstatiksel çalışmalarda SPSS for MS windoes 5.0 proğramı kullanılarak Sudent's t testi ve Khi-kare testleri uygulandı. P <0.05 değerleri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR:

Çalışma döneminde yenidoğan servisinde 276 hasta İHB tanısı ile izlendi. Anne ile bebek arasında kan grubu uyuşmazlığı 136 hastada saptandı. Bu hastalardan 89'da ABO uyuşmazlığı, 33'de Rh uyuşmazlığı; 14 hastada ise ABO ve Rh uyuşmazlığı birlikte mevcuttu. Kan grubu uyuşmazlığı olmayan 140 hasta mevcuttu. Kan grubu uyuşmazlığının olmadığı hastalardaki İHB nedenleri tablo 1'de verilmiştir. DAT testi 52 hastada pozitifti. ABO uyuşmazlığı olan 33 hastada(%63.5) Rh uyuşmazlığı olan 12 hastada (%23), ABO ve Rh uyuşmazlığının birlikte olduğu 7 hastada (%13.4) DAT testi pozitif saptandı.Geç anemi görülme sıklığı %25.6 olarak bulundu. Bu oran Grup I de %47.1 iken diğer iki grupta %26.5 oranında saptandı. Her üç gruba ait sonuçlar tablo 2' dedir.

Tablo 1: Kan grubu uyuşmazlığı olmayan hastalarda İHB nedenleri.

Etiyoloji	**Sayı**	**Yüzde**
Egzejere fizyolojik sarılık	93	66.4
Enfeksiyon	32	22.9
Omfalit	17	12.1
İdrar yolu enfeksiyonu	11	7.9
Sepsis	4	2.9
Sefalhematom	5	3.6
Hipotroidi	10	7.1
Toplam	140	100

Tablo 2: Anne ve bebek kan grupları ve DAT sonucuna göre 3 gruba ayrılan hastaların sonuçları

	GrupI* (n=52)	Grup II* (n=84)	Grup III* (n=140)
Cinsiyet E(%) K(%)	51.9 48.1	53.6 46.4	62.9 37.1
Başvuru yaşı (gün)	2.9±2.2	5.2±3.9	5.9±3.8
Sarılığın çıkış günü	1.7 ±1.0	2.3±1.5	2.6±1.2
Yatış hemotokrit değeri	44.1±7.2	46.8±7.3	48.3±6.8
Kontrol hemotokrit değeri	35.5±6.3	38.3±5.6	39.5±6.1
Anemi oranı (%)	48.1	27.4	17.9
Geç anemi oranı(%)	47.1	26.5	26.5
Retikülositoz (%)	58.7	47.1	27.1
Kan değişimi oranı (%)	41.4	24.1	34.5
Fototerapi süresi (gün)	3.3±1.3	2.4±1.2	2.3±1.0

*Grup I: Anne ve bebek arasında kan grubu uyuşmazlığı olan DAT pozitif hastalar;Grup II: Anne ve bebek arasında kan grubu uyuşmazlığı olan DAT negatif hastalar; Grup III: Anne ve bebek arasında kan grubu uyuşmazlığının olmadığı hastalar

TARTIŞMA

Yenidoğanın hemolitik hastalığı (YHH) İHB nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. ABO ve Rh uyumsuzluğu YHH' nın sık nedenleridir. Anti-Rho immün globülinin proflaktik olarak kullanıma girmesiyle Rh hemolitik hastalığında belirgin azalma olmuştur (Raguž et al.,2017). Ülkemizden Türkyılmaz ve ark.'nın yaptığı çalışmada yenidoğanın hemolitik hastalığı düşünülen bebeklerin %56,5'inde ABO, %15,2'sinde Rh ve %13'ünde ABO ve Rh uygunsuzluğu bildirilmiştir. Çalışmamızda yenidoğanın hemolitik hastalığı gözlenen bebeklerin %24.2'ünde Rh, %65.5'ünde ABO (%44.3'ünde AO, %30'unda BO) ve %10.3'inde ABO ve Rh uygunsuzluğu tespit edilmiştir (Türkyılmaz et al., 1996).

Direkt Coombs Testi, antijen-antikor bağlanmasını gösterir ve Rh uyumsuzluğunda tanısal bir testtir. Antiglobulin testinin negatif olduğu durumlarda anti-Rh antikoruyla kaplı eritrositlerin klinik olarak hemolize yol açmayacağı kabul edilir. ABO uyumsuzluğunda ise antiglobulin testi Rh uyumsuzluğu kadar spesifik değildir. Yenidoğan eritrositlerinin daha az A veya B alanı bulundurması ABO uyumsuzluğunda DAT'nın zayıf oluşunu açıklamaktadır. Pozitif DAT tedavi edilmeyen hastalarda birkaç hafta devam edebilir. Kan değişimi uygulanan hastalarda ise reaksiyon hızla zayıflar veya negatifleşebilir (Haas et al.,2015; Altuntaş et al., 2015). Çalışmamızda DAT pozitifliği %18.8 oranında tespit edilirken pozitifliğin ortalama 14.5 gün devam ettiği gözlendi.

Serolojik testler (genellikle Coombs testi) antijen antikor bağlanmasını gösterirken etkilenen bebeklerde klinik durumu göstermeyebilir. Ancak pozitif antiglobulin testi olanlarda hemoliz bulgularının arttığını gösteren çalışmalarda mevcuttur (Karataş et al.,2008). Çalışmamızda pozitif DAT olan grupta hemoliz bulgusu (düşük hematokrit düzeyi, retikülositoz, yüksek bilirübin düzeyi) daha fazla saptanmıştır.

Anemi YHH'dan etkilenen bebeklerde yaşamın ilk haftasında gelişebilir. Bazı yenidoğanlarda subklinik hemolizin devam etmesine bağlı olarak 2.-3. haftadan sonra anemi saptanabilir. Geç anemi olarak adlandırılan bu durum kan değişimi uygulanan bebeklerde 4-6. haftadan sonra belirginleşir ve 8. haftaya

kadar devam edebilir. Geç aneminin patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Ancak kan değişim sonrası hemoglobin konsantrasyonunun normal yenidoğanlardan daha düşük ve transfüze edilen kırmızı kürelerin yarı ömrünün kısa olması, residüel anti-D antikorları ile Rh-pozitif hücrelerin yıkımının devam etmesine bağlı olabileceği düşünülmekteir. Ayrıca yaşamın ilk haftasında bebek büyüdüğü için kan volümü genişlemekte ve hemoglobin konsantrasyonun düşmesiyle sonlanmaktadır. Bu bebeklerin bir kısmında anti-D antikorlarıyla retikülositler yıkılmakta; kemik iliğinde eritropoezin artmasına rağmen periferde retikülositoz gözlenmemektedir (Kenneth 2008, Velkova 2015).

Fetal hayatta nadiren potent antikorlar plasenta aracılığıyla fetal dolaşıma girebilir. Antikor titresi düşük olduğunda sadece matür eritrositler etkilenir fakat titre arttıkça genç hücreler de yıkılır ve fetal hayatta kemik iliği hasara uğrar. Doğumda belirgin anemi vardır ve hücrelerin çoğu antikorla kaplıdır. Kan değişimi ile bu hücreler dolaşımdan temizlenir; ancak antikor tittresinde yaklaşık % 25 civarında bir azalma olur. Rh antikorları hem intravasküler hem de ekstra vasküler olduğundan tekrar kan değişimi yapılsa bile antikor titresinde çok az düşme gözlenir. Periferdeki duyarlı eritrositler uzaklaştırıldığı için rezidüel antikorlar kemik iliğindeki eritrosit prekürsörlerini daha fazla etkiler (Kenneth 2008, Velkova 2015). Bu çalışmada geç anemi sıklığı % 25.6 olarak saptanmıştır. Geç anemi sıklığı pozitif DAT olan ve kan değişimi uygulanan hastalarda % 73.3, kan değişimi uygulanmayan hastalarda % 35.7 olarak tespit edilmiştir.

Anti-D immünglobulin Rh immünizasyonundan korunmada etkili bir yöntemdir. Bununla beraber günümüzde Rh immünizasyonu fetal ve neonatal mortalite ve morbiditenin önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir (Raguž 2017). Anti-D immünglobulin profilaksisinin rutin uygulandığı ülkelerde duyarlı anne sayısında belirgin azalma olmuştur. Bu çalışmada Rh negatif annelerin ancak % 36.8 ine anti-D immunglobulin yapılmıştır.

Sarılık bakteriyel sepsisin bulgularından biridir. Enfeksiyonlar hem hemolizi arttırarak hem de bilirubin metabolizmasında bozulmaya yol açarak sarılığa neden olurlar. Bazı yazarlar sarılığın tamamen sağlıklı görünen bir yenidoğanda sepsisin erken bulgusu olabileceğini; ancak sadece İBH saptanmasının sepsise yönelik bütün tetkikleri başlatmak için yeterli olmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada % 23.9 oranında enfeksiyon saptanmıştır.

Sonuç olarak; Direkt Coombs Testi(DAT), antijen-antikor bağlanmasını gösterir. Test pozitif olan hastalarda hemolizin arttığı bildirilmiştir. Bu nedenle; İHB ile başvuran hastalarda Direkt Coombs pozitifliği tedavi ve izlemde önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Bolat F , Uslu S , Bülbül A , Cömert S , Güran Ö , Kiray Baş EK , Nuhoğlu A.Yenidoğan indirekt hiperbilirubinesinde ABO ve Rh uygunsuzluğunun karşılaştırılması. Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2010;44(4):156-61.
2. Haas M, ThurikFF, Koelewijn JM,van der Schoot CE. Haemolytic disease of the fetus and newborn. Vox Sanguinis (2015) 109; 99–113.
3. Christensen RD, Baer VL, MacQueen BC, O'Brien EA, Ilstrup SJ. ABO hemolytic disease of the fetus and newborn: thirteen years of data after implementing a universal bilirubin screening and management program. Journal of Perinatology, 2018 38(5):517-525
4. Raguž MJ, Glamuzina DS, Brzica J, Gruica T . The Incidence and Effects of Alloimmunization in Pregnancy During the Period 2000–2013 . Geburtsh Frauenheilk 2017; 77: 780–785.
5. Türkyılmaz C, Koç E, Ünal S, Öztürk G, Atalay Y. Yenidoğanda direkt coombs pozitifliği. Turkiye Klinikleri J Pediatr 1996;5:144-146.
6. Altuntaş N, Çelebi DT, Koçak M, Andıran N. Yenidoğan bebeklerde direkt Coombs testi taraması ve pozitifliğinin morbidite üzerine etkisi; tek merkez deneyimi. Pam Tıp Derg 2015;8(1):39-44.
7. Karataş Z, Karataş A, Mehmet Arif Akşit Ma, Tekin N.Yenidoğanlarda Direkt Antiglobülin Test Pozitifliğinin Değerlendirilmesi. Düzce Tıp Dergisi 2011; 13(2): 36-40.
8. Kenneth J. Moise. Fetal anemia due to non-Rhesus-D red-cell alloimmunization.Seminars in Fetal & Neonatal Medicine (2008) 13, 207-214.
9. Velkova E. Correlation between the Amount of Anti-D Antibodies and IgG Subclasses with Severity of Haemolytic Disease of Foetus and Newborn. Macedonian Journal of Medical Sciences. 2015 Jun 15; 3(2):293-297.

Presentation ID / Sunum No= 217

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Beyin Gliom Tümörü Dereceleri ile Duyarlılık Ağırlıklı Görüntüleme Bulguları Arasındaki İlişki

Mustafa Bozdağ[1]
(Uzm. Dr); Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği, Konak, İzmir, Türkiye, bozdagmustafa.84@gmail.com

Özet

Giriş ve Amaç: Beyin gliomlarında ameliyat öncesi invaziv olmayan görüntüleme yöntemleri ile derecenin belirlenebilmesi tedavi şekli ve prognozu etkilediğinden önemlidir. İleri manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniği olan duyarlılık ağırlıklı görüntüleme (SWI), tümör içi mikrovasküler yapılar, kan ürünleri ve kalsifikasyonu göstermede konvansiyonel MRG sekanslarına göre üstündür. Bu yapılar SWI sekansında intratümöral duyarlılık sinyalleri (ITSS) şeklinde siyah renkte izlenmektedir. Biz çalışmamızda beyin gliomlarının SWI sekansındaki bulguları ile gliom derecesi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Ocak 2015-Mayıs 2020 tarihleri arasında histopatolojik olarak gliom tanısı olan ve operasyon öncesi SWI sekansı ile görüntüleme yapılmış 34 olgu (21 erkek, 13 kadın) dahil edildi. Görüntülemeler 1,5 Tesla MRG cihazında yapıldı. SWI sekansında gliomda ITSS miktarı semi-kanitatif yöntemle skorlama yapılarak değerlendirildi. ITSS skoru farklı histolojik dereceler arasında karşılaştırıldı. İstatiksel analizde Kruskal-Wallis testi, Mann-Whitney U ve Spearman korrelasyon testleri kullanıldı.

Bulgular: ITSS skoru ile gliomda histolojik derece arasında güçlü pozitif korelasyon saptandı (r^2 = 0.800, p = 0.000). Yüksek dereceli gliomlarda ITSS skoru düşük dereceli olana kıyasla anlamlı yüksek saptandı (p = 0.000). Ayrıca histolojik dereceden bağımsız olarak tümör boyutu ile ITSS skoru arasında pozitif korelasyon saptandı (r^2 = 0.377, p = 0.028).

Sonuç: Beyin gliomlarında operasyon öncesi görüntülemede SWI sekansında ITSS skorunun analizi tümörün derecelendirilmesine katkı sunabilir.

Anahtar kelimeler: Gliom, derece, duyarlılık ağırlıklı görüntüleme, manyetik rezonans görüntüleme.

Giriş:

Gliomlar primer beyin tümörlerinin neredeyse %80'ini oluşturur ve diğer beyin tümörlerinden daha fazla yaşam süresi kaybına neden olur (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) gliomları I ve II'nin düşük dereceli gliomlar (DDG), III ve IV'ün yüksek dereceli gliomlar (YDG) olduğu 4 derecede sınıflandırmaktadır (2). Beyin gliomlarında tedavi şekli ve hastanın prognozu tümör derecesine göre farklılık gösterdiğinden tedaviden önce gliom derecesini doğru bir şekilde değerlendirmek önemlidir (3). Gliomların derecelendirilmesi için mevcut altın standart, invaziv bir prosedür olan stereotaktik beyin biyopsisi ile histopatolojik değerlendirmedir. Bu nedenle gliomlarda tümör derecesini doğru şekilde değerlendirmek için invaziv olmayan bir teknik olarak görüntülemenin klinik kullanımı daha da artmaktadır.

Preoperatif manyetik rezonans görüntüleme (MRG) intrakranyal tümörlerin tespitinde, ayırıcı tanısında, tedavi planlamasının yanı sıra biyopsi için rehberlik etmesinde önemli rolleri bulunmaktadır. Fakat konvansiyonel MRG intrakranyal tümörler hakkında faydalı bilgiler sağlasada tümör karakterizasyonu ve derecelendirmesinde yetersiz kalmaktadır. İleri MRG uygulamalarından birisi olan duyarlılık ağırlıklı görüntüleme (susceptibility-weighted imaging; SWI) lezyonların iç yapısı hakkında daha fazla bilgi verebilir (4). SWI temelde gradient eko sekansı olan yüksek çözünürlüklü 3D MR inceleme tekniğidir (4, 5). SWI sekansı filtrelenmiş faz, magnitüd görüntüler ve en düşük yoğunluklu projeksiyon (minimum intensite projeksiyon [MinIP]) kullanılarak elde edilen görüntülerin bir araya gelmesi ile oluşur (6). SWI incelemede

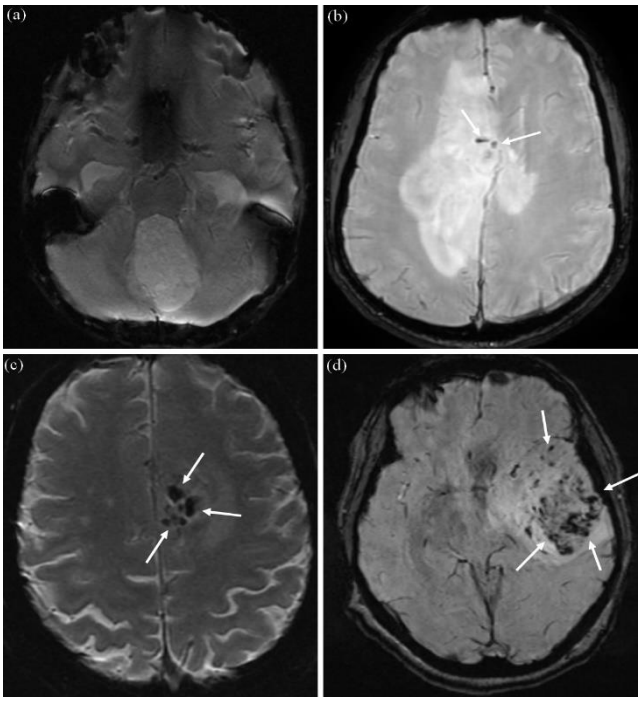
dokular arası duyarlılık farklılıkları daha belirgin şekilde gösterilir. Bu sayede SWI deoksijene kan ve kan ürünleri, demir ve kalsiyum gibi manyetik duyarlılığı olan maddeleri saptamada oldukça duyarlıdır. Bu maddeler SWI sekansında tümör içerisinde duyarlılık sinyalleri (intratümöral susceptibility sinyalleri; ITSS) şeklinde siyah görünmektedir (7). Filtrelenmiş faz görüntüleri kullanılarak kan ürünleri kalsifikasyondan ayırt edilebilir (4). Bu sayede SWI intratümöral mikrovasküler yapılar, hemoraji ürünleri ve kalsifikasyonları göstererek tümörün iç yapısı ve histolojik derecesi hakkında değerli bilgiler verebilir.

Biz çalışmamızda beyin gliomlarının SWI sekansındaki bulguları ile gliom derecesi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem:

Çalışmamıza Ocak 2015-Mayıs 2020 tarihleri arasında histopatolojik olarak gliom tanısı olan ve operasyon öncesi SWI sekansı ile görüntüleme yapılmış 34 olgu (21 erkek, 13 kadın) dahil edildi. Görüntülemeler 1,5 Tesla MRG cihazında (Aera, Siemens, Erlangen, Germany) yapıldı. Hastalara aynı işlem sırasında konvansiyonel MRG ve SWI sekansları ile görüntüleme yapıldı. Konvansiyonel MRG protokolü aksiyal kesitte fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR), multiplanar T1-ağırlıklı (A) and T2-ağırlıklı (A) spin-eko (SE) sekansları (kesit kalınlığı = 5 mm, matriks boyutu = 240 x 320, görüntüleme alanı (Field of view; FOV)=23 cm) şeklindeydi. Kontrastlı inceleme 0.1 mg/kg bolus dozunda paramanyetik kontrast maddenin (gadopentate dimeglumine, Magnevist; Bayer Schering Pharma, Leverkusen, Almanya) intravenöz yolla verilmesini takiben üç planda T1A SE sekansları ile yapıldı.SWI sekansının parametreleri TR/TE = 49 ms/40 ms FOV = 21 cm, matriks boyutu = 232 x 256, kesit kalınlığı = 2 mm, sapma açısı=15^{o} idi. Daha sonra, SWI sekansları yeniden yapılandırıldı. Magnitüd görüntüleri, filtrelenmiş faz görüntüleri, en düşük yoğunluklu projeksiyon (minimum intensite projeksiyon [MinIP]) görüntüleri ve en son SWI görüntüleri oluşturuldu. Olguların histopatolojik derece bilgilerine kör olacak şekilde konvansiyonel MRG ve SWI sekansları değerlendirildi. Kontrastlı görüntülerde tümörün en uzun çapı ölçüldü. SWI görüntülerinin analizi ITSS sayısı hesaplanıp her tümör için ITSS skoru hesaplanarak yapıldı. ITSS'ler SWI sekansında düşük yoğunluklu nokta benzeri veya doğrusal yapılar olarak tanımlandı. Faz görüntüleri değerlendirilerek kanama ve vasküler yapılara bağlı duyarlılık sinyalleri kalsifikasyondan ayırt edildi. SWI derecesi için yapılan ITSS skorlama sistemi şu şekildeydi: Derece 0 = ITSS yok; derece 1 = 1-5 ITSS; derece 2 = 6-10 ITSS; derece 3 = 11'den fazla ITSS (8) (Resim 1). İstatiksel analiz için derece 3 ve 4 gliomlar YDG'lar, derece 1 ve 2 gliomlar ise DDG'lar olarak gruplandırıldı.

İstatiksel analiz SPSS 23.00 yazılım programı kullanılarak yapıldı (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA). Sayısal veriler ortalama ± standart sapma, kategorik veriler frekans (%) olarak ifade edildi. Sayısal verilerin normal dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Verilerin analizi ki-kare testi, Fisher exact test, student-t testi, Mann Whitney-U testi ve Spearman korelasyon testi ile yapıldı. P değeri < 0.05 ise anlamlı kabul edildi.



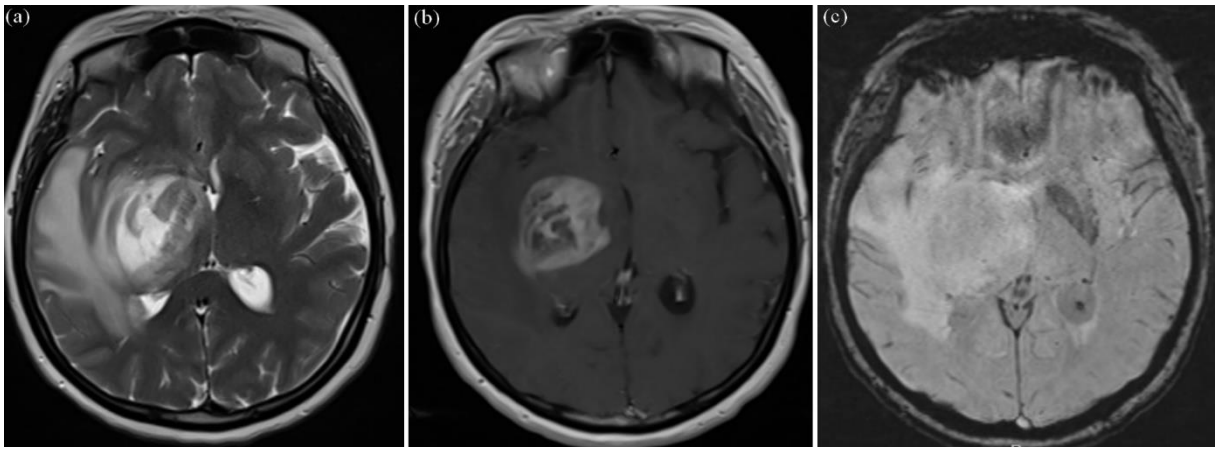
Resim 1. SWI'da intratümöral duyarlılık sinyallerinin dereceleri (beyaz oklar). (a) derece 0. (b) derece 1. (c) derece 2. (d) derece 3.

Bulgular:

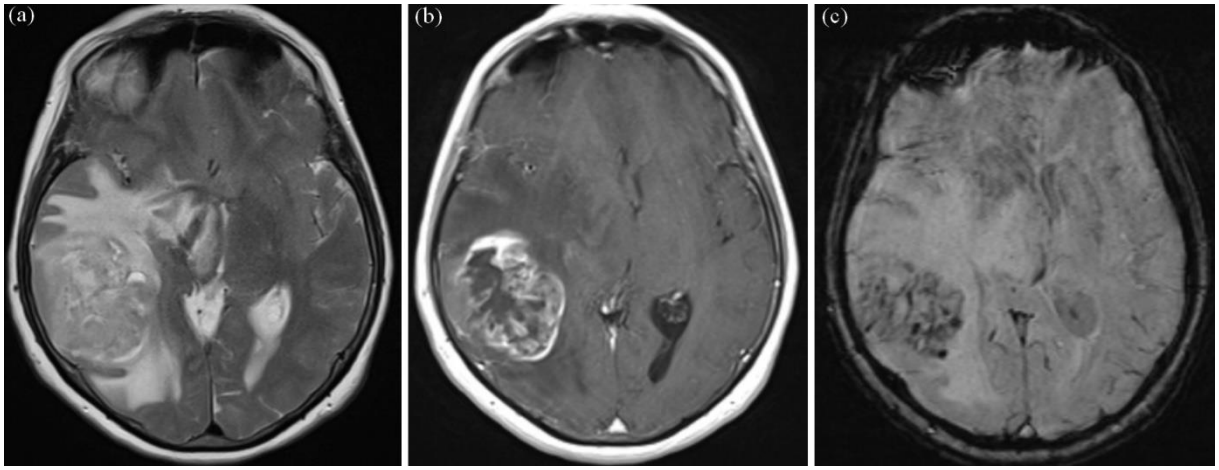
Çalışmaya dahil edilen 34 glial tümörden 14'ü düşük dereceli (3 DSÖ derece I (pilositik astrositom), 11 DSÖ derece II (9 diffüz astrositom,1 oligodendrogliom, 1 fibriller astrositom)), 20'si yüksek derecelidir (5 DSÖ derece III (4 anaplastik oligodendrogliom, 1 anaplastik astrositom), 15 DSÖ derece IV (14 glioblastom, 1 gliosarkom)). YDG'u olan hastaların yaşı DDG'lara göre anlamlı yüksek saptandı ($p = 0.001$). Her iki grup arasında tümör boyutları açısından istatiksel anlamlı farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$). Hasta cinsiyeti ile tümör derecesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0.05$). En fazla ITSS skoru derece 3 (13 tümör) olarak saptandı. ITSS skoru derece 0, 1 ve 2 sırasıyla 10, 9 ve 2 adet tümörde görüldü. YDG gliomlarda ITSS skoru olarak derece 3 hakim iken (13/20), derece 1 ve 2 gliomlarda (DDG) çoğunlukla derece 0 ITSS skoru gözlendi (10/14). YDG'larda ITSS skoru düşük dereceli olana kıyasla istatiksel anlamlı yüksek saptandı ($p = 0.000$). Korelasyon analizinde ise gliomda histolojik derece ile ITSS skoru arasında güçlü pozitif korelasyon izlendi ($r^2 = 0.800$, $p = 0.000$). Ayrıca histolojik dereceden bağımsız olarak tümör boyutu ile ITSS skoru arasında ılımlı pozitif korelasyon saptandı ($r^2 = 0.377$, $p = 0.028$). Olguların demografik, patolojik ve radyolojik verileri tablo 1'de özetlenmiştir. Olgu örnekleri resim 2 ve 3'te gösterilmiştir.

Tablo 1. Karşılaştırmalı yüksek ve düşük dereceli gliomların verileri.

Parametre		Düşük dereceli gliom (Sayı: 14)	Yüksek dereceli gliom (Sayı: 20)	P değeri
Cinsiyet (K/E)		6/8	7/13	> 0.05
Yaş		38 ± 18	58 ± 15	0.001
Boyut (mm)		48 ± 17	53 ± 17	> 0.05
ITSS skoru		0.29 ± 0.46	2.40 ± 0.88	0.000
ITSS derecesi	0	10	0	
	1	4	5	
	2	0	2	
	3	0	13	



Resim 2. Düşük dereceli gliom (DSÖ grade I) olgusu. (a) T2A görüntüde sağ talamik bölgede heterojen hiperintens kitle görülüyor. (b) Kontrastlı T1A görüntüde periferik ağırlıklı yoğun kontrastlanma ve santralinde kontrastlanmayan alanlar (nekrotik alan?) izleniyor. (c) SWI görüntüde kitle içerisinde ITSS saptanmıyor (grade 0).



Resim 3. Yüksek dereceli gliom (DSÖ grade IV) olgusu. (a) T2A görüntüde sağ temporal lobta heterojen hiperintens gross kitle izleniyor. (b) Kontrastlı T1A incelemede kitle periferik heterojen kontrastlanıyor ve santralinde kontrastlanmayan nekrotik-kistik alanlar görülüyor. (c) SWI görüntüde çizgisel, noktasal ve konglomere ITSS'ler (grade 3) görülüyor.

Tartışma:

Çalışmamızda beyin gliom tümörlerinde histolojik derece ile SWI sekansında bakılan ITSS skoru arasındaki ilişkiyi araştırdık. YDG'larda ITSS skorunun DDG'lara göre anlamlı yüksek saptadık. YDG'larda çoğunlukla derece 3 ITSS skorunu hesapladık. DDG'larda ise ağırlıkla ITSS derece 0 hakim iken az sayıda tümörde ITSS derece 1 skorunu saptadık. İntratümöral damarlanma düşük dereceden yüksek dereceli glioma doğru artmaktadır ve neoanjiyogenezin tümörlerin büyümesi ve yayılmasında önemli rolü vardır. Glioblastom gibi grade IV gliomlar daha agresif tümörler olup daha yoğun ve daha hızlı büyüyen kan damarlarına sahip olma eğilimi gösterirler. Bu kan damaları normal kan damarlarına göre daha kıvrımlı olup geniş endotelyal açıklara sahip ve daha kırılgandırlar. YDG'lardaki bu patolojik kılcal damarların sızıntısına ve yırtılmasına bağlı tümör içi mikrokanamalar meydana gelir. Morfolojik olarak noktasal ve lineer ITSS görünümü neoanjiyogenik damarları gösterirken, konglomere görünümde ITSS alanları mikrohemoraji lehinedir.

Çalışmamızda korrelasyon analizinde gliomda histolojik derece ile ITSS skoru arasında güçlü pozitif korrelasyon saptadık. Aydın ve ark. yaptıkları çalışmada da bizim çalışmamız ile uyumlu SWI derecesi ile histolojik derece arasında güçlü korrelasyon bulmuşlardır (9). Pinker ve ark. primer beyin tümörlerini değerlendirdikleri çalışmalarında bizim sonuçlarımıza paralel olarak SWI sekansının gliomları derecelendirmek için yararlı olduğunu bildirdiler (10). Opere olmamış takipte olan DDG olgularında SWI inceleme ile takiplerde daha önce var olmayan ITSS'lerin oluşması veya çok az olan ITSS'lerinin sayısının artması yüksek dereceli tümöre transformasyonu düşündürmelidir.

Çalışmamızda ayrıca histolojik dereceden bağımsız olarak tümör boyutu ile ITSS skoru arasında ılımlı korrelasyon saptadık. Tümör boyutu arttıkça tümör santralinin kanlanmasının bozulmasına paralel olarak iskemi gelişmekte bu da tümör içi nekroz ve patolojik tümöral damarlarda kanamalara sebep olmaktadır. Çalışmamızda YDG'larda tümör boyutunu daha yüksek saptamamıza karşın istatiksel anlamlı farklılık gözlenmedi. DDG'larda ise az sayıda olguda (4 olgu) derece 1 ITSS skorunun saptadık. Bu olguların ortalama tümör boyutunun derece 0 ITSS saptanan DDG tümörlerinin ortalama tümör boyutundan fazlaydı (64 ± 19 mm vs. 43 ± 12 mm). Fakat olgu sayısı sınırlı olduğundan istatiksel analiz yapılamadı. DDG'larda tümör içi düşük dereceli duyarlılık sinyallerinin varlığı tümör boyutu ile ilişkili olabilir. Daha fazla olgu sayıları içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın retrospektif olması dışında başka limitasyonları da mevcuttu. Öncelikle olgu sayımız görece kısıtlıydı. İkinci olarak ITSS derecelendirme metodunun semi-kanitatif ve değerlendiren bağımlı olmasıdır.Üçüncü olarak SWI görüntüleri 1,5 Tesla MRG tarayıcısından elde edilmiştir. 3 Tesla MRG cihazları ile daha yüksek kontrast çözünürlüklü SWI görüntüleri ile ITSS'larının saptanabilirliği artabilmektedir.

Sonuç:

SWI, tümöral vaskülariteyi ve mikro kanamayı saptayarak beyin tümörlerinin yapısal özellikleri hakkında yararlı bilgiler sağlamaktadır. DSÖ tümör derecelendirmesi ile SWI tarafından değerlendirilen derece arasında güçlü korrelasyon olması SWI'ın preoperatif glial tümör derecelendirmesinde önemli rolü olduğunu ve ayrıca düşük ve yüksek dereceli tümörlerin noninvaziv ayrımında faydalı bir görüntüleme modalitesi olduğunu göstermektedir.

Kaynaklar:

1) Schwartzbaum JA, Fisher JL, Aldape KD, et al. Epidemiology and molecular pathology of glioma. Nat Clin Pract Neurol 2006; 2(9): 494-503.
2) Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. Acta Neuropahtol 2007; 114: 97–109.
3) Sugahara T, Korogi Y, Kochi M et al. Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. **J Magn Reson Imaging** 1999; 9(1): 53–60.
4) Mittal S, Wu Z, Neelavalli J, et al. Susceptibility-weighted imaging:technical aspects and clinical applications, part 2. AJNR Am J Neuroradiol 2009; 30: 232-252.
5) Haacke EM, Xu Y, Cheng YC, et al. Susceptibility-weighted imaging (SWI). Magn Reson Med 2004;52:612-6188.
6) Haacke EM, Mittal S, Wu Z, et al. Susceptibility weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 1. AJNR Am J Neuroradiol 2009; 30: 19–30.
7) Chen W, Zhu W, Kovanlikaya I, et al. Intracranial calcifications and hemorrhages: characterization with quantitative susceptibility mapping. Radiology 2014;270:496–505.
8) Park MJ, Kim HS, Jahng GH, et al. Semiquantitative assessment of intratumoral susceptibility signals using non-contrast-enhanced high-field high-resolution susceptibility-weighted imaging in patients with gliomas: comparison with MR perfusion imaging. AJNR Am J Neuroradiol 2009; 30 (7): 1402-1408.
9) Aydin O, Buyukkaya R, Hakyemez B. Susceptibility Imaging in glial tumor grading; using 3 Tesla magnetic resonance (MR) system and 32 channel head coil. Pol J Radiol 2017;82:179-187.
10) Pinker K, Noebauer-Huhmann IM, Stavrou I, et al. High-field, high-resolution, susceptibility-weighted magnetic resonance imaging: improved image quality by addition of contrast agent and higher field strength in patients with brain tumors. Neuroradiology 2008; 50(1): 9-16.

Presentation ID / Sunum No= 224

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Ev Tozu Akarı Alerjisi Olan Çocuk Hastaların Ebeveynlerinin Ev Tozu Akarı Önlemlerine Uyumu

Pınar Gür Çetinkaya, Özge Soyer
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, 06100 Sıhhiye, Ankara, Turkey.
Pınar Gür Çetinkaya, Uzman Doktor. *Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara, TÜRKİYE. e-mail: pinar_gur3334@hotmail.com*
Özge Soyer, MD, Profesör. *Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara, TÜRKİYE. e-mail: ozgeusoyer@gmail.com*
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı,
06100 Sıhhiye, Ankara, Turkey.
Tel.: +90 312 3051700
Fax: +90 312 3112357

ÖZ

Amaç: Ev tozu akarları, alerjik hastalıklara neden olan en önemli alerjenlerdendir. Akarların en önemli alerjen ürünü dışkıları olup bu ürünler 20-25 µm boyutlarındadır. Akarlar, göz, üst ve alt solunum sistemini, cildi etkileyerek alerjik bulgulara yol açarlar. Birçok akar türü bulunmakta olup Türk çocuklarında en yaygın akar duyarlılıkları D. pteronyssinus ve D. farinae olarak raporlanmıştır. Akar alerjisinin tedavisi ve önlenmesinde, ev tozu akarlarından korunma önlemleri oldukça önemli yer tutmaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Çocuklarında akar alerjisi olan ebeveynlerin akar korunma önlemlerini uygulama ve bakış açılarının gösterilmesi amaçlanmıştır. Çalışma, akar duyarlılığı olan hastaların ebeveynlerine ev tozu akar önlemlerini içeren anket sorularının telefonda sorulması ile gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Anket çalışmasına ortanca yaşı 10.0 (6.8-13.2) yıl olan 103 hasta katıldı. Annelerin 34'ü (%33,0) lise, 32'si (%31,1) ön lisans veya üniversite, geri kalanı ise (n=37, %35,9) okuma yazma bilmeyen veya ilkokul-ortaokul mezunu olan annelerdi. Kırk bir (%39,8) anne çalışmakta olup bunların çoğu üniversite ve önlisans (n=28, %68,3) mezunu idi. Toplam 41 hastanın ebeveynleri (%39,8) akar alerjisinden korunma önlemlerini tam olarak uyguladıklarını belirtirken, çalışma popülasyonunun geri kalanı (n=62, %60,2) önlemleri kısmi olarak uygulayabilmişlerdi. Önlemlere kısmi uyum sağlayabilenler en çok çalışan anneler (n=32, %78, p=0,002) ve üniversite-ön lisans mezunu olan annelerdi (n=21, %65,6, p=0,407). Kısmi uygulamanın en önemli nedeni, bu önlemlerin oldukça zaman aldığı düşüncesiydi (n=36, %58.1). Önlemlerin kısmi uygulanması açısından risk faktörlerini ortaya koymak için yapılan analize göre, çalışan anne olmak [OR: 4,072, %95 CI: 1,350-12,882, p=0,013] ve önlemlerinin yararsız olduğu düşüncesine sahip olmak [OR: 4,886, %95 CI: 1,499-15,923, p=0,008] risk faktörleriydi.

Sonuç: Bu çalışma, ev tozu akar alerjisinden korunma önlemlerine uyumda sosyokültürel ve sosyoekonomik durumun önemini ortaya koymaktadır. Pratikte, ev tozu akar alerjisinden korunma önlemlerine tam uyum büyük ölçüde annenin çalışma durumu ve önlemleri uygulamak vakit ayırmasına bağlıdır.

Giriş

Ev tozu akarları, alerjik hastalıklara neden olan en önemli alerjenler arasındadır. Ortalama boyutu 300 µm olan akarşarın en önemli alerjenik ürünü dışkılarıdır. Bu ürünler 20-25 µm boyutlarında olup göz, üst ve alt solunum sistemi ile cildi etkiler. En önemli alerjenik akarlar, Dermatophagoides pteronyssinus (D. pteronyssinus), Dermatophagoides farina (D. farina), Euroglyphus maynei ve aslında bir depo akarı olan Blomia tropicalis'dir. Türk çocuklarında en yaygın akar duyarlılıkları ise D. pteronyssinus ve D. farinae olarak bilinmektedir.

Akarların besinleri mantarlar, bakteriler, mayalar ve sıcakkanlı hayvanlar tarafından dökülen deri döküntüleridir. Halı, yatak, kanepe gibi deri döküntülerinin bol olduğu yerler akarlar için gerekli olan nem, sıcaklık ve besin maddesi açısından uygun ortamlardır. Bu nedenle akar alerjisinin yönetiminde ilk ve en önemli adım, akarlardan korunmadır. Ev tozu akarlarından korunma önlemleri arasında yatak takımlarında, yorganlarda ve yastıklarda kullanılan malzeme, nem kontrolü, evin havasının temizlenmesi, evin zemininin temizlenmesi, halılar ve elektrikli süpürge kullanımı (HEPA) önemli yer tutmaktadır. Bu önlemler, akar alerjisinin yönetiminde tedavi kadar önemlidir. Bu nedenle alerji polikliniklerinde akar duyarlılığı olan hastalara akar korunma önlemleri rutin olarak anlatılmkatadır; ancak pratikte bu önlemleri tam olarak uygulamak her zaman mümkün olmamaktadır. Hastaların önlemlere uyumsuzluğunun nedenlerinin belirlenmesi, tedaviye uyumu sağlamak için oldukça önemlidir. Bu çalışmada, akar alerjisi bulunan çocukların ebeveynlerin akar korunma önlemlerine nasıl uyguladıkları ve bakış açılarını ortaya koymayı amaçladık.

Yöntem ve Metod

Hastalar

Çalışma, Mayıs 2020'de akar duyarlılığı olan çocukların aileleri ile gerçekleştirildi. D. pteronyssinus ve/veya D. farina duyarlılığı olan çocukların ebeveynlerine telefonla anket uygulandı. Akar duyarlılığı olan toplam 118 hasta dosyasına ulaşıldı; ancak 103 (%87,3) aileye telefonla ulaşılabildi, hepsi çalışmaya katılmayı ve soruları cevaplamayı kabul etti. Ebeveynlere hastanın alerjik hastalıkları (astım, alerjik rinit, atopik dermatit), ailede atopi, alerjik hastalık için ilaç kullanımı, anne ve baba eğitim düzeyi, annenin çalışma durumu, yatak, yorgan, nevresimlerin, yastığın yapıldığı malzemeler hakkında sorular soruldu. Ayrıca, hastanın kullandığı çarşafların yastık, yorgan örtüleri, perdeler, hasta odasının halıları, ev temizliği, mobilya tozlarının alınması, tüylü oyuncak varlığı, HEPA filtreli elektrikli süpürge kullanımı, hava temizleyici ve nemlendirici kullanımı, evde rutubet, evin ısıtma sistemi, evde sigara içilmesi, hastanın okuldan geldikten sonra alerji semptomlarının şiddetlenmesi, sınıfta rutubet varlığı, akardan korunma önlemleri hakkında bilgi sahibi olup olmadıkları, bu önlemlerin yararlılığı hakkındaki görüşlerini içeren bir anket uygulandı **(Tablo I)**. Hastanın yaşı, akar duyarlanma zamanı, hastanın takip süresi, eşlik eden alerjen duyarlılığı, total immunoglobulin E (IgE), deri prik testi (DPT) sonuçları ve eozinofil mutlak sayılarına hasta dosyalarından ulaşıldı. Tüm ebeveynler çalışma hakkında bilgilendirildi ve sözlü aydınlatılmış onamları alındı.

Deri Prick Testi

D. pteronyssinus, D. farina, Alternaria alternate, yabani ot polen karışımı (Parietaria judaica, Chenopodium alba, Artemisia vulgaris, Plantago, Salsola kali), ağaç polen karışımı (Corylus avellana, Betula alba, Populus alba ile deri prick testleri (DPT), Platanus vulgaris, Olea europaea, Ulmus campestris, Quercus robur, Salix caprea), çim poleni karışımı (Poa pratensis, Festuca pratensis, Phleum pretense, Avena sativa, Dactylis glomerata, Lolium perenne), kedi ve köpek tüyü, hamamböceği alerjen özütleri (®Staller , Antony, Fransa), süt, yumurta akı, ceviz, fındık badem, fıstık, kaju, mercimek alerjen ekstraktları, pozitif (10 mg/mL histamin) ve negatif kontroller (%0,9 serum fizyolojik) ile iki yaş altındaki hastaların sırt bölgesine, iki yaş üstü hastaların önkollarının ön yüzüne uygulandı. DPT'ler uygulamadan 15-20 dakika sonra değerlendirildi ve kabartı çapı 3 mm ve üzeri olanlar pozitif kabul edildi.

İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler SPSS Sürüm 22.0 istatistik yazılım paketi (IBM SPSS Statistics Chicago, Ill) kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler normal olarak dağılmadığı için veriler medyan ve çeyrekler arası aralıklar (IQR) olarak verilmiştir. Kategorik değişkenlerde gruplar arasındaki farklılıkları analiz etmek için ki-kare ve Fisher testleri kullanıldı. Parametrik olmayan sürekli değişkenler, sırasıyla iki ve ikiden fazla grup için Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis analizleri kullanılarak analiz edildi. $p<0,05$ değeri anlamlı kabul edildi. %95 güven aralıklarına (CI) sahip olan olasılık oranları (OR'ler), akardan korunma önlemlerine kısmi uyum açısından risk faktörlerini ortaya çıkarmak için tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerle hesaplandı. Tek değişkenli analizde p değeri 0.20'den küçükse değişkenler çok değişkenli analize dahil edildi. Çok değişkenli analizde risk faktörleri olarak $p <0,05$ değeri kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya ortanca yaşı 10.0 (6.8-13.2) olan toplam D. pteronyssinus ve/veya D. farina duyarlı 103 çocuk (% 56.3 erkek) katıldı. Anket 38 sorudan oluşmaktaydı ve tüm velilerle telefonla görüşülmüştü. Çocukların

bakımından öncelikle anneler sorumlu olduğu için sorular anneler tarafından (n=100, % 97,1), sadece üç ailede (% 2.9) babalar tarafından cevaplandı. Ailelere telefonla sorulan anket formundaki sorular detaylı olarak Tablo I'de gösterilmektedir.

Hastaların 65'i (% 63.1) hem D. pteronyssinus hem de D. farina'ya duyarlıydı, 38'i (% 36.9) D. pteronyssinus'a veya D. farina'ya duyarlıydı (Şekil 1). Hastaların neredeyse yarısının (n=52, %50,5) akar dışında yiyeceklere, hayvan tüyü ve aeroalerjenlere karşı da duyarlılığı vardı. Seksen hastada (%77,7) alerjik rinit, 76'sında (%73,8) astım ve 30'unda (%29,1) atopik dermatit vardı. Hastaların 57'sinin (%55,3) ailesinde atopi öyküsü vardı. Yetmiş altı astımlı hastadan altısı (%7,9) son dört hafta içinde, 26'sı (%34,2) son 12 ayda astım atağı geçirdi. Bu 26 hastanın yedisine (%26,9) astım nedeniyle oral kortikosteroid kullanımı vardı. Son bir yıl içinde hiçbir hastanın astım atağı nedeniyle hastaneye yatışı olmamıştı (Tablo I).

Annelerin ikisinde okuma yazma bilmeyordu (%1,9), 26'sı ilkokul mezunu (%25,2), dokuzu ortaokul mezunu (%8,7), 34'ü lise (%33,0), 32'si ön lisans veya üniversite (%31,1) mezunuydu. Babaların 14'ü (%13,6) ilkokul, 13'ü (%12,6) ortaokul, 26'sı (%25,3) lise, 50'si (%48,5) ön lisans veya üniversite mezunu idi. Kırk bir (%39,8) hastanın annesi çalışıyordu ve çoğu üniversite/ön lisans mezunuydu (n=28, %68,3). Ebeveynlerin 90'ı (%87,4) akar korunma önlemleri hakkında bilgiye sahipken, geri kalanı (n=13, %12,6) ev tpzu akar korunma önlemleri herhangi bir bilgiye sahip değildi. Akar korunma önlemlerine ilişkin bilgiler 61 hasta ebeveyninde (%67,7) hekimden, 19'unda (%21,1) hekim ve internetten, yedisinde (%7,7) yalnızca internetten ve üç hasta ebeveyninde (%3,3) diğer kaynaklardan elde edildi.

Toplam 41 hastanın ebeveynleri (%39,8) ev tozu korunma önlemlerini uyguladıklarını belirtirken, çalışma popülasyonunun geri kalanı (n=62, %60,2) çeşitli nedenlerle önlemleri uygulayamamıştı. Bu nedenlerden biri, ev tozu akar önlemlerinin zaman alan bir uygulama olduğu düşüncesiydi (n=36, %58.1). Bunu ev tozu akar ölçümlerinin yararsız bir uygulama olduğu düşüncesi (n=11, %17,7), ekonomik nedenler (n=8, %12,9), önlemler hakkında yeterince bilgi sahibi olmama (n=4, %6,5), ergen hasta olması nedeniyle önlemlere uyulmaması (n=2, %3,2) ve hastanın herhangi bir semptomu olmadığı için ölemlerin gevşetilmesi (n=1, %1,6) takip etmekteydi. Ayrıca, 62 hastanın ebeveyni (%60,2) akar alerjisine yönelik önlemlerin kesinlikle yararlı olduğunu düşünürken, 33'ü (%32,0) bunların kısmen yararlı olduğunu düşünmekteydi, sekizi ise (%7,8) önlemlerin tamamen yararsız olduğunu düşünüyordu (Tablo I).

Annelerin eğitim düzeyleri karşılaştırıldığında, çoğu üniversite/önlisans mezunu annelerin perdeleri üç ayda bir (%34,4), diğer eğitim düzeyindeki anneler ise perdeleri ayda bir temizlediği görüldü (p=0,021). Ayrıca üniversite/önlisans mezunu anneler HEPA filtreli elektrikli süpürgeyi (%75,0, p<0,001) ve tüysüz halıyı (%87,5, p=0,030) tercih ederken; okuma yazma bilmeyen ve ilkokul mezunu anneler evde halıfleks tercih etmişlerdir (p=0,015). Üniversite/ön lisans mezunu annelerin çoğu diğer eğitim düzeyine sahip annelere göre ev tozu akar korunma önlemleri hakkında bilgi sahibi idi (p=0,027) ve önlemler hakkındaki bilgi kaynakları çoğunlukla doktor ve internet olsa da, diğer eğitim düzeyine sahip annelerde ana kaynak sadece doktorlardı (p=0,025). Ayrıca ve üniversite/ön lisans mezunu annelerin diğer eğitim kademelerine sahip annelere göre daha fazla bir işte çalıştıkları görüldü (p<0,001). Ancak babaların eğitim düzeyleri ile ev tozu akar korunma önlemleri hakkında bilgi sahibi olma (p=0,315), önlemlerin yararlı olduğu düşüncesi (p=0,985) ve önlemlerin uygulanması (p=0,596) arasında hiçbir ilişki yoktu. Yine, Üniversite/ön lisans mezunu babalar da önlemler konusunda annelere benzer şekilde daha çok doktorlardan (29/50, %58,0) ve ardından doktor+internetten (50'nin 16'sı, %32) bilgi sahibi olmuşlardı (p=0,010).

Çalışmayan annelerin %62,9'u hastanın çarşafını haftada bir değiştirirken, çalışan annelerin %43,9'u ve %41,5'i haftada iki kez (p=0,001) değiştiriyorlardı. Çalışmayan annelerin %54,8'i perdeleri ayda bir temizlerken, çalışan annelerin %31,7'si üç ayda bir ve yalnızca % 34,1'i ayda bir temizlemişlerdi. Çalışmayan annelerin %51,6'sı ve %33,9'u evin zeminini sırasıyla haftada iki kez ve her gün temizlerken, çalışan annelerin % 43,9'u haftada iki gün, % 34,1'i haftada bir gün temizlemişlerdi (p=0,002). Çalışmayan annelerin %51,6'sı haftada iki kez evdeki eşyaların tozunu alırken, % 32,3'ü her gün alıyordu, çalışan annelerin ise %41,5'i haftada iki kez, %29,3'ü haftada bir kez toz almaktaydı (p=0,013). Halı veya kilim silkeleme sıklığına bakıldığında çalışmayan annelerin %57,4'ü, çalışan annelerin ise %81,4'ü hiç silkelememektelerdi (p=0,009). Ayrıca çalışmayan annelerin %51,6'sı önlemlere tam olarak uyduklarını belirtirken, bu oran çalışan annelerde sadece %22 idi (p=0,002). İstatistiksel bir fark olmamasına rağmen, çalışan anneler sıklıkla HEPA filtreli elektrikli süpürge kullanmaktaydılar (p=0,085, %56,1'e karşı, %40,3). Bununla birlikte, anti-alerjik yorgan/yastık (% 17,7'ye karşı % 12,2, p=0,319) veya anti-alerjik halı (%8,6'ya karşı %15,5, p=0,265) kullanım oranı çalışan ve çalışmayan anneler arasında benzerdi.

Son 12 ayda astım atağı olan hastalar, D. pteronyssinus ve/veya D. farina duyarlılığı (% 20.4) belirlenmeden önce daha fazla oranda evde tüylü hayvan beslemişlerdi (%20,4'e karşı %3,8, p=0,047). Son 12 ayda oral kortikosteroid tedavisi verilen hastalarda hava temizleyici (p=0,019) ve anti-alerji halı (p=0,014) kullanımı daha sıktı. Ek olarak, önlemlere uyum ile hastanın yaşı (p=0,544) veya hastanın takip edilme süresi (p=0,215) arasında bir ilişki yoktu.

Çok değişkenli analizde, çalışan anne olmak [OR: 4.072, %95 CI: 1.350-12.882, p=0.013] ve önlemlerin yararsız olduğu düşüncesine sahip olmak [OR: 4.886, %95 CI: 1.499-15.923, p=0.008], akar korunma önlemlerine kısmi uyum açısından risk faktörleriydi.

Tartışma

Bu çalışma, üniversite/ön lisans mezunu ve çalışan annelerin ev tozu akar korunma önlemlerine tam olarak uyamadıklarını ortaya koymuştur. Tedbirlerin tam olarak uygulanmamasının en önemli nedeni, önlemlerin annelere göre çok fazla zaman almasıydı. Önlemlerin yararsız olduğu düşüncesi ve çalışan anne olmak ise önlemlere kısmi uyum açısında risk faktörleri olarak tespit edildi. Son 12 ayda astım atağı geçiren hastalar, D. pteronyssinus ve/veya D. farina duyarlılığı belirlenmeden önceki yıl astım atağı olmayan hastalara göre evde daha fazla oranda tüylü evcil hayvan beslemişlerdi. Son 12 ay içinde oral kortikosteroid tedavisi alan hastaların ebeveynleri, steroid tedavisi görmeyen ebeveyn hastalarına göre sıklıkla hava temizleyici ve anti-alerji halısı kullanmışlardı.

Ev tozu akar duyarlılığı olan çocuklarda alerjik hastalıkların birincil ve ikincil önlenmesinde korunma önlemlerinin oldukça etkili olduğu gösterilmiştir. Bu önlemler, akar alerjisini kolaylaştıran maruziyeti, kaynakları, rezervuarları ve faktörleri azaltmayı veya ortadan kaldırmayı amaçlamaktadır. Genel olarak, çalışmalarda vurgulanan ana nokta, önlemlerin yalnızca kombinasyon halinde uygulandıklarında yararlı olduğudur. Çalışmaların çoğu, hava temizleyicileri, HEPA filtreli elektrikli süpürgeler, akar önelyici yatak örtüleri kullanılarak gösterilmiştir. Ancak, önlemler ayrı ayrı çalışmalarda incelendiğinde akciğer fizyolojisini, astım kontrolünü, alevlenmeleri, hastaneye yatışı veya inhale steroid kullanımını iyileştirmediği görülmüştür. Öte yandan, ebeveynler bu önlemleri birlikte uyguladıklarında, okula devamsızlık, astım semptomları ve alerjen seviyeleri önemli ölçüde iyileşmiştir. Bu önlemlerin en etkili kombinasyonu, nemin %35 ile %50 arasında tutulması, çarşafların düzenli olarak yıkanması, evin zemininin HEPA filtreli elektrikli süpürge ile süpürülmesi ve uygun materyalle yapılmış yatak/yastık kılıflarının kullanılmasıdır. Bununla birlikte, bu önlemlere tam uyum gerçek hayatın yoğun temposu nedeniyle aileler için zor olabilir. Benzer şekilde, çalışan ve üniversite/ön lisans mezunu annelerin de önlemlere tam olarak uyamadıklarını görüldü. Çalışmamızın bu ilginç sonucunun en önemli nedeni, bu eğitim düzeyine sahip annelerin yaklaşık dörtte üçünün çoğunlukla çalışıyor olması ve önlemlere tam uyum için yeterli zamana sahip olmamasıdır. Bu sonuç, önlemlere ilişkin literatürdeki önceki çalışmalardan farklılık göstermektedir. Önceki çalışmalara göre ebeveynlerin eğitim düzeyi önlemlere uyumu etkilememekteydi. Ek olarak, başka bir çalışmada ailenin ekonomik durumunun, akar geçirmez yastık ve yatak örtüleri satın almayı etkilediğini göstermiştir. Çalışmamızda çalışan annelere çalışmayan annelere göre daha sık HEPA filtreli elektrikli süpürge kullanmasına rağmen, çalışan anneler ile çalışmayan anneler arasında anti-alerji yorgan/yastık/halı satın alma konusunda fark yoktu. Bu tür çalışmalardaki farklılıkların temel nedeni toplumların sosyo-kültürel ve sosyo-ekonomik dinamikleri olabilir.

Çalışmamızda, akar korunma önlemlerine kısmi uyum açısından risk faktörlerini de belirledik. Buna göre önlemlerin yararsız olduğu düşüncesi ve çalışan anne olma risk faktörleri olarak bulunmuştur. Literatürdeki çalışmaların bir kısmı da önlemlerin yararsız olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde ebeveynlerden bazıları bu önlemlerin yararsız olduğunu düşünmüş ve şikayetlerinde herhangi bir iyileşme sağlanamamıştır. Öte yandan, annenin eğitim durumu, annenin çalışma durumu, hastanın yaşı, takip süresi (uzun takip süresi nedeniyle bıkkınlık hissi) veya alerjik hastalığın ciddiyetinden bağımsız olarak tüm hasta ebeveynlerindeki düşünce buydu ve kısmi uyuma neden olan en önemli faktördü. Çalışan annelerin zamanının olmaması, önlemlere kısmi uyumun başlıca nedeniydi. Ebeveynlere göre, önlemlere tam uyum son derece zaman alan bir durumdu. Bu nedenle çalışan anneler önlemlere uyum sağlayamadı. Ek olarak, ekonomik nedenler kısmi uyumun bir başka nedeni idi. Aileler süpürme, toz alma, temizleme ve yıkama uygulamaları yaptıkları halde, anti-alerji yatakları, kılıflar ve halılar, HEPA filtreli elektrikli süpürgeler pahalı olduğu için birçok aile bu önlemere uyum sağlayamamıştı. Literatürdeki çalışmalarda da benzer sonuçlar vurgulanmıştır. Mevcut çalışmanın tüm bu sonuçları, önlemlere uyumu artırmak için tedavi sırasında hasta ve ebeveynlerin motivasyonunu artırmanın önemini göstermektedir.

Ebeveynlerin çoğu ev tozu akar korunma önlemleri hakkında bilgiye sahipti. Birçoğu bu bilgileri hekimlerinden alırken, ön lisans mezunu ve üniversite mezunu anneler de internetten edinmişlerdi. Günümüzde internet kullanımı yaygın olup, küçük kasabalarda hatta köylerde bile internete erişim sağlanabilmektedir. Ancak bilginin araştırılmasında ailelerin eğitim durumu, evde internet erişimine göre çok daha önemlidir. Ailelerin çoğunda hastaların bakımından anneler sorumluydu ve bu nedenle çalışmamızdaki soruları anneler cevapladı. Bu nedenden dolayı da annelerin eğitim düzeyi ile internet kullanımının doğru orantılı olduğunu gördük. Ayrıca babaların eğitim düzeyi ile önlemlere ilişkin internet üzerinden erişilen bilgiler arasında da ilişki vardı. Çalışmamızda da görüldüğü gibi alerji kliniklerine başvuran çocuk hasta ailelerinin eğitim düzeyi artarken literatürde internet kullanımının da arttığı vurgulanmıştır. Başka bir çalışmada, düzeyine bakılmaksızın eğitim, küçük yaştaki ebeveynler ve küçük çocukların ebeveynlerinde sağlık sorunları için interneti kullanma eğiliminde artış olduğunu göstermiştir. Ancak biz yaştan bağımsız olarak sadece eğitim durumu ile internet kullanımı arasında bir ilişki olduğunu gösterdik.

Çalışma popülasyonumuzda, son bir yıl içinde oral kortikosteroid kullanan hastaların ebeveynleri, steroid tedavisi almayan hastaların ebeveynlerine göre daha sık hava temizleyici ve anti-alerjik halı kullanmışlardır. Bunun nedeni, şiddetli astım atakları olan ebeveynlerin akar maruziyetini tamamen ortadan kaldırmak için temizleme, yıkama veya toz alma dışındaki önlemleri tam olarak uygulamaya çalışması olabilir.

Mevcut çalışmanın önemli kısıtlaması, kesitsel bir çalışma olmasıdır ve bu nedenle uzun vadeli hasta-ebeveyn uyumu değerlendirilemez. Diğer bir kısıtlama ise çalışma küçük bir popülasyonda yürütüldüğünden, sonuçların ev tozu akar duyarlılığı olan tüm hasta popülasyonuna genellenememesidir. Bu çalışmanın en önemli güçlü yanı ise ailelerin önlemlere gerçek hayatta uyum sağlayayıp sağlayamadığını değerlendirmesidir. Bu çalışma, sosyokültürel ve sosyoekonomik faktörlerin ev tozu akar korunma önlemlerine uyumun önemini ortaya koyması açısından da değerlidir.

Sonuç olarak, ev tozu akar duyarlılığı olan çocukların ebeveynlerinin çoğu akar korunma önlemlerinin faydalı olduğunu düşünüyor; ancak önlemlerin çok fazla zaman alması görüşü ön planda bulunmaktadır. Gerçek hayatta, önlemlere tam uyum büyük ölçüde annenin çalışma durumuna ve önlemleri yaşamda uygulamak için yeterli zamana sahip olup olmamaya bağlıdır.

Tablo I. *Hastalara uygulanan anket ve cevapları*

Hasta (n=103)	**n**	**%**
Tozlu ortamda öksürük, nefes darlığı	61	%59,2
Tozlu ortamda burun kaşıntısı, hapşırık	74	%71,8
Tozlu ortamda deri kaşıntısı	41	%39,8
İnhaler steroid kullanımı	57	%55,3
LTRA kullanımı	28	%27,2
Antihistamin kullanımı	31	%30,1
Nasal steroid	10	%9,7
Son bir ayda astım atağı yaşayanlar	6	%7,9 (6/76)
1	4	%66,6
3	1	%16,6
4	1	%16,6
Son bir yılda astım atağı yaşayanlar	26	%34,2
1	14	%53,8
2	7	%26,9
3	1	%3,8
6	3	%23,0
8	1	%3,8
Son bir yılda oral steroid kullanımı gerektiren astım atağı yaşayanlar	7	%9,2 (7/76)
Son bir yılda astım nedeniyle hastanede yatış	0	0
Annenin eğitim durumu		
Okur yazar değil	2	%1,9
İlk okul mezunu	26	%25,2
Orta okul mezunu	9	%8,7
Lise mezunu	34	%33,0
Ön lisans mezunu	3	%2,9
Üniversite mezunu	29	%28,2
Çalışan anne	41	%39,8
Çocuğun yattığı yatağın türü		
Elyaf	83	%80,6
Pamuk	9	%8,7
Yün	8	%7,8
Bambu	1	%1,0
Lateks	1	%1,0
Silikon	1	%1,0

Çocuğun kullandığı yorganın türü		
Elyaf	71	%68,9
Pamuk	19	%18,4
Yün	9	%8,7
Bambu	1	%1,0
Lateks	1	%1,0
Silikon	1	%1,0
Kaz tüyü	1	%1,0
Çocuğun kullandığı yastığın türü		
Elyaf	71	%68,9
Pamuk	17	%16,5
Yün	11	%10,7
Bambu	1	%1,0
Lateks	1	%1,0
Silikon	1	%1,0
Kaz tüyü	1	%1,0
Çocuğun kullandığı nevresimleri değiştirme sıklığı		
Haftada iki	17	%16,5
Haftada bir	57	%55,3
İki haftada bir	27	%26,2
Üç haftada bir	2	%1,9
Çocuğunuzun kullandığı battaniyeleri silkeler misiniz?		
Hiç silkelemem	40	%38,8
Haftada bir/iki kez silkelerim	18	%17,5
	44	%42,7
Her gün silkelerim	1	%1,0
İki haftada bir silkelerim		
Evde perdenin türü nedir?		
İnce tül+güneşlik	70	%68,0
Kalın perde	8	%7,8
Stor perde	22	%21,4
Keten perde	3	%2,9
Perdeleri ne sıklıkt temizliyorsunuz?		
Haftada bir	4	%3,9
İki haftada bir	1	%1,0
Ayda bir	48	%46,6
İki ayda bir	5	%4,9
Üç ayda bir	28	%27,2

Altı ayda bir	11	%10,7
Yılda bir	6	%5,8
Çocuğunuzun odasında antialerjik halı var mı?		
Evet	11	%10,7
Hayır	75	%72,8
Yerde hiçbir şey serili değil	17	%16,5
Çocuğunuzun antialerjik yorgan/yastık kullanıyor mu?		
Evet	16	%15,5
Hayır	87	%84,5
HEPA filtreli süpürge kullanıyor musunuz?		
Evet	48	%46,6
Hayır	55	%53,4
Çocuğunuzun yattığı odada halı var mı?		
Yerde hiçbir şey serili değil	17	%16,5
İnce bir halı var	24	%23,3
Kilim-yolluk var	17	%16,5
Normal halı var	28	%27,2
Halı üzerinde örtü serili	3	%2,9
Normal ama küçük bir halı var	2	%1,9
Antialerjik halı var	11	%10,7
Yün halı var	1	%1,0
Çocuğunuzun odasındaki halı tüylü mü?		
Evet	34	%33,0
Hayır	52	%50,5
Yerde hiçbir şey serili değil	17	%16,5
Evin zeminin ne sıklıkta siliyorsunuz?		
Hergün	26	%25,2
Gün aşırı	1	%1,0
Haftada iki gün	50	%48,5
Haftada bir	23	%22,3
İki haftada bir	1	%1,0
Ayda bir	2	%1,9
Evdeki eşyaların tozunu ne sıklıkta alıyorsunuz?		
Hergün	30	%29,1
Gün aşırı	1	%1,0
Haftada iki gün	49	%47,6
Haftada bir	20	%19,4
İki haftada bir	1	%1,0

Ayda bir	2	%1,9
Evde halıfleks var mı?		
Var	13	%12,6
Yok	90	%87,4
Çocuğun odasında tüylü peluş oyuncak var mı?		
Var	27	%26,2
Yok	76	%73,8
Oda havasını temizleyen cihaz kullanıyor musunuz?		
Evet	3	%2,9
Hayır	100	%97,1
Oda havasını nemlendiren cihaz kullanıyor musunuz?		
Evet	5	%4,9
Hayır	98	%95,1
Evde rutubet var mı?		
Var	15	%14,6
Yok	88	%85,4
Evde tüylü hayvan var mı?		
Var	12	%11,7
Yok	91	%88,3
Ev tozu duyarlılığı tespit edilmeden önce evde tüylü hayvan var mıydı?		
	17	%16,5
Vardı	86	%83,5
Yoktu		
Evde sigara içiliyor mu? (Balkon dahil)		
Evet	40	%38,8
Hayır	63	%61,2
Evde ne ile ısınılıyor?		
Kalorifer	90	%87,4
Soba	11	%10,7
Klima	2	%1,9
Evi ne sıklıkta havalandırıyorsunuz?		
Her gün	101	%98,1
Gün aşırı	1	%1,0
Haftada iki gün	1	%1,0
Halı ve kilim silkeliyor musunuz?		
Hiç silkelemem	69	%67,0
Her gün silkelerim	6	%5,8

Gün aşırı silkelerim	4	%3,9
Haftada iki gün silkelerim	7	%6,8
Haftada bir silkelerim	3	%2,9
İki haftada bir silkelerim	7	%6,8
Ayda bir silkelerim	5	%4,9
Evde hiç halı yok	2	%1,9
Çocuk okuldan gelince şikayetlerinde artış oluyor mu?		
Oluyor	40	%38,8
Çok sık değil	28	%27,2
Olmuyor	31	%30,1
Sınıfta rutubet var mı?		
Evet	4	%3,9
Hayır	95	%92,2
Bilmiyor	4	%3,9
Sınıfta ne ile ısınılıyor?		
Kalorifer	96	%93,2
Soba	2	%1,9
Klima	1	%1,0
Bilmiyor	4	%3,9
Ev tozu akar önlemlerini daha önce kaç hasta ailesi duymuştu	90	%87,4
Nereden duymuşlardı	**90**	
Doktoru bilgilendirmişti	61	%67,7
Doktor+İnternet	19	%21,1
İnternet	7	%7,7
Çevresinden duyduğu kadarıyla	3	%3,3
Ev tozu önlemlerine ne kadar dikkat ediyorlar		
Tam uyguladığını düşünüyor	41	%39,8
Tam uyguladığını düşünmüyor	62	%60,2
Ev tozu akar önlemlerini neden tam olarak uygulayamıyorlar	**62**	
Oldukça vakit alıyor	36	%58,1
İşe yaradığını düşünmediği için yapmak istemiyor	11	%17,7
Maddi nedenlerden dolayı	8	%12,9
Tam bilgisi olmadığından uyguladığını hissetmiyor	4	%6,5
Çocuğu ergen olduğu için kurallara uymuyor	2	%3,2
Şikayeti olmadığı için önlemleri gevşetmişler	1	%1,6

Ev tozu akar önlemlerinin işe yaradığını düşünüyor musunuz?		
Kesinlikle işe yarıyor	62	%60,2
Biraz işe yarıyor	33	%32
Hiç işe yaramıyor	8	%7,8

LTRA; lökotrien reseptör antagonisti

Presentation ID / Sunum No= 228

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Demans Tedavisinde İlaç Etkileşimleri ve İlaçlarin İstenmeyen Etkileri

Dr. Bahar Erbaş
Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul
İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Nöroloji Bölümü

ÖZET:

Amaç: Demans hastaları sıklıkla komorbid hastalıkları olan ileri yaşta hastalar olduğundan çoğunlukla polifarmasi gereği ortaya çıkar. Çalışmamızda demans hastalarında polifarmasi, ilaç etkileşimleri ve ilaç yan etki oranlarının ortaya konması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmamız retrospektif, kesitsel bir araştırmadır. Mart-Ağustos 2020 tarihleri arasında nöroloji polikliniğine başvuran, demans tanılı hastalar çalışmaya dahil edilmiş, demografik bilgiler, demans tipi, hastaların uzun dönem (en az üç ay) kullanması amacıyla başlanan ilaçlar ve ilaçların yan etkileri kaydedilmiş, ilaç etkileşimleri açık erişimli bir veritabanı ile saptanmıştır. En az beş ilaç kullanımı polifarmasi olarak kabul edilmiştir. İlaç etkileşimleri şiddetine göre veritabanı tarafından; major, orta ve minör olarak seviyelere ayrılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 13 (%54,2) erkek ve 11 (45,8) kadın olmak üzere toplam 24 hasta dahil edildi. Yaş ortalaması 77,2±8,73 (57-92) ve demans tanısı sürelerinin ortalaması 2,17±1,74 (0,3-6) olarak saptandı. En sık demans tipi Alzheimer tipi demans (13 hasta), diğerleri ise mikst demans (6 hasta), Parkinson demansı (3 hasta) ve diğer tip demanslardı (2 hasta). Demans tedavisinde rivastigmin (R) 4, donepezil (D) 3, R+memantin 11 ve D+memantin 6 hastada kullanılmıştı. Polifarmasi sıklığı %87,5, en sık eş zamanlı kullanılan ilaç grupları kardiyovasküler sistem ilaçları (%87,5),antidepresanlar (%62,5) ve antipsikotiklerdi (%33,3). Major potansiyel ilaç etkileşimleri (PİE) sayısı dokuz adet idi ve R, D veya memantine bağlı olmadıkları, antidepresan, antipsikotik ve kardiyak ilaçların kombinasyonlarına bağlı oldukları görüldü. Orta düzeyde 135 (R ile 27, D ile 7 ve memantin ile 11 adet) ve 43 adet minör PİE tespit edildi. Sekiz hastada ilaç yan etkisine bağlı ilaç kesilmişti, yedi hastada ilaç yan etkisi müdahale ile kontrol altına alınarak ilaca devam edilmişti.

Sonuç: Çalışmamızda demans hastalarınının büyük çoğunluğunda polifarmasi uygulandığı ve demans tedavisi için kullanılan rivastigmin, donepezil ve memantinin potansiyel ilaç etkileşimleri ve kardiyak istenmeyen etkiler (özellikle aritmiler) açısından kardiyak ilaçlar, antidepresanlar ve antipsikotikler ile eş zamanlı kullanımında dikkatli kullanılması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır.

Giriş: Geriatrik hastalarda eşlik eden hastalıklara bağlı olarak çoklu ilaç kullanımı sıktır. Polifarmasi için en yaygın kabul edilen tanım beş veya daha fazla ilacın aynı zaman periyodu içinde kullanımıdır (1,2). Polifarmasi ilaç etkileşimi riskini beraberinde getirir. Potansiyel ilaç etkileşimi (PİE), etkileştiği bilinen iki ilacın, ilaç etkileşimi ortaya çıkmasa dahi, eş zamanlı reçetelenmesidir (3) İlaç etkileşimleri (İE) farmakokinetik etkileşimler (FKE) ve farmakodinamik etkileşimler (FDE) olarak sınıflandırılabilir. FKE, ilaç metabolizması, absorbsiyonu, dağılımı, renal ekskresyon ve serum konsantrasyonundaki değişiklikleri içerir (4). FDE'ler ise ilacın etki bölgesinde meydana gelir, terapötik ve toksik etkiyi (sinerjistik veya antagonistik şekilde) değiştirebilir, ancak serum konsantrasyonunu etkilemezler (5). Ayrıca polifarmasi ile ilaçların istenmeyen etkilerinin oranı artmaktadır. Yaşlı hastaların hastane yatışlarının %10'unun istenmeyen ilaç reaksiyonlarına bağlı olduğu saptanmıştır (6).

Yaşlılarda birçok belirtide (örneğin düşmeler, uyku bozuklukları, kardiyak ve kognitif kötüleşmeler) ilaç etkileşimlerini ortaya koymak zordur. Hatta yeni bir şikayetin eklenmesi yeni bir ilacın eklenmesi ve durumun daha da komplike olmasıyla sonuçlanır (3).

Demans tipleri içinde en sık rastlanılanı Alzheimer tipi demans (ATD)'tır ve bunu vasküler demanslar (VD), mikst demanslar (ATD+VD) ve diğer nörodejeneratif hastalıklara eşlik eden demanslar (Parkinson demansı, Parkinson-plus sendromlar, frontotemporal demanslar) takip eder (7,8). Demans hastalarında diğer geriatrik hastalarda sık görülen kardiyovasküler (KVS), endokrin, kas-iskelet sistemi ve gastrointestinal sistem hastalıklarına ek olarak nöropsikiyatrik hastalıklar (NPH) ve uyku bozuklukları çok daha yüksek oranda görülür (9).

Asetilkolin esteraz inhibitörleri (AchEİ) demans tedavisinde, özellikle ATD'ta, kullanılan ana ilaç grubudur ve rivastigmin, donepezil ve galantamin gibi ilaçları içerir. Memantin, NMDA reseptör antagonisti olarak etki eden bir demans ilacıdır (10).

Çalışmamızda demans hastalarında polifarmasi, potansiyel ilaç etkileşimleri ve ilaç yan etkilerinin sıklıklarının saptanarak kaçınılması gereken ilaç kombinasyonlarının ortaya konması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmamız retrospektif, kesitsel bir araştırmadır. Mart-Ağustos 2020 tarihleri arasında nöroloji polikliniğine başvuran, demans tanılı hastalar çalışmaya dahil edilmiş, demografik bilgiler, demans tipi, hastaların uzun dönem (en az üç ay) kullanması amacıyla başlanan ilaçlar ve ilaçların yan etkileri kaydedilmiş, ilaç etkileşimleri açık erişimli bir veritabanı ile saptanmıştır (11). En az beş ilaç kullanımı polifarmasi olarak kabul edilmiştir. Kombine preparatlar içindeki etkin madde sayısına göre, (örneğin levo-dopa+benserazid =2 ilaç) ilaç sayısı saptanmıştır. Hastaların kullandıkları vitaminler ve besin destekleri sayıya dahil edilmiştir. İlaç etkileşimleri şiddetine göre veritabanı tarafından; major, orta ve minör olarak seviyelere ayrılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 13 (%54,2) erkek ve 11 (45,8) kadın olmak üzere toplam 24 hasta dahil edilmiş, yaş ortalaması 77,2±8,73 (57-92) ve demans tanısı sürelerinin ortalaması 2,17±1,74 (0,3-6) olarak saptanmıştır. Dört hastada (%16,7) eşlik eden başka bir NPH yokken sekiz hastada 1 NPH (%33,3); dokuz hastada 2 NPH (%37,5); üç hastada (%12,5) ise 3 adet eşlik eden NPH saptanmıştır. Eşlik eden hastalıklar ve sıklıkları tablo 1'de verilmiştir.

ATD %54,2 (13 hasta), mikst demans %25 (6 hasta), Parkinson demansı %12,5 (3 hasta) ve diğer tip demanslar %8,3(2 hasta) olarak saptanmış, demans tedavisinde rivastigminin (R) 4, donepezilin (D) 3, R+memantinin 11 ve D+memantinin 6 hastada kullanıldığı görülmüştür.

Polifarmasi sıklığı %87,5, en sık eş zamanlı kullanılan ilaç grupları kardiyovasküler sistem ilaçları (%87,5),antidepresanlar (%62,5) ve antipsikotiklerdi (%33,3). Kullanılan toplam ilaç sayısı ortalaması 8,3±3,1 (3-16) olarak saptandı. En sık kullanılan antidepresanlar sertralin (%16,6), vortioksetin (%12,5), duloksetin (%8,3) ve sitalopram(%8,3)idi ve iki hasta ikili antidepresan kullanmaktaydı. Dört hasta nöropatik ağrı veya insomnia sebebiyle antidepresan kullanmaktaydı. Antipsikotiklerden en sık kullanılan ketiapindi (%20,83), diğerleri ise olanzapin, aripiprazol, risperidon ve haloperidol idi. Üç hasta ikili antipsikotik kullanmaktaydı. Dört hasta antipsikotik ve antidepresanları birlikte kullanmaktaydı. Antiparkinson ilaçlar arasında en sık levo-dopa içeren preparatlar (%16,6) ve amantadin (%16,6) kullanılmaktaydı.

Kardiyovasküler ilaçlar içinde en sık kullanılanlar, ACE inhibitörleri (enalapril, lisinopril, silazapril, perindopril)- anjiotensin reseptör blokerleri(kandesartan, telmisartan,losartan) %37,5 ve sempatik sistem blokerleri %33,3 (karvedilol, metoprolol) idi, bunları diüretikler (furosemid, hidroklorotiazid, spironolakton) %20,8, kalsiyum kanal blokerleri (%16,6) (amlodipin, lerkanidipin, benidipin, diltiazem) ve antiaritmikler (propafenon)%8,3 takip ediyordu. Antigaregan kullanımı %33,3 (asetilsalisilik asit,klopidogrel) ve antikoagulan kullanımı %12,5 (apiksaban, kumadin) olarak saptandı. Dislipidemi tedavisi için en sık kullanılan ilaç grubu statinler (atorvastatin,rosuvastatin) (%29,2) idi. Antidiyabetik olarak en çok tercih edilen ilaç metformindi.

Tolterodin (idrar inkontinansı tedavisinde) ve proton pompa inhibitörleri diğer ilaç grupları içinde en sık kullanılanlardı. Vitamin-besin takviyesi alan hasta oranı %45,8 olarak saptanmıştı.

Major PİE sayısının dokuz adet olduğu ve R, D veya memantine bağlı olmadıkları, antidepresan, antipsikotik ve kardiyak ilaçların kombinasyonlarına bağlı oldukları görülmüştür (Tablo 2). Orta düzeyde 135 (R ile 27, D ile 7 ve memantin ile 11 adet) ve 43 adet minör PİE tespit edilmiştir (Tablo 3). Sekiz hastada yan etkiye bağlı olarak ilacın kesildiği, yedi hastada ilaç yan etkisinin müdahale ile kontrol altına alınarak ilaca devam edildiği görülmüştür. İlaç kesilmesinin en sık nedenlerinin transdermal R preparatına bağlı alerjik reaksiyonlar ve R veya D'e bağlı gastrointestinal yan etkiler olduğu görülmüştür.

Tartışma: Demans hastalarında KVS hastalıkları ve NP hastalıklar oldukça sıktır, bu sebeple kullanılan ilaçlar arasındaki PİE'ler bilinmelidir. KVS ilaçlarından beta bloker, alfa-beta blokerler ve kalsiyum kanal blokerlerinin AchEi ile birlikte kullanımı aritmi riskini (bradiaritmi, uzun QT vd) arttırabilir. AchEİ, sinoatrial ve atriyoventriküler nodlar üzerinde vagotonik etki yaparak belirgin bradikardiye sebep olabilir, QT aralığını uzatabilir ve Torsades de Point tipi aritmi yapabilir. Donepezil kullanan ileri yaşta ve kadın hastalarda bu riskin daha yüksek oldu ğu gösterilmiştir (12). AchEİ'nin aritmi-bradiaritmi riski amlodipin gibi dihidropiridin tipi kalsiyum kanal blokerlerinden (KKB) çok diltiazem, verapamil gibi non-dihidropiridin KKB'leri ile birlikte kullandıldıklarında artış gösterir (15). Antidepresanların ve antipsikotiklerin birlikte kullanımıyla ortaya çıkabilecek hipopotasemi-hipomagnezemi de aritminin ortaya çıkışını kolaylaştırabilir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hasta sayısının azlığı ve retrospektif olması sebebiyle hasta kayıtlarına dayanmasıdır.

Tablo 1. Demans hastalarında saptanan diğer hastalıklar ve sıklıkları.

Eşlik eden hastalık/semptomlar	**Sıklıklar n(%)**
Nöropsikiyatrik hastalıklar (NPH)	
Depresyon ve/veya anksiyete	11(%45,8)
Uyku bozuklukları	9(%37,5)
Psikotik semptomlar (ajitasyon dahil)	8(%33,3)
Parkinsonian bulgular	6(%25)
Polinöropati	4(%16,6)
Vertigo/sersemlik (dizziness)	3(%12,5)
Diğer (inme, hemifasyal spazm, epilepsi)	3(%12,5)
Kardiyovasküler hastalıklar	
Hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, koroner kalp hastalığı	17(%70,8)
Aritmiler	5(%20,8)
Endokrinolojik hastalıklar	
Diyabetes mellitus	7(%29,1)
Tiroid hastalıkları	3(%12,5)
Hiperlipdemi	8(%33,3)
Diğer (gastrointestinal hastalıklar, benign prostat hipertrofisi, idrar inkontinansı,KOAH)	7(%29,1)

Tablo 2. Majör ilaç etkileşimleri ve klinik sonuçları.

Antidemans ilaçların dahil olduğu PİE	**Diğer ilaçlar arasındaki PİE***	**Klinik sonuç**
(-)	Essitalopram-propafenon	Aritmi
	Trazodon-sertralin	Serotonin sendromu
	Trazodon-vortioksetin	Serotonin sendromu
	Sitalopram-ketiapin	Aritmi, elektrolit imbalansı
	Sitalopram-risperidon	Aritmi, elektrolit imbalansı
	Kumadin-klopidogrel	Kanama riski artışı
	Spironolakton-losartan	Hiperpotasemi
	Spironolakton-enalapril	Hiperpotasemi
	Klopidogrel-rabeprazol	Klopidogrel etkinliği azalır

*PİE: Potansiyel ilaç etkileşimi

Tablo 3. Demans tedavisinde kullanılan ilaçların dahil olduğu orta şiddetteki ilaç etkileşimleri.

Etkileşen ilaçlar		**Klinik sonuç**
KVS ilaçları	R-amlodipin	Aritmi-hipotansiyon
	R-karvedilol	
	R-metoprolol, D-metoprolol	
	R-diltiazem	
Antidepresanlar	R-sertralin	Aritmi
	R-trazodon	
	R-sitalopram	
	D-mirtazapin	
Antipsikotikler	R-ketiapin, D-ketiapin, M-ketiapin	AchEİ etkinliğinde azalma, aritmi
	R-haloperidol, M-haloperidol	
	R-olanzapin, M-olanzapin	
	D-risperidon, M-risperidon	
	R-aripiprazol	
Diğer	R-tolterodin	AchEİ etkinliğinde azalma
	M-tolterodin	Antikolinerjik etkilerde artış, aritmi
	D-alfuzosin	Aritmi

R: Rivastigmin; D: Donepezil; M: Memantin; AchEİ: Asetilkolin esteraz inhibitörleri

Sonuç: Çalışmamızda demans hastalarınının büyük çoğunluğunda polifarmasi uygulandığı ve demans tedavisi için kullanılan rivastigmin, donepezil ve memantinin kardiyak ilaçlar, antidepresanlar ve antipsikotikler ile eş zamanlı kullanımında potansiyel ilaç etkileşimleri (özellikle aritmiler) açısından dikkatli olunması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır. Uluslararası kılavuzlarda demans tedavisi esnasında kardiyak açıdan takip önerilmektedir ve ilaçların başlanmasından önce bazal değerlerin elde edilmesi takipte yararlı olabilir.

Kaynaklar:

1. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. BMC Geriatr. 2017 Oct 10;17(1):230.

2. World Health Organization. (2019). Medication safety in polypharmacy: technical report. World Health Organization. https://apps.who.int/iris/handle/10665/325454. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

3. Pasqualetti G, Tognini S, Calsolaro V, Polini A, Monzani F. Potential drug-drug interactions in Alzheimer patients with behavioral symptoms. Clin Interv Aging. 2015 Sep 8;10:1457-66.

4. Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. Epileptic Disord. 2014 Dec;16(4):409-31.

5. Perucca E, Berlowitz D, Birnbaum A, Cloyd JC, Garrard J, Hanlon JT, Levy RH, Pugh MJ. Pharmacological and clinical aspects of antiepileptic drug use in the elderly. Epilepsy Res. 2006 Jan;68 Suppl 1:S49-63.

6. Gray SL, Marcum ZA, Schmader KE, Hanlon JT. Update on Medication Use Quality and Safety in Older Adults, 2017. J Am Geriatr Soc. 2018 Dec;66(12):2254-2258.

7. Garre-Olmo J. Epidemiologia de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias [Epidemiology of Alzheimer's disease and other dementias]. Rev Neurol. 2018 Jun 1;66(11):377-386.

8. Jellinger KA, Attems J. Neuropathological evaluation of mixed dementia. J Neurol Sci. 2007 Jun 15;257(1-2):80-7.

9. Bogetti-Salazar M, González-González C, Juárez-Cedillo T, Sánchez-García S, Rosas-Carrasco O. Severe potential drug-drug interactions in older adults with dementia and associated factors. Clinics (Sao Paulo). 2016 Jan;71(1):17-21.

10. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer’s disease. 22 February 2018 CPMP/EWP/553/95 Rev.2 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicines-treatment-alzheimers-disease-revision-2_en.pdf

11. https://www.drugs.com/drug_interactions.html

12. Huang Y, Alsabbagh MW. Comparative risk of cardiac arrhythmias associated with acetylcholinesterase inhibitors used in treatment of dementias - A narrative review. Pharmacol Res Perspect. 2020 Aug;8(4):e00622.

13."Product Information. Exelon (rivastigmine)" Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ.

14. "Product Information. Razadyne (galantamine)." Johnson and Johnson Medical Inc, Arlington, TX.

15. Dougall HT, McLay J. A comparative review of the adverse effects of calcium antagonists. Drug Saf. 1996 Aug;15(2):91-106.

16. Kirkwood CK, Givone DM. Advances in pharmacotherapy of psychotic disorders in the elderly. Consult Pharm. 2003 Jun;18(6):539-50.

Presentation ID / Sunum No= 293

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Türk Çocuklarında En Sık Görülen Kuruyemiş Alerjileri ve Çapraz Reaksiyonlar

Pınar Gür Çetinkaya
Uzman Doktor.
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, 06100 Sıhhiye, Ankara, Turkey.
e-mail: pinar_gur3334@hotmail.com
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı,
06100 Sıhhiye, Ankara, Turkey.
Tel.: +90 312 3051700
Fax: +90 312 3112357

ÖZ

Kuruyemişler alerjileri çocuklarda %2-3 oranında görülmekte olup az miktarlarda tüketildiğinde dahi ölümcül alerjik reaksiyonlara yol açabilirler. Kuruyemiş alerjisinin prevalansı ve gelişen kuruyemiş alerjisinin türü toplumların kültürel alışkanlıkları ve etnik farklılıklara göre değişmektedir. Bu derleme çalışmasında Türk çocuklarında en sık görülen kuruyemiş alerjileri ve aralarında görülen çapraz reaksiyonlar ortaya konulmuştur. Ülkemizde, çocuklarda yer fıstığı ve kuruyemiş alerji prevalansı %0,05 olup Türkiye'den yapılan çalışmalarda kuruyemiş alerjilerinin en sık nedenleri sırasıyla yer fıstığı, fındık ve ceviz, en az sebep ise antep fıstığı olarak bildirilmiştir. Ancak, son yayınlarda antep fıstığı ve kajunun ön planda olduğu görülmektedir. En sık tutulum deri, solunum, gastrointestinal sistem, en az tutulum kardiyovasküler ve nörolojik sistem olarak raporlanmıştır. En fazla solunum ve gastrointestinal sistem tutulumları kaju ve yer fıstığı ile bildirilmiştir. En fazla kardiyovasküler sistem tutulumunun yine kaju ile olup diğer ülkelerden yayınlanan raporlarla benzerlik göstermektedir. Türk çocuklarında anafilaksi en fazla kaju, fındık ve antep fıstığı ile bildirilmişken, diğer ülke çocuklarında sıklıkla kaju ve yer fıstığı ile görülmüştür. Bu farklılığın nedeni ırksal, kültürel yeme alışkanlıkları olabilir. Kuruyemiş alerjisi olan çocuklarda sıklıkla çapraz duyarlanma ve alerji görülmektedir. Bunun en önemli nedeni, kuruyemişlerde bulunan ortak veya benzer alerjen proteinlerin varlığıdır. Kuruyemişler arasında en sık çapraz reaksiyon antep fıstığı/ kaju ve ceviz/pikan cevizi arasında görülmektedir. Bunun nedeni, bu kuruyemişlerin aynı botanik aileye mensup olmalarıdır. Yine Türk çocuklarında en fazla çapraz duyarlanma ve alerjinin kaju/ antep fıstığı, ceviz/pikan cevizi, ceviz/fındık arasında gösterilmiştir. En az duyarlanma ve alerji ise badem ile görülmüştür. Kuruyemişlerle çoklu alerji sıklıkla rastlanan bir durum olup vakaların %48-73'ünde bildirilmiştir. Ayrıca, çoklu kuruyemiş alerjisinin yaşla doğru orantılı olarak arttığı bilinmektedir. Benzer şekilde Türk çocuklarında çoklu kuruyemiş alerjisinin %54 olduğu ve yaşla orantılı olarak arttığı gözlemlenmiştir. Derleme çalışmamız sonucunda görülmüştür ki kuruyemişler ciddi alerjik reaksiyonlara neden olmakta ve kuruyemiş alerji türü o ülkenin yeme alışkanlıklarına, ırksal faktörlere bağlı olarak değişim göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Anafilaksi, çapraz reaksiyon, çocuk, çoklu kuruyemiş alerjisi

Giriş ve Amaç

Kuruyemişler, besin alerjileri içerisinde özellikle son yıllarda oldukça önem kazanan, giderek artan ve önemli bir kısmında da hayat boyu devam eden ciddi alerjik reaksiyonlara yol açabilen bir besin grubu olması nedeniyle oldukça önemlidir. Çocuklarda da kuruyemiş alerji prevalansı son yıllarda giderek artmıştır.

Literatürde, çocuk hastalar ve kuruyemiş ile ilgili oldukça fazla yayın mevcut iken Türk çocuklarında tüm kuruyemişler, prevalansı, kuruyemişler aralasındaki ilişki konularında yayınlanmış az çalışma bulunmaktadır. Bununla birlikte, çocuk alerji kliniklerinde görülen kuruyemiş alerjili vaka sayısı da her geçen gün artmakta giderek artan bir sağlık problem haline gelmektedir.

Bu nedenle, Türk çocuklarında hangi kuruyemiş alerjilerinin ön planda olduğu, en ciddi kuruyemiş alerjilerinin hangileri olduğu, en sık görülen sistem bulguları, kuruyemişler arasındaki çapraz alerji e duyarlanmaların hangilerinin olduğunu araştıran bir derleme çalışması planlanmıştır.

Bu amaçla, Türkiye'den yapılmış Türk çocuklarındaki kuruyemiş alerjileeri ile ilgili tüm çalışmalar incelenmiştir.

Besin Alerjisi Patofizyolojisi

Ağız yoluyla alınan besinler sindirildikten sonra Dendritik hücreler (DC), mikrofold hücreler (M hücreler), epitel hücreler tarafından alınıp T hücrelere sunulur. Antijen sunan hücreler (Antigen Presenting Cells; APC), lenfoid dokulardaki naif T hücrelerini TGF-β, retinoik asit ve indolamin 2-3 deoksijenaz enzimi üreterek Treg'e dönüştürürler; Treg de TGF-β, IL-10 sentezleyerek immün cevabı baskılayıp tolerans oluşumunu sağlar. Fare deneylerinde, normal koşullar altında immün yanıta neden olmayan alerjenlere adjuvan bağlanıp vücuda verildikten sonra $CD103^{+}$DC'lerinin bu sefer naif T hücrelerini alerjene özgü Th2 hücresine dönüştürdüğü ve bu hücrelerden IL-4, 5, 9, 13 ve sonrasında da B hücrelerini uyarıp IgE üretimini uyardığı ve alerjik reaksiyonların oluştuğu gösterilmiştir. Barsaktaki DC'ler; $CD11c^{+}$DC, $CD103^{+}$ DC ve $CD11b^{+}$ DC şeklinde olup daha çok inflamatuar yanıtı baskılayacak şekilde görev yapmaktadır. Bu DC'ler Treg ve B hücreleri uyararak IgA sentezini sağlarlar. Çalışmalarda DC'lerin azalmasının oral toleransın almasına neden olduğu gösterilmiştir. Yine, antijene küçük dozlarda maruz kalmanın Treg hücrelerini artırdığı, yüksek dozlarda antijene maruz kalmanın ise T hücrelerde anerjiye neden olduğu gösterilmiştir. Bazı araştırmacılara gore barsaktaki mikrofloranın değişimi alerjik duyarlanmaya zemin hazırlamaktadır. Yapılan fare deneyleri barsaktaki bakteri kolonilerinin azalmasının besin alerjilerine yatkınlığı arttırdığını göstermiştir. Yine hayvan deneylerinde barsaklardaki IL-33 artışının epitelyal geçirgenliği arttırdığı, DC'leri uyarıp Th2 cevabına yol açtığı, bunun da IL4, Il-5, IL-13 ve IgE artışına neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, Treg sayısının azalması veya disfonksiyonu da Th2 yolağının aktivasyonuna ve dolayısıyla da besin alerjilerine neden olmaktadır.

Besin alerjileri genetik olarak yatkın bireylerde oral toleransın normal olarak gelişememesi veya oral toleransın bozulması sonucunda oluşur. Alerjik semptomların gelişebilmesi için alerjik sensitizasyonun yani alerjenin vücuda ilk alınışından sonraki immune yanıtın oluşması gerekmektedir. Alerjik sensitizasyon oral yolla alınan gıda alerjenleri veya aeroalerjenler yoluyla olmaktadır. Gıdalar ile olan sensitizasyon oral yol dışında inhalasyon ve temas şeklinde de olabilir. Gıdalara karşı olan en sık immün aracılı alerjik reaksiyon IgE aracılı tip 1 reaksiyodur. Yine IgG aracılı tip 2 ve 3 reaksiyonlar da görülebilmektedir.

Besin alerjisinin patofizyolojisinde, küçük çocukların immün sisteminin ve gastrointestinal sistemin immatür olması nedeniyle işlenmemiş, alerjenitesi kaybolmamış besinlerin gastrointestinal sistemden geçerek immün sistemi uyarmasının sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Bununla beraber immün sistem de immatür olduğundan sekretuvar IgA az, besinlere verilen T hücre cevabı fazladır. Besinlerle yeni karşılaşan süt çocuğu bu besinlere yanıt olarak IgE üretimini artırmaktadır.

IgE tip 1 alerjik reaksiyonda görev alan immünglobulin olup alerjik hastalıkların patogenezinde çok önemli bir yere sahiptir. IgE FcεRI ve FcεRII'e bağlanmaktadır. Alerjik yanıtta daha çok tip 1 reseptörler önem taşımaktadır. FcεRI yüksek afiniteli IgE resptörü olarak bilinmektedir. Tetramer yapıda olup 1 α, 1 β, 2 de γ alt ünitesi içermektedir. Mast, bazofilik hücreler, dendritik hücreler ve monositlerin yüzeyinde yer almaktadır. IgE, FcεRIα ünitesine bağlanır ve IgE ile bağlı olan mast ve bazofilik hücreler alerjenle karşılaştıklarında alerjene özgü olan IgE'lerle bağlanıp mast ve bazofilik hücrelerde bulunan mediatörlerin salınımına ve alerjik reaksiyon kliniğinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

IgE aracılı besin alerjilerinde klinik

Alerjik bireylerde besinler faklı klinik tablolara yol açabilirler. Bunlar; deri, gastrointestinal, solunum ve kardiyovasküler system ile jeneralize (anafilaksi) bulgular şeklinde görülebilir. Besin alerjilerinde en sık görülen semptomlar deri bulguları (%95) olup bunu solunum sistemi (%35) bulguları takip etmektedir.

Deri bulguları: Ürtiker, anjiyoödem, morbiliform döküntüler, kızarıklık şeklinde olabilir.

Solunum sistemi: Akut bronkospazm, akut rinokonjunktivit şeklindedir.

Gastrointestinal system: Bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal şeklinde olabileceği gibi; oral alerji sendromu şeklinde de görülebilir. Oral alerji sendromu; alerjenin oral teması sonrasında ağızda, dudakta ve kulaklarda kaşıntı ve şişlik şeklinde görülür.

Anafilaksi: Hayatı tehdit eden ciddi alerjik reaksiyondur. Çocuktaki en sık neden besinlerdir ve hayat boyunca görülme riski %0,05 ile %2 arasındadır. Mast ve baofillerin üerindeki FcεRIα'e bağlı IgE'lere sorumlu alerjen bağlanınca mast ve bazofillerden ani histamin deşarjı olmaktadır. Bu da semptomların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda anafilaksinin artık sadece IgE aracılı değil IgG ve immün kompleks aracılı ve non immün aracılı da olabileceği belirtilmektedir.

IgE- FcεRIα kompleksine alerjen bağlandığında tirozin kinaz aktivasyonu ve hücre içine kalsiyum akışı olmakta; bu da mast ve bazofilik hücrelerdeki histamin, triptaz, karboksipeptidaz A ve proteoglikan gibi inflamatuar mediatörler salınmaktadır. Bunlar erken faz mediatörlerdir. Arkasından da lökotrienler, prostoglandinler, platelet aktive edici faktör (PAF) ve sitokinler gibi geç faz mediatörler salınmaktadır. Tüm bu moleküller semptom ve bulguların oluşumuna neden olur.

Besin Alerjilerinde Tanı Yöntemleri

Besin alerjilerinin tanısı patogenezde kilit molekül olan IgE'nin direkt olarak kanda veya indirekt olarak deri testinde gösterilmesi ile konulmaktadır. Deri testleri duyarlanmayı göstermektedir ve negatif olması >%95 olasılıkla IgE aracılı bir alerjinin olmadığını gösterirken; pozitif olması gıdanın alerjiden kesin olarak sorumlu olduğunu göstermez (sensitivitesi %100'den düşüktür). Klinik olarak da sorumlu gıda ile bulguların olması gerekmektedir. Deri testlerindeki poztifliğin artması klinik olarak alerjinin de arttığının göstergesi olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Besin alerjilerinin tanısında kullanılan diğer bir yöntem de serumda besine özgül IgE'lerin tespitidir. IgE'lerin tespitinde çeşitli yöntemler kullanılmaktadır (CAP veya UniCAP sistemi, FEIA, ELISA). Çalışmalarda her besine özgül IgE için farklı eşik değerleri tespit edilmiştir. Özgül IgE'nin pozitif olması %95 olasılıkla gıdaya karşı alerji olduğunu göstermektedir. Ancak negative olması alerjiyi ekarte ettirmez. Yapılan araştımalarda özgül IgE'si negative olan hastaların %10-25'inde sorumlu gıda ile alerjik reaksiyon tespit edilmiştir.

Aslında bu labortauvar testleri tanıyı destekleyen parametreler olup besin alerjisi tanısı konulmasında en önemli basamak iyi bir öykü almak ve sonrasında da oral provokasyon testleri ile tanıyı doğrulamaktır. Eğer hasta veya ailesi ciddi anafilaksi tarifliyorsa (anafilaksi) sorumlu besinin diyetten kesin eliminasyonu önerilmektedir. Oral provokasyon testleri sadece tanı koymak için değil sorumlu besine karşı tolerans gelişimini tespit etmek için de kullanılmaktadır.

IgE aracılı besin alerjilerinde tolerns gelişimi

İmmün tolerns gelişiminde kilit hücreler Treg hücrelerdir. Yapılan bir çalışmada besin allerjisi olmayan, sadece ısıtılmış süt ürünlerini tolere eden ve süt ürünlerinin hiçbir şeklini tolere edemeyen üç hasta grubunda Treg hücre sayısı karşılaştırılmıştır. Treg sayısı en fazla ısıtılmış süt ürünlerini tolere eden grupta olup; diğer iki grupta Treg hücre sayısı arasında hiçbir fark bulunamamıştır. Bu da Treg'lerin immün tolerans gelişim döneminde önemli olduğunu göstermektedir. Alerjik hastalıklarda tolerns gelişimi immünoterapi (İT) sırasında oluşan immünolojik değişiklikler incelenerek anaşılabilir. İT sırasında zamanla alerjene özgül IgE'ler azalırken, IgG4 artmaktadır. Ayrıca Treg'ler, IL-10, TGFβ artarken; Th2, Th1, eozinofiller, diğer inflamatuar hücreler ise azalır. Besin alerjilerinde zamanla oluşan immün toleransda bu şekilde açıklanmaktadır.

Kuruyemişler ise ciddi anafilaktik reaksiyonlara yol açan besinler olup kuruyemiş alerjisi çocukların %2-3'ünü etkiler, etkilenen çocuk sayısı son 10 yılda 3 kat kadar artmıştır. Kuruyemiş alerjilerinin diğer besin alerjilerinden en büyük farkı çok az miktarlarının bile ciddi, ölümcül alerjik reaksiyonlara neden olmasıdır.

Kuruyemişlerdeki alerjen proteinler ve çapraz reaksiyon

Kuruyemişler içerisinde ağaçta yetişen ceviz, fındık, badem, kaju, antep fıstığı, pekan cevizi, makademya, brezilya fındığı, çam fıstığı ile bir ''ağaç yemişi'' olmayan aslında bakliyat olan ancak kuruyemişler içerisinde sayılan yer fıstığı bulunmaktadır. Yer fıstığı, farklı botanik aileden olmasına rağmen diğer kuruyemişlere benzer şekilde klinik bulgulara neden olur, her iki grup da ciddi alerjiye yol açar ve aralarında çapraz reaksiyon görülür.

Kuruyemişlerdeki proteinlerin önemli bir kısmı tohum gelişimi sırasında oluşmaktadır. Bugüne kadar tanımlanan majör kuruyemiş alerjenleri visillin (50-kD subunitden oluşan 7S trimerik globülin), legümin (30-40 kDa ve 17-20 kDa 11-13S heksamerik globülin) ve 2S albümindir (9 ve 5 kDa'da 2 subunitten oluşan 15kDa'daki protein). Kuruyemişlerdeki minör alerjenler ise LTP, profillinler ve Betv-1 ile ilişkili diğer proteinlerdir.
Tüm bu ortak antijenler besinler arasında çapraz reaksiyon oluşumuna neden olmaktadır. Görüldüğü gibi kuruyemişlerde bulunan antijenlerin de benzer protein ailesine ait olması kuruyemişler arasında değişen oranlarda çapraz alerjik reaksiyonlar gözlemlenmesine yol açar. Bunun nedeni ise kuruyemişlerin aslında yakın botanic ailelere mensup olmalarıdır. Herhangi bir kuruyemişe alerjisi olan bir kişi diğer kuruyemişlerle de en az %30 oranında alerjisi vardır. Literatürde en fazla çapraz reaksiyon kaju-antep fıstığı ve ceviz-pikan cevizi arasında görülmekte olup bunun nedeni bu kuruyemişlerin aynı botanik aile içerisinde yer almalarıdır.

Türk çocuklarında kuruyemiş alerjisi

Kuruyemiş alerjisinin prevalansı ve gelişen kuruyemiş alerjisinin türü toplumların kültürel alışkanlıkları ve etnik farklılıklara göre değişmektedir. Örneğin, Amerika'da; ceviz ve kaju alerjisi ön plandayken, İspanya'da; fındık ve ceviz en çok görülen kuruyemiş alerjileridir. Yine, Afro-Amerikan çocuklarda yer fıstığı ve diğer kuruyemiş alerjileri beyaz ırka göre daha fazla, Antep fıstığı alerji ve sensitizasyonu Asya kökenli çocuklarda Avrupa kökenli çocuklara göre daha fazla görülmektedir.

Ülkemizde, çocuklarda yer fıstığı ve kuruyemiş alerji prevalansı %0,05 olup Türkiye'den yapılan çalışmalarda kuruyemiş alerjilerinin en sık nedenleri sırasıyla yer fıstığı, fındık ve ceviz, en az sebepleri ise antep fıstığı ve badem olarak bildirilmiştir.
Ancak son dönemdeki yayınlarda bu durumun değiştiği açıkça görülebilmektedir. Bu yayınlarda, sıklıkla fındık, antep fıstığı, kaju ve ceviz alerjilerinin ön planda olduğu görülmektedir. En az görülen kuruyemiş alerjisinin ise badem ile olduğu bildirilmiştir. En ciddi alerjik reaksiyonlar fındık, antep fıstığı ve kaju ile gözlemlenmiştir.

Literatürde, kuruyemiş türlerine karşı alerjinin özellikleri son derece değişkendir. En yaygın kuruyemiş alerjileri Amerika Birleşik Devletleri'nde ceviz ve kaju iken İspanya'da fındık ve cevizdir. Türkiye'de antepfıstığı alerjisi son yıllarda ön planda görülmekte olup besin alerjisi olan çocuklarda görülme sıklığı %6,7 olarak bildirilmiştir. Antep fıstığı ve fındık alerjilerinin yüksek oranda görülmesinin olası nedeni, Türkiye'de antep fıstığı ve fındığın diğer ülkelere göre görece daha yüksek miktarlarda yetiştirilmesi, ihraç edilmesi ve tüketilmesidir. Ayrıca kajunun da ön planda olmasının nedeni antep fıstığı ile aynı botanik aileden olup antepfıstığı ile çapraz duyarlanma ve çapraz alerjinin sıkça görülüyor olması olabilir.

Kuruyemiş alerjisi olan Türk çocuklarında kuruyemişlerle olan sistem tutulumları

Hastalarda en sık sırasıyla %98.5 deri, %35.5 solunum sistemi ve %28 gastrointestinal sistem tutulumu olduğu bildirilmiştir. En az tutulan sistemler ise kardiyovasküler sistem (hipotansiyon (n=2), bilinç kaybı (n=1)) ve nörolojik sistem (nöbet (n=1)) tutulumlarıdır. Yer fıstığı alerjisi olan hastalarda ikinci en sık tutulan sistem gastrointestinal sistem tutulumudur. Kaju alerjisi olan hastalarda hem solunum hem de gastrointestinal sistem tutulumu benzer oranda görülmüştür (%42).

Literatürde de, deri kuruyemiş alerjisi olan çocuklarda en sık tutulan system olarak bildirilmiştir. Yine, solunum sistemi ve gastrointestinal system tutulumları deri tutulumunu takiben kuruyemiş alerjisi olan çocuklarda sıklıkla bildirilmiştir. Literatürde, solunum sistemi tutulumunun kuruyemiş alerjilerinde şiddetli anafilaksi ile ilişkilendirilmiş olup yer fıstığı alerji şiddeti ile solunum system tutulumunun bir ilişkisi gösterilememiştir. Türkiyeden yapılan çalışmalarda da kaju ile alerjik reaksiyonların yer fıstığına göre daha şiddetli ve solunum sistemi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Literatürde ve Türkiye'den olan çalışmalarda, kaju alerjisi olan hastalarda kardiyovasküler semptomların belirgin olduğu bildirilmiştir.

Çoklu Kuruyemiş Alerjisi

Çoklu kuruyemiş alerjisi, tolerans gelişmini olumsuz etkileyen, hekimleri ve aileleri zorlayan bir durumdur. En az bir kuruyemişe alerjisi olan çocuk hastaların yaklaşık %48-73'ünde çoklu kuruyemiş alerisi görülmektedir. Türk çocuklarında ise bu oran %54,2 olarak bildirilmiştir. Literatürde çoklu kuruyemiş alerjisi yaşla orantılı bir artış göstermekte. Çalışmalar arası farklılığın nedeni kültürler arası yeme alışkanlıkları, genetik ve ırksal faktörler olabilir. Yaş ile birlikte başka kuruyemişlerle olan sensitizasyon ve alerji de artmaktadır. Birçok hastada tek bir kuruyemişe alerji olsa bile diğer kuruyemişler ve yer fıstığı eliminasyonu da yapılmaktadır. Ancak, gerçekte sadece hastaların yarısında çoklu kuruyemiş alerjisi

mevcuttur; yani diğer yarısına gereksiz eliminasyon yapılmaktadır. Eğer, tüm kuruyemişler elimine edilirse duyarlanma ve alerji olasılığı da artmaktadır. Bu nedenle, son yıllarda tüm kuruyemişlerin kesin eliminasyonundan uzaklaşma yoluna gidilmektedir. Kliniklerde, DPT ve sIgE ölçümleri yapılarak sonrasında oral provokasyon testleri ile alerjinin olmadığı kuruyemişler diyete eklenmeli, böylece gereksiz eliminasyon ve alerji gelişiminin önüne geçilmelidir. Gerçek hayatta, tüm kuruyemişlerin kesilmesi aslında aile ve hasta için oldukça yorucu ve yıpratıcı bir süreçtir. Bu şekilde ailelerin ve hastaların moral ve motivasyonu da artırılmalıdır.

Sonuç olarak, Türk çocuklarında en sık fındık, antep fıstığı ve kaju alerjisi ön plandadır. En şiddetli alerjik reaksiyonlar da yine bu kuruyemişlerle görülmektedir. En az kuruyemiş alerjisi ise badem ile bildirilmiştir. Kuruyemişlerle en sık deri, solunum ve gastrointestinal sistem tutulumları olmaktadır. En sık çapraz duyarlanma ve alerji ise antep fıstığı-kaju ve ceviz-pikan cevizi arasındadır. Çoklu kuruyemiş alerjisi hastaların %54,2'sinde olup tolerans gelişimini olumsuz etkilemektedir. Türk çocuklarında görülen kuruyemiş alerjileri literatürde bildirilen kuruyemiş alerji şiddeti, çapraz duyarlanma ve alerji paterni açısından benzer özellikler göstermekle birlikte, en sık görülen kuruyemiş alerji türü ise farklılık göstermektedir. Bu farklılığın temel nedeni ise kuruyemiş alerjilerinin gelişiminde o ülkenin yeme alışkanlıklarına, ırksal faktörlere bağlı olarak değişim göstermektedir.

Presentation ID / Sunum No= 294

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Esansiyel Tremor ve D Vitamin İlişkisi

Asst. Prof. Dr. Ümmü Serpil Sarı[1]
[1]*Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD*

Esansiyel tremor dünya çapında yaklaşık %1 oranında nüfusu etkileyen en yaygın hareket bozukluklarından biridir.Esansiyel tremor 2017 uluslararası Parkinson ve hareket bozukluğu topluluğu tarafından belirlenen kriterlere göre (1) ; diğer yerlerde tremor olsun ya da olmasın (ör. baş,ses veya alt ekstremiteler) en az 3 yıl süre ile devam eden , bilateral üst ekstremitede hareket ile ortaya çıkan izole tremor sendromudur ve distoni ataksi veya parkinsonizm gibi diğer nörolojik belirtiler gözlenmez. Kadın erkek oranı eşittir,tüm yaş gruplarında gözlenebilse de 2. ve 6. dekatlarda pik yapan bimodal dağılıma sahiptir.(2) ET için özellikle serebellumdaki Purkinje hücre kaybı ana nöropatolojidir.Esansiyel tremor genellikle aileseldir ve tipik olarak otozomal dominant bir patern gösterir. Genom çapında ilişki çalışmalarda, LINGO1, SLC1A2, STK32B, PPARGC1A,ve CTNNA3 gen polimorfizminin esansiyel tremor ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir. (3)

2018 yılında Ali Sazcı ve ark. yaptığı çalışmada; insan D vitamini reseptör (VDR) geni rs2228570 polimorfizmi sporadik ET için genetik bir risk faktörü olarak saptanmıştır. (4)

Kapsamlı bir tıbbi geçmiş ve nörolojik muayene genellikle tanı koymak için yeterlidir.Yardımcı laboratuvar testleri, elektrofizyolojik testler ve ve nörogörüntüleme klinik görünüm diğer ilgili tanıları düşündürüyorsa nadiren endikedi.Esansiyel tremor tedavisi farmakolojik, cerrahi ve diğer farmakolojik olmayan veya cerrahi olmayan tedavi yaklaşımlarını içerir.

D vitamini steroid yapıda olan, uygun koşullar altında vücutta sentezlenen ve bir takım metabolik olaylardan sonra aktifleşen, yağda eriyen bir vitamindir.(5) Deride güneş ışığıyla üretimi ya da diyetle alımı sağlanabilmektedir. Kişide D vitamini düzeyi belirlenirken yarı ömrü 2-3 hafta olan ve kan dolaşımında en fazla bulunan hem vücutta hem de dışarıdan alınan D vit düzeyini yansıtan 25(OH)D düzeyine bakılmaktadır.Plazma 25(OH)D düzeyi <20 ng/mL ise düşük, 21 - 29ng/mL ise yetersiz, >30 ng/mL ise (tercih edilen aralık 40-60 ng/mL) yeterli ve >150 ng/mL ise D vitamini intoksikasyonu olarak kabul edilmektedir .(5) D vitamini ihtiyacının büyük bir kısmı(%90) deride güneş ışınları aracılığı ile sentezlenen kolekalsiferol olarak sentezlenip dolaşıma geçer vücut dokularında depolanmakta veya karaciğer ve böbreklerde aktiflenerek vücutta kullanılmaktadır . D vitamininin küçük bir kısmı ise (%10) besinler (karaciğer, yumurta sarısı, yağlı balıklar vb) ile sağlanmaktadır. (6) Ülkemizde güneş ışığından yeterli yararlanamama ve beslenme ile ilişkilendirilen %52 oranında D vitamini eksikliği ve % 21 oranında D vitamini yetersizliği bildirilmiştir. (7)

Kemik ve mineral metabolizması için kritik öneme sahip D vitamini sinir siteminde kalsiyum aracılı nöronal eksitotoksisitenin düzenlenmesinde, oksidatif stresin azaltılmasında ve sinaptik yapısal proteinlerin, nörotrofik faktörlerin ve nörotransmiterlerin indüklenmesinde ,immünsistem modülasyonunda rol oynamaktadır. Nörolojik hastalıkların başlangıcı, ilerlemesi ve önlenmesi ile ilişkilendiren birçok çalışma ile çeşitli merkezi veya periferik nörolojik hastalıklarda, özellikle multipl skleroz ve amyotrofik lateral skleroz, Parkinson hastalığı ve Alzheimer hastalığı gibi çeşitli nörodejeneratif hastalıklarda D vitamini eksikliği önemli bir faktör olarak vurgulanmaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarla beynin çeşitli alanlarında D vitamini reseptörlerinin bulunduğu, yıkım ve sentezinin gerçekleştiği, D vitaminin sinir sistemi üzerinde koruyucu etkilerinin olduğu gösterilmiştir.(8) D

vitamini ve sinir sistemi ilişkisi ile ilgili çalışmalar konuya ilişkin bir görüş ortaya koysa da neden-sonuç ilişkisi tam olarak gösterilememiştir.

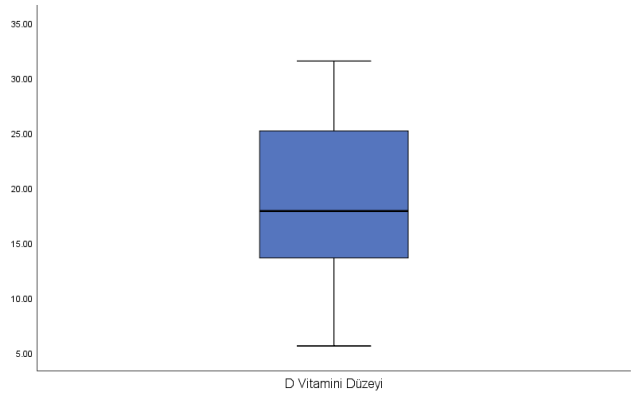
Luo ve ark (2018) tarafından hazırlanan bir metaanalizde Hareket bozukluklarından D vitamin eksikliğinin Parkinson hastalığı gelişim riskini arttırdığı ve hastalığın ilerlemesindeki rolüne ilişkin artan kanıtlar ile Parkinson hastalığı için bir biyobelirteç olarak serum D vitamini seviyelerinin izlenebileceğini önermektedir. (9)

Kliniğimize 2018-2020 yılları arasında ağustos-kasım aylarında başvuran 25(OH)D düzeyleri ölçülen 34 esansiyel tremor saptanan hasta dahil edildi.

Araştırma hipotezinin test edilmesinde ise D Vitamini değerlerinin normal dağılım varsayımını karşılaması nedeni ile tek örneklem T-testi kullanılmıştır (iki uçlu, $p<0.05$). Verilerin analizi SPSS sürüm 26 kullanılarak yapılmıştır.

Örneklem grubunun yaşı 20 ile 80 arasında değişmekte olup ortalaması 50 ve standart sapması 16.8 dir. Hastaların 13'ü erkek (%38.2) ve 21'i kadındır (%61.8). D Vitamini değerleri 5.62 ile 31.56 arasında değişmekte olup ortalaması 18.72 ve standart sapması 6.49'dur.

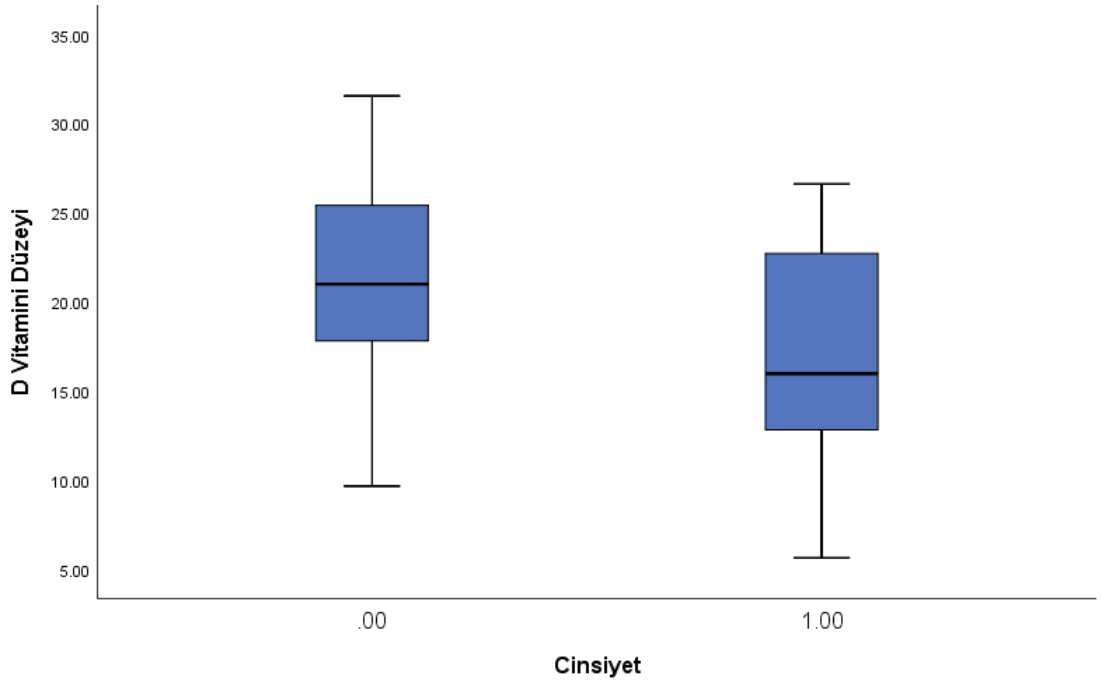
	N	Range	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Yaş	34	60.00	20.00	80.00	59.3235	16.76526
D Vitamini Düzeyi	34	25.94	5.62	31.56	18.7224	6.49472
Valid N (listwise)	34					



D vitamini düzeyi

D vitamini referans değeri olarak alınan 30ng/ml değeri örneklem ortalaması olan 18.72 ng/ml değeri ile tek örneklem T-testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Test sonucu örneklem ortalamasının ($x=18.72$ng/ml, $ss=6.49$ng/ml) referans değerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğunu göstermiştir ($t(33)=-10.22$, $p=0.001$).

			Statistic	Std. Error
D Vitamini Düzeyi	Mean		18.7224	1.11384
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	16.4562	
		Upper Bound	20.9885	



D vitamini düzeyleri cinsiyetler arasında istatistiksel olarak farklılık göstermemektedir.

Sonuç olarak çalışmamız ET hastalarında D vit düşüklüğünün varlığını küçük bir örneklem üzerinde göstermiştir. ET tanı ve tedavisinde rutin olarak D vitamini kullanılmamaktadır. Bu çalışma ET ve D vitamini ilişkisini kanıtlayan, D vitamini tedavisinin ET kliniği üzerine ve tedaviye etkisini gösteren daha geniş hasta gruplarını içeren çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Referanslar

1.Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, et al. Consensus Statement on the classification of tremors: from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. Mov Disord 2018; 33:75-87

2. Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. Mov Disord 2010;25: 534-41.

3.Hopfner F, Helmich RC. The etiology of essential tremor: genes versus environment. Parkinsonism Relat Disord 2018; 46:Suppl 1:S92-S96.

4. Sazci A,Uren N,Idrisoglu HA,Ergul E . rs2228570 Variant of the Vitamin D Receptor Gene is Associated with Essential Tremor. The Springer Nature Singapore 2018.

5.Fidan F., Alkan B., Tosun A., (2014) Çağın Pandemisi: D Vitamini Eksikliği ve Yetersizliği, Türk Osteoporoz Dergisi; 20: 71-4.

6. Rakıcıoğlu, N., (2008), Kalsiyum, D Vitamini Ve Osteoporoz, Sağlık Bakanlığı Yayın No: 728, Ankara.

7.Uçar, F.; Taşlıpınar, M. Y.; Soydaş, A. Ö.; Özcan, N. (2012), "Ankara Etlik Ihtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesine Başvuran Hastalarda 25-OH Vitamin D Düzeyleri", Eur J Basic Med Sci, 2(1), ss. 12-15.

8. Gezen, A., D.; Dursun, E; Yılmazer, S.(2014), "Hippokampal Nöronlardaki Sinir Büyüme Faktörü (NGF) Salınımı Üzerine Vitamin D'nin Etkisi" Nöropsikiyatri Arşivi, 51, ss.157-162.

9.Luo X , Ou R, Dutta R , Tian Y, Xiong H, Shang H, (2018) Association Between Serum Vitamin D Levels and Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis , Frontiers in Neurology, Volume: 9, Article 909.

Presentation ID / Sunum No= 305

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ESBL-Pozitif *Klebsiella pneumoniae* İnfeksiyonu Olan Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri, Mortaliteye Etki Eden Risk Faktörleri ve Uygulanan Tedavilerin Karşılaştırılması

Asst. Prof. Dr. Safiye Koçulu Demir[1] , Prof.Dr. Arif Atahan Çağatay[2] , Prof.Dr. Halit Özsüt[2] , Prof.Dr. Haluk Eraksoy [2]

[1]Demiroğlu Bilim Üniversitesi

[2]İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi

Özet

Bu çalışmada İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yatarak tedavi gören, ESBL-pozitif *Klebsiella pneumoniae* infeksiyonu olan hastaların epidemiyolojik özelliklerinin, risk faktörlerinin belirlenmesi ve uygulanan tedavilerin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na 1 yıl süre içerisinde gelmiş olan, çeşitli klinik örneklerden ESBL-pozitif *K.pneumoniae*'nin izole edildiği 116 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bu süre içerisinde hastaların geçirdikleri infeksiyonlar sırasında tanı ve tedavi önerilerinin bulunduğu konsültasyon notları ve yatarak tedavi gördükleri dönemlere ait dosyaları yatmış oldukları servislerin arşivlerinden bulunarak incelenmiştir.

Mikrobiyolojik tanımlama CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) kriterlerine göre yapılmıştır. İnfeksiyon tanısı CDC (Centers for Diseases Control and Prevention) kriterlerine göre konulmuştur. Hastaların epidemiyolojik verileri, yattığı süre içerisinde hastanede uygulanan işlemler, infeksiyon riskini artıran durumlar, tedavi sonuçları, kültür antibiyogram ve biyokimya sonuçları kaydedilmiştir.

ESBL-pozitif *K.pneumoniae*'nin en sık izole edildiği sevislerin genel cerrahi servisleri (n=30, %25.9), acil cerrahi yoğun bakım birimi (YBB) ve Servisi (n=20, %17.2), üroloji servisi (n=17, %14.7), anesteziyoloji ve reanimasyon YBB (n=12, %10.3) ve nöroloji servisi (n=9, %7.8) olduğu tespit edilmiştir. En sık saptanan infeksiyonlar semptomatik üriner sistem infeksiyonu (n=30, %25.9), cerrahi organ boşluk infeksiyonu (n=23, %19.8), spesifik laboratuvar bulguları ile tanı konulmuş pnömoni (n=23, %19.8), sistemik infeksiyon (n=16, %1üçüncü8) ve intraabdominal infeksiyonlardır (n=7, %6). SVK ve hemodiyaliz uygulamalarının, lökosit, nötrofil, kreatinin, alanin transaminazββ, laktat dehidrogenaz ve albümin değerlerinin mortalilite üzerine etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda infeksiyon riskini artıran durumların ve hastanede uygulanan işlemlerin mortalite üzerine etkisi anlamlı bulunmuştur. ESBL-pozitif bakteri infeksiyonlarını sınırlandırmak amacıyla uygun ve akılcı antibiyotik kullanımın ülke genelinde bir sağlık politikası haline getirilmesi, tüm hastanelerin sürveyans çalışmalarını düzenli olarak yapması, bakterilerin yayılımını engellenebilmesi için gerekli olan sterilizasyon, dezenfeksiyon ve antisepsi uygulamalarında titiz ve bilgili hareket edilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Klebsiella pneumoniae*, ESBL, risk faktör, epidemiyoloji

Giriş

Günümüzde uygulanan infeksiyon kontrol önlemlerindeki gelişmelere karşın, hastane infeksiyonları 19. Yüzyıldan bu yana en önemli bir sağlık sorunlarından biri olma özelliğini korumaktadır. Gelişmiş ülkelerde hastanede yatarak tedavi gören hastaların %5-10'unda hastane infeksiyonu görülürken, bu oran gelişmekte olan ülkelerde %25'lere kadar çıkmaktadır (Edmond ve Wenzel, 2010).

Hastane ve toplum kökenli infeksiyonlarında en sık karşılaşılan etkenler arasında Gram-negatif bakteri türleri yer almaktadır. Bu mikroorganizmaların hücre duvarlarındaki dış membran yapısı nedeniyle Gram-pozitif bakterilere kıyasla antibiyotiklere daha dirençlidirler. Ayrıca genetik madde aktarımı ve/veya antibiyotiklerin seçici baskısı ile çoklu ilaç direncine neden olmaktadır (Işık, Arslan ve Tuncer, 2007). K.pneumoniae kökenlerinde ESBL oranının diğer Klebsiella türlerine göre daha yüksek olmasının nedeni spontan mutasyonların daha sık olmasına bağlanmıştır (Özsoy, Öncül, Yıldırım, Pahsa, 2001).

ESBL-pozitif *K.pneumoniae* suşları penisilinlere, tüm üçüncü kuşak sefolosporinlere monobaktam ve aztreonama dirençlidir. Belirgin duyarlılık varlığında bile üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinler kullanılmamalıdır ESBL enzimlerini kodlayan plazmidler aynı zamanda pek çok β-laktam dışı antibiyotiğe karşı da genetik materyal taşımaktadır. Dolayısıyla ESBL-pozitif bakterilerde başta aminoglikozidler olmak üzere kinolon, tetrasiklin, kloramfenikol ve trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SXT) direnci de eş zamanlı olarak bulunabilmektedir (Jacoby, Munoz-Price, 2005; Sirot 1995).

Klebsiella spp.'nin neden olduğu hastane infeksiyonları içinde ESBL-pozitif türlerin görülme sıklığı ülkeler arasında belirgin fark göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde "National Nosocomial Infection Study System" verilerine göre ESBL-pozitif Klebsiella spp. insidansı %5'tir. Sıklığın Fransa ve İngiltere'de %14-16 civarında olduğu bildirilmektedir. Japonya'da 1990-2000 yıllarını kapsayan bir çalışmada, 1990'ların başında ESBL-pozitif *K.pneumoniae* infeksiyonu sıklığı %0,6 iken, bu oranın son birkaç yıl içinde %7,2'ye çıktığı bildirilmiştir (Kawakami vd., 1999).

Gereç ve Yöntem

1 Ocak 2008-1 Ocak 2009 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda incelenen çeşitli klinik örneklerde *K. pneumoniae* üremesi olan 517 hasta laboratuvar kayıtlarından saptanmıştır. Bunlar arasında 197 hastadaki *K. pneumoniae* suşu ESBL-pozitif olarak (%38.1) bulunmuştur. 197 hastadan 81'i kolonize olarak kabul edilmiş ve bu hastalar çalışmaya alınmayarak yalnız ESBL-pozitif *K. pneumoniae*'ye bağlı nozokomiyal infeksiyonu olan 116 hasta değerlendirilmiştir. Kayıtlarından bu 116 hastanın geçirdikleri infeksiyonlar sırasında tanı ve tedavi önerilerinin bulunduğu konsültasyon notları ve yatarak tedavi gördükleri dönemlere ait dosyaları, yatmış oldukları servislerin arşivlerinden çıkarılarak geriye dönük olarak incelenmiştir.

Hastaların yaş, cinsiyet, yatmış olduğu servis, yatış nedeni, hastanede yatış süresi, infeksiyon tanısı, önerilen tedavi, tedavi süresi ve prognoz sonuçları epidemiyolojik verileri, yattığı süre içerisinde hastanede uygulanan ameliyat, invazif girişimler, hemodiyaliz, santral venöz kateter, foley sondası ve nazogastrik sonda takılması gibi uygulanan işlemler, infeksiyon riskini artıran altta yatan hastalığın olması), hastanede uzun süreli yatış (>14 gün), son üç ay içinde 48 saatten uzun süreli kullanılan antibiyoterapi varlığı, takibi sırasında yoğun bakımda yatmış olmak, bağışıklığı baskılayan ilaç kullanımı, obezite, travma, yanık, ileri yaş (≥65 yaş), TPN kullanımı, karaciğer, böbrek veya kemik iliği transplantasyonu varlığı, daha önce E.coli ve Klebsiella spp. suşu ile kolonizasyon saptanmış olması, tedavi gerektiren nozokomiyal infeksiyon öyküsü ve operasyon öyküsü gibi durumlar, tedavi sonuçları, kültür ve antibiyogram ve hastalara uygulanan infeksiyon tedavisinin ilk, beşinci, onuncu ve on beşinci günlerine ait rutin laboratuvar tetkiklerinden tam kan sayımı, biyokimyasal testlerden kan üre azotu (BUN), kreatinin, ürik asid, aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), gamma glutamil transferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), laktat dehidrogenaz (LDH), albümin ve C-reaktif protein (CRP) sonuçları hasta bilgi formuna kaydedilmiştir .

Kliniklerden gönderilen kateter örnekleri koyun kanlı agara; balgam, cerahat, safra, trakeal aspirat vb. örnekleri koyun kanlı agara ve MacConkey agara; idrar örnekleri koyun kanlı agara ve "eosin methylene blue" (EMB) agara; dışkı örnekleri Salmonella-Shigella agara ve MacConkey agara ekilmiştir. Kan örneklerinin kültürü BacT/ALERT otomatize sistemi ile yapılmıştır. Bu sistemde üreme saptanan kan örnekleri, koyun kanlı agara, çikolatamsı agara ve MacConkey agara ekilmiş ve 24 saatlik inkübasyon

sonrasında bakterilerin saf kültürleri elde edilmiştir. Üreyen bakteriler konvansiyonel yöntemlerle biyokimyasal ve fizyolojik özelliklerine göre adlandırılmış ve kimi suşlarda gerektikçe API 20E testi kullanılmıştır.

Suşlardan *K.pneumoniae* olarak tanımlananlara, disk difüzyon yöntemi ile antibiyotik duyarlılık testi yapılmıştır. Petri kutusunun merkezine bir amoksisilin klavulanik asid (AMC) (20/10 µg) diski ve çevresine 30 mm uzaklıkta ışınsal olarak seftazidim (CAZ) (30 µg) ve seftriakson (CRO) (30 µg) diskleri yerleştirildikten sonra, CAZ ve CRO disklerinin çevresindeki inhibisyon zonlarında AMC diskine doğru bir genişleme veya arada bakteri üremeyen bir sinerji alanının bulunması ESBL üretimi olarak değerlendirilmiştir.

Gerektikçe ESBL yapımını doğrulamak üzere seftazidim/seftazidim klavulanatlı stripler kullanılarak E-Test® yöntemi uygulanmıştır. Ayrıca karbapeneme dirençli *K.pneumoniae* suşlarıyla karşılaşıldığında da MİK düzeyleri E-Test® yöntemiyle doğrulanmıştır.

ESBL-pozitif *K.pneumoniae*'nin izole edildiği hastalardan elde edilen sonuçların istatistiksel değerlendirmesi için "Statistical Package for Social Sciences" SPSS 11.0 programı kulanıldı. Veriler, sıklık, yüzde oran, aritmetik ortalama, standard sapma ve ortanca değer hesaplanarak tanımlandı. Kesikli değişkenler χ^2 ve Fisher'in kesin testi kullanılarak değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov ile test edildi. Normal dağılıma uyan değişkenler Student-T testi, uymayanlar Mann Whitney-U testi kullanılarak değerlendirildi. Tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan değişkenler çok değişkenli testlerden lojistik regresyon kullanılarak analiz edildi. p değeri <0.05 için anlamlı kabul edildi.

Bulgular

1 yıllık süre içerisinde İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gelen, ESBL-pozitif *K.pneumoniae*'ye bağlı hastane infeksiyonu olan 116 hastaya ait klinik örnekler değerlendirildi.

Bu hastalara ilişkin çeşitli klinik örneklerden toplam 140 ESBL-pozitif *K.pneumoniae* izole edildi. Hastaların 98 (%84.5)'inde tek, 13 (%11.2)'ünde iki ve 5 (%4.3)'inde ikiden fazla klinik örnekte ESBL-pozitif *K.pneumoniae* ürediği belirlendi.

Bakterilerin 36 (%25.7)'sı idrar, 24 (%17.1)'ü trakeal aspirat, 18 (%12.8)'i kan, 15 (%10.7)'i dren sıvısı, 11 (%7.8)'i kateter ucu, 9 (%6.4)'u safra, 8 (%5.7)'i yumuşak doku, 7 (%5)'si balgam, 7 (%5)'si apse, 3 (%2.1)'ü plevral sıvı, 1 (%0.7)'i kemik doku ve 1 (%0.7)'i periton sıvısı kültürlerinden izole edildi.

ESBL-pozitif *K.pneumoniae*'nin en sık izole edildiği servislerin, genel cerrahi servisleri %25.8 (n=30), travma acil cerrahi YBB ve servisi %17.2 (n=20), üroloji servisi %14.7 (n=17), anesteziyoloji ve reanimasyon YBB %10.3 (n=12) ve nöroloji servisi %7.8 (n=9) olduğu saptanmıştır.

Yaşları 16-91 arasında değişen (ortalama yaş 56±17 yıl) 116 hastanın %40.5 (n=47)'inin kadın, %59.5 (n=69)'inin erkek olduğu ve hastanede yatış sürelerinin ortalama 44 ± 41.6 gün (ortanca: 30; minimum-maksimum: 2-265 gün), ortalama tedavi sürelerinin 16.0 ± 11.64 gün (ortanca: 14; minimum-maksimum: 1-105 gün) olduğu saptanmıştır. Mortalite oranı % 18.1 (n=21)'dir.

Risk faktörleri içerisinde antibiyotik kullanım öyküsü bulunan 111 hasta incelendiğinde, en sık kullanılan antibiyotiğin ampisilin-sulbaktam (%57.8) olduğu bulunmuştur. Bunu sırası ile sefalosporinler (%43.1), fluorokinolonlar (%18.1), glikopeptidler (%16.4) izlemektedir. Antibiyotik kullanım öyküsü olan 111 hastanın 46 (%41.4)'sında tek, 32 (%28.8)'sinde iki, 33 (%29.7)'ünde ikiden fazla antibiyotik kullanımının olduğu görülmüştür.

ESBL-pozitif *K.pneumoniae*'ye bağlı infeksiyonu olan 116 hastanın 84 (%72.4)'ünde altta yatan en az bir hastalık bulunmaktaydı. Altta yatan hastalığı bulunan 84 hastanın 48 (%57.1)'inde malign hastalık, 33 (%39.3)'ünde böbrek yetmezliği, 24 (%28.6)'ünde kalp hastalığı, 23 (%27.4)'ünde diabetes mellitus, 8 (%0.9)'inde KOAH saptanmıştır. Altta yatan hastalığı olanların 24 (%28.6)'ünde bir, 35 (%41.7)'inde iki, 25 (%29.7)'inde ikiden fazla hastalık olduğu görülmüştür.

Hastalarda en sık saptanan ilk üç infeksiyon; semptomatik üriner sistem infeksiyonu %26.7 (n=31), cerrahi organ boşluk infeksiyonu %20.7 (n=24), spesifik laboratuvar bulguları ile tanı konulmuş pnömoni %19.8 (n=23) Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1:Hastalarada Saptanan İnfeksiyonların Sıklığı

İnfeksiyon Tanısı	n	(%)
Semptomatik üriner sistem infeksiyonu	31	(26.7)
Cerrahi organ boşluk infeksiyonu	24	(20.7)
Spesifik laboratuvar bulguları ile tanı konulmuş pnömoni	23	(19.8)
İntraabdominal infeksiyon	7	(6.0)
Laboratuvarda doğrulanmış kan dolaşım infeksiyonu	7	(6.0)
Klinik sepsis	6	(5.2)
Yumuşak doku infeksiyonu	6	(5.2)
Derin insizyonel sekonder cerrahi alan infeksiyonu	3	(2.6)
Dekübitus ülseri	3	(2.6)
Yanık infeksiyonu	2	(1.7)
Bağışıklığı baskılanmış hastada pnömoni	2	(1.7)
Osteomyelit	1	(0.9)
Asemptomatik bakteriüri	1	(0.9)
Toplam	116	100

İnfeksiyon riskini artıran durumlar ve hastanede uygulanan işlemler tek değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde hastanede uzun süreli yatış, yoğun bakımda yatmış olmak, altta yatan hastalıklardan böbrek yetmezliğinin bulunması, hastanın yatışı sırasında santral venöz kateter takılmış olması ve hemodiyaliz uygulamasının mortalite üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu analizde anlamlı bulunan değişkenlere lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Anlamlılığını koruyan değişkenler yoğun bakımda yatmış olmak ve böbrek yetmezliği olarak saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 2: İnfeksiyon Riskini Artıran Faktörler ve Hastanede Uygulanan İşlemlerin Mortaliteye Etkisi

	Yaşayan Hastalar (n=95)	Ölen Hastalar (n=21)	*p*
	n (%)	n (%)	
İnfeksiyon Riskini Artıran Durumlar			
Hastanede uzun süreli yatış	84 (88.4)	13 (61.9)	0.003 *
Yoğun bakımda kalış	21 (22.1)	17 (80.9)	0.000 *
Bağışıklığı baskılayan ilaç	23 (24.2)	5 (23.8)	0.969
Obezite	3 (3.1)	0 (0.0)	0.409
Travma	6 (6.2)	1 (4.8)	0.787
Yanık	2 (2.1)	1 (4.8)	0.488
İleri yaş	33 (34.7)	9 (42.8)	0.483
TPN	19 (20.0)	6 (28.6)	0.387
Transplantasyon	6 (6.2)	1 (4.8)	0.715
Antibiyotik kullanım öyküsü	90 (94.7)	21 (100)	0.282
Daha önceden saptanmış *E.coli* ve *Klebsiella* ile kolonizasyon	18 (18.9)	1 (4.8)	0.112
Tedavi gerektiren nozokomiyal infeksiyon öyküsü	31 (32.6)	6 (28.6)	0.718
Operasyon öyküsü	57 (60)	11 (52.4)	0.521
Altta yatan hastalık			
Diabetes mellitus	18 (18.9)	5 (23.8)	0.613
Malign hastalık	39 (41.1)	9 (42.8)	0.879
Böbrek yetmezliği (BY)	21 (22.1)	12 (57.1)	0.002 *
KOAH	6 (6.2)	2 (9.6)	0.600
Kalp hastalığı	18 (18.9)	6 (28.6)	0.324
Diğer hastalıklar	26 (27.4)	9 (42.8)	0.16
Hastanede Uygulanan İşlemler			
Ameliyat	68 (71.6)	14 (66.7)	0.654
İnvazif girişimler	75 (78.9)	18 (85.7)	0.482
Santral venöz kateter takılması	33 (34.7)	18 (85.7)	0.000*
Hemodiyaliz	8 (8.4)	5 (23.8)	0.043*
Foley sondası	76 (80.0)	20 (95.2)	0.094
Nazogastrik sonda	36 (37.9)	11 (52.3)	0.221

* $p = \leq 0.05$, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Böbrek yetmezliği olan hastalardaki mortalite oranı, olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek (OR: 65.7, %95 GA: 1.5 – 2820) bulunmuştur. Yoğun bakım biriminde yatmış olmanın mortaliteye etkisi yatmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek (OR: 99.5, %95 GA: 2.5 – 3986) saptanmıştır.

ESBL-pozitif K.pneumoniae'ye bağlı infeksiyon geçiren 116 hastada, infeksiyonlara tedavi başlanması sırasındaki laboratuvar bulguları ve bu değerlerin mortalite üzerine etkisi tek değişkenli analiz ile incelendiğinde hastalarda, lökosit, nötrofil, BUN, AST, LDH değerlerinin yüksek olması ve albümin değerinin düşük olmasının mortalite üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu analizde anlamlı bulunan değişkenlere lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Anlamlılığını koruyan değişken BUN olarak saptanmıştır. BUN değerindeki her bir birimlik yükselme mortalite oranını 1.04 kat artırmaktadır (OR:1.04, %95 GA:1.001-1.081).

Çalışmamızdaki 116 hastaya ait *K.pneumoniae* suşlarının antibiyotiklere duyarlılık durumu Tablo 3'de gösterilmiştir

Tablo 3: *K.pneumoniae* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları

Antibiyotik	Duyarlılık Oranı	
	n	(%)
İmipenem	112	(96.6)
Meropenem	111	(95.7)
Amikasin	96	(82.8)
Netilmisin	94	(81.0)
Gentamisin	67	(57.8)
Levofloksasin	58	(50.0)
Siprofloksasin	57	(49.1)
Tobramisin	56	(48.3)
Sefoperazon-sulbaktam	46	(39.6)
TMP-SXT	43	(37.1)
Piperasilin-tazobaktam	38	(32.8)

İnfeksiyonların tedavisine yönelik hastaların 41 (%35)'ine imipenem, 22 (%18.8)'sine meropenem, 17 (%14.5)'sine piperasilin-tazobaktam, 15 (%12.8)'ine siprofloksasin, 10 (%8.5)'una sefoperazon-sulbaktam, 4 (%3.4)'üne levofloksasin, 2 (%1.7)'sine moksifloksasin, 3 (%2.6)'üne TMP-SXT, 1 (%0.9)'ine tigesiklin ve 1 (%0.9)'ine de ertapenem kullanılmıştır. Uygulanan tedaviler sınıflara ayrılarak incelendiğinde, mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,052). Sınıflama kinolon kullananlarla, kullanmayanlar olarak yapıldığında ise Fisher'in kesin testine göre iki grup arasında mortalite için anlamlı fark olduğu görülmüştür (p=0.010).

Tartışma

Hastane infeksiyonları bütün dünyada olduğu gibi, ülkemizde de önemli bir sağlık sorunu olma özelliğini sürdürmektedir. Gelişmiş ülkelerde hastanede yatarak tedavi gören hastaların %5-10'unda nozokomiyal infeksiyon görülürken, bu oran gelişmekte olan ülkelerde %25'lere kadar çıkmaktadır. Nozokomiyal infeksiyonlar önemli morbidite ve mortaliteye neden olmalarının yanında, hastanede kalış süresini uzatmakta, tedavi maliyetlerini artırarak ülke ekonomisine önemli bir yük oluşturmaktadır (Edmond ve Wenzel, 2010).1

Son yıllarda teknolojinin gelişmesi ile tanı ve tedavi amacı ile uygulanan çeşitli invazif girişimler, ameliyatlar bir yandan insan yaşamını uzatıp yaşam kalitesini artırırken, diğer yandan da dirençli mikroorganizmalarla oluşan hastane infeksiyonlarına ortam oluşturmaktadır. Bu durum yaşamı tehdit eder boyutlara ulaşabilmektedir (Edmond ve Wenzel, 2010; Johann, Kevin, 2008; Yücel vd.,2003).

Klebsiella türleri, direnç plazmidlerini barındırma ve diğer bakterilere aktarma açısından özellikle Gram negatif bakterilerin antibiyotiklere karşı yürüttüğü direnç savaşının öncüsü sayılmaktadır ve üstünlüğe

sahiptir. Plazmidlerle yayılan ESBL'ler aynı zamanda aminoglikozidler, tetrasiklin, TMP-SXT, kloramfenikol gibi β-laktam dışı, farklı sınıflardan antibiyotiklere de direnç gelişimine neden olurlar (Yücel vd.,2003).

ESBL üreten bakterilerin epidemiyolojisi konusunda dünyada ve ülkemizde çok fazla sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar ESBL-pozitif bakterilerin tüm dünyada yaygın ve yayılma eğiliminde olduğunu göstermektedir. Paterson ve arkadaşları (Paterson, 2014) Doğu Avrupa, Latin Amerika ve bazı ülkelerde *K.pneumoniae*'de ESBL-pozitiflik oranının %50'lere yaklaştığını, 7 ülkede 12 hastaneden elde edilen *K.pneumoniae*'lerin %18.7'sinde ESBL varlığının tespit edildiğini, ESBL-pozitif *K.pneumoniae* suşlarında çoklu direnç mekanizmalarının geliştiğini ve bunun da tedavide büyük sorunlar oluşturduğunu belirtmiştir. Ülkemizde ise nozokomiyal kökenli *K.pneumoniae* suşlarında ESBL sıklığını araştıran birçok çalışma yayınlanmıştır. *K.pneumoniae* suşlarındaki ESBL oranını Demirağ ve arkadaşları (Demirağ, 2001) % 47, Dizbay ve arkadaşları (Dizbay, 2004) %33.3, Bayramoğlu ve arkadaşları (Bayramoğlu, 2001) % 32.8, Özkan ve arkadaşları (Özkan, 2002) % 66, Bozkurt ve arkadaşları (Bozkurt, 2007) % 42.85, Tünger ve arkadaşları (Tünger, 1998) %49.3, Bülüç ve arkadaşları (Bülüç, 2003) %48, Özgüneş ve arkadaşları (Özgüneş, 2006) %47, Eraksoy ve arkadaşları (Eraksoy, 2007) %40.5, Korten ve arkadaşları (Korten, Ulusoy, Zarakolu, Mete, 2007) %49.7-%48.8, Koçulu ve arkadaşları (Koçulu S, 2009) %40 olarak bulmuşlardır. Çalışmamız sonucunda hastanemizdeki *K.pneumoniae*'deki ESBL oranı %38.1 olarak bulundu. Literatür sonuçları değerlendirildiğinde; hastanemiz verilerinin yer aldığı önceki çalışmalar dikkate alındığında hastanemizde *K.pneumoniae*'deki ESBL oranının artmadığı, diğer çalışma sonuçlarına göre de ortalama değerlerde yer aldığımız görülmektedir.

ESBL-pozitif *K.pneumoniae* en çok idrardan izole edilmektedir. Bunu trakeal aspirat, kan ve yumuşak doku takip etmektedir (Işık, Arslan ve Tuncer, 2007; Bozkurt, 2007; Güdücüoğlu, Baykal, İzci, Berktaş, 2007). Benzer şekilde çalışmamızda hastane infeksiyonu olan 116 hastaya ait ESBL-pozitif *K.pneumoniae*'nin izole edildiği toplam 140 klinik örneğin 36 (%25.7)'sı idrar, 24 (%17.1)'ü trakeal aspirat, 18 (%12.8)'i kan, 15 (%10.7)'i dren sıvısı, 11 (%7.8)'i kateter ucu, 9 (%6.4)'u safra, 8 (%5.7)'i yumuşak doku, 7 (%5)'si balgam, 7 (%5)'si apse, 3 (%2.1)'ü plevral sıvı, 1 (%0.7)'i kemik doku ve 1 (%0.7)'i periton sıvısı idi.

ESBL-pozitif enterik bakterilere bağlı infeksiyonlar, YBB, hematoloji, onkoloji, üroloji, gastrointestinal cerrahi servisi, transplantasyon ve yenidoğan servislerinde daha sık görülmektedir (Bradford, 2001, Warren, Harvey, Carr, Ward, Doroshenko, 2008). YBB'ler nozokomiyal infeksiyonların en sık görüldüğü birimlerdir. Bunun en önemli nedenleri hastanelerdeki en ağır hastaların YBB'de yatıyor olması, bu olgulara tedavi ve takip amaçlı santral venöz kateter takılması, intübasyon, bronkoskopi gibi invazif girişimlerin daha sık yapılması, diğer hastalara göre daha fazla antibiyotik tedavisi uygulanıyor olması ve genelde hastanede daha uzun süresi kalmalarıdır (Çakar, Tütüncü, 1996). Nitekim çalışmamızda ESBL-pozitif *K.pneumoniae*'nin izole edildiği hastaların %62.1'inin cerrahi bilimlerde, %27.6'sının dahili bilimlerde ve %10.3'ünün anesteziyoloji ve reanimasyon YBB'de yatmış olduğu; servislerin sıklık sırasına göre dağılımı değerlendirildiğinde de bu infeksiyonların en sık genel cerrahi servisleri (%25.9), acil cerrahi YBB ve servisi (%17.2), üroloji servisi (%14.7) ve anesteziyoloji ve reanimasyon YBB (%10.3)'de görüldüğü saptanmıştır.

Tüm nozokomiyal infeksiyonlarda olduğu gibi ESBL-pozitif *K.pneumoniae*'ye bağlı infeksiyonlarda da hastanede kalış süresi uzamakta, tedavi maliyeti ve işgücü kaybı artmaktadır. ESBL-pozitif infeksiyonu olan hastalarda; Graffunder ve arkadaşları'nın (Graffunder,2005) çalışmasında 75 hastanın yaş ortalaması 60.3 ± 17.9 yıl, Apisarnthanarak ve arkadaşları'nın (Apisarnthanarak, 2008) çalışmasında 36 hastanın yaş ortalaması 54 yıl, hastanede yatış süresi ortalama 8 gün, Cosgrove ve arkadaşları'nın (Cosgrove, 2006) çalışmasında 33 hastanın hastanede yatış süresi ortalama 11 gün iken, bizim çalışmamızda 116 hastanın yaş ortalamasının 56±17 yıl, %40.5'i kadın, %59.5'i erkek olan hastalarımızın, hastanede yatış sürelerinin ortalama 44 ± 41.6 gün; ortalama tedavi sürelerinin ise 16.0 ± 11.64 gün arasında değiştiği saptanmıştır.

ESBL-pozitif *K.pneumoniae* üretimi için en çok üzerinde durulan ve önemi gösterilen risk faktörü, önceden antibiyotik kullanımının olmasıdır. İlk çalışmalar özellikle artan genişlemiş spektrumlu sefalosporinler başta olmak üzere fluorokinolon, TMP-SXT ya da aminoglikozid gibi farklı gruptan antibiyotik kullanımıyla direnç arasında ilişki olduğunu göstermiştir (Lautenbach vd., 2001). Mosqueda-Gómez ve arkadaşları'nın (Mosqueda-Gómez,2008) yaptığı 121 hastalık retrospektif bir çalışmada YBB'de kalma ve önceden sefalosporin kullanmış olmanın ESBL-pozitif K.pneumoniae'ye bağlı kan dolaşım infeksiyonları için bağımsız risk faktörü olduğunu saptamışlardır. Superti ve arkadaşları'nın (Superti, Augusti, Zavascki, 2009). çalışmasında yapılan çok değişkenli analizde nozokomiyal kan dolaşımı

infeksiyonlarında önceden piperasilin-tazobaktam kullanımının ESBL üretimi için önemli bir risk faktörü olduğu, *K. pneumoniae*'de ESBL üretiminin E. coli'ye göre anlamlı olarak daha fazla olduğu bulunmuştur. Yapılan diğer bir çalışmaya göre daha önceden fluorokinolon, üçüncü kuşak sefalosporin, aminoglikozid ve TMP-SXT kullanımı, bu antibiyotiklere dirençli ESBL-pozitif *K.pneumoniae* infeksiyonunun gelişmesi için risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (Graffunder,2005). Çalışmamızda ise en sık kullanılan antibiyotiğin ampisilin-sulbaktam (%57.8) olduğu, bunu sırası ile sefalosporinler (%43.1), fluorokinolonlar (%18.1), glikopeptidlerin (%16.4) izlediği saptanmıştır. Sefalosporinler ve fluorokinolonların kullanımının sık olması diğer yayınları destekler nitelikteydi. Dikkat çekici olan ampisilin-sulbaktam kullanımının çok yüksek oranlarda olmasıydı. Bu durum, ampisilin-sulbaktamın, hem cerrahi profilakside, hem de intraabdominal infeksiyon, toplum kökenli pnömoni ve üriner sistem infeksiyonların başlangıç tedavisinde sık reçetelenmesiyle, yürürlükteki Sağlık Uygulama Tebliği (SUT)'ne göre İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı (EHU) onayı gerektirmemesiyle açıklanabilir.

Yapılan birçok çalışmada altta yatan kimi hastalıkların ESBL-pozitif enterik bakterilere bağlı infeksiyonların gelişmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir Lautenbach'ın ve Kanafani'nin (Lautenbach vd., 2001; Kanafani, 2005) çalışmalarına göre malignite, ESBL üretiminine katkıda bulunan bir risk faktörü olarak belirtilmiştir. Graffunder ve arkadaşları (Graffunder, Preston, Evans, Venezia, 2005) ESBL-pozitif K.pneumoniae infeksiyonu olan hastalarda en sık altta yatan hastalığın diabetes mellitus (%45.3), KOAH (%33.3) ve diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği (%17.3) olduğunu bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise ESBL-pozitif *K. pneumoniae*'ye bağlı infeksiyonu olan hastaların %72.4'ünde altta yatan en az bir hastalığın bulunduğu; bu hastalıkların sıklık sırasına göre malign hastalıklar (%57.1), böbrek yetmezliği (%39.3), kalp hastalığı (%28.6), diabetes mellitus (%27.4) ve KOAH (%0.9) olduğu saptanmıştır. Altta yatan hastalığı olanların 24 (%28.6)'ünde bir, 35 (%41.7)'inde iki, 25 (%29.7)'inde ikiden fazla hastalık bulunmuştur.

Silva ve arkadaşları'nın (Silva, Oliveira, Bandeira, Brites, 2007) yaptığı çalışmada, ESBL-pozitif *K.pneumoniae*'ye bağlı infeksiyonlar için önceki antibiyotik kullanım öyküsü, malign hastalık tanısının olması ve diyabet varlığı bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmiş, bu infeksiyonlarla yaş, steroid kullanımı, KBY veya AIDS tanısı arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır. Aynı çalışmada mekanik ventilasyon, santral venöz kateter, TPN ile beslenme, üriner kateterizasyon veya gastrostomi varlığı rölatif risk olarak değerlendirilmiş, vaka ve kontrol hastaları arasında farklılık saptanmamıştır. Ayrıca, nötropenik, KBY'si olan veya kemoterapi alan hastalarda ESBL-pozitif *K.pneumoniae*'ye bağlı infeksiyonlar için risk faktörlerinde hiçbir farklılık tespit edilmemiştir. Lin ve arkadaşları'nın (Lin, Huang, Lai, 2003) yaptığı vaka-kontrol çalışmasında, tek değişkenli analizde trakeostomi açılmasının, Foley sondası, endotrakeal tüp, nazogastrik sonda ve santral venöz kateter takılmasının ESBL-pozitif *K.pneumoniae* bağlı infeksiyonların gelişmesi için risk faktörü olduğu saptanmıştır. Bu değişkenlere çok değişkenli lojistik regresyon analizi yaptıklarında sadece trakeostomi açılmasının ve önceden seftazidim kullanımının anlamlı risk faktörü olduğu bulunmuştur. Paterson ve arkadaşları yoğun bakımda yatış, böbrek yetmezliği, yanık, TPN ve Foley sondası kullanımının nozokomiyal ESBL-pozitif enterik bakterilere bağlı infeksiyonlar için risk faktörü olduğunu saptamışlardır.

Graffunder ve arkadaşları (Graffunder,2005) ESBL-pozitif bakterilere bağlı nozokomiyal infeksiyonlar arasında üriner sistem infeksiyonunun %48.1 oranıyla ilk sırada geldiğini bildirmişlerdir. Bunu pnömoni (%18.7) ve kan dolaşımı infeksiyonları (%13.3) izlemiştir. Akkoyun ve arkadaşları'nın (Akkoyun, Kuloğlu, Tokuç, 2008) çalışmasında nozokomiyal üriner sistem infeksiyonu olan hastaların %31.8'inde kan kültürü pozitifliğinin olduğu, kan dolaşımı infeksiyonu olan hastalarda da nozokomiyal üriner sistem infeksiyonuna bağlı mortalite oranının arttığı görülmüştür. Çalışmamızda da semptomatik üriner sistem infeksiyonu (%26.7), en sık saptanan ESBL-pozitif *K.pneumoniae* infeksiyonu olmuştur. Bunun ardından, cerrahi organ boşluk infeksiyonu (%20.7) ve spesifik laboratuvar bulguları ile tanı konulmuş pnömoni (%19.8) gelmiştir.

1990'ların sonlarından itibaren ESBL (CTX-M enzimleri vb.) üreten çoğul dirençli Enterobacteriaceae suşları üriner sistem infeksiyonlarında önemli bir etken olarak halk sağlığını etkilemeye başlamıştır. Öte yandan CTX-M enzimleri, Klebsiella türlerinin yol açtığı nozokomiyal infeksiyonlarla sınırlı kalmamaktadır ve bu enzimlerin hastane ortamından çevreye yayılmasını sağlayarak önemli bir halk sağlığı sorunu yaratmaktadır. Toplum kökenli ESBL-pozitif bakteriler, en sık üriner sistem infeksiyonuna neden olmaktadır. Ayrıca yakın dönemde yapılan çalışmalarda, ESBL üreten bakterilerin toplum kökenli idrar yolu infeksiyonları ile ilişkili kan dolaşım yolu infeksiyonlarının da önemli bir nedeni olduğu bildirilmiştir.

Çeşitli Avrupa ülkelerinden (İspanya, İtalya, Yunanistan, İngiltere, Kanada) ve ülkemizde 2000 yılından sonra yapılan çalışmalarda antibiyotik kullanımı, ilaç kullanımlarının içinde önemli bir yere sahip

bulunmaktadır. ABD'de yapılan araştırmalarda hastane ilaç bütçesinin %30'unu antibiyotiklerin oluşturduğu, her yıl antibiyotiklere 7 milyar ABD Dolarından fazla para harcandığı saptanmıştır. Ülkemizde yapılan bilimsel araştırmalara göre antibiyotik reçetelerinin önemli bir kısmının hatalı ve gereksiz uygulamalar içerdiği bilinmektedir. Hatalı ve aşırı antibiyotik kullanımı sonucunda, bakterilerde antibiyotiklere direnç gelişmekte, hastalarda istenmeyen yan etkiler ortaya çıkmakta, tedavi maliyetleri artmakta ve dolayısıyla antibiyotik tedavisinden beklenen yararlar sağlanamamaktadır (TC Sayıştay Başkanlığı, 2007). Araştırmalarda toplum kökenli ESBL-pozitif enterik bakterilerde diğer antibiyotik sınıflarına karşı da (TMP-SXT, tetrasiklin, gentamisin ve siprofloksasin vb.) direnç bildirilmiştir ESBL-pozitif enterik bakterilerin neden olduğu idrar yolu infeksiyonlarının ampirik tedavisinde sefalosporin ve fluorokinolonların kullanımının mortalitede artışa yol açtığı bildirilmiştir. Bu durum hastaların ayaktan kullanılabilir, oral seçeneği olan antibiyotiklerin kullanımını kısıtlamakta ve hastaneye yatarak parenteral tedavi alması gereken hasta sayısının artmasına yol açmaktadır. Bu da kişi başına düşen tedavi maliyetini artırmaktadır.

Çağatay ve arkadaşları'nın (Çağatay vd., 2007) YBB'de nozokomiyal bakteriyemisi olan hastalara yönelik yapılan çalışmasında, çok değişkenli analizde TPN, inotropik ilaç kullanımının, 7 günden fazla mekanik ventilasyon uygulanmasının ve kreatinin seviyesindeki artışın mortalite üzerine bağımsız risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Superti ve arkadaşları (Superti, Augusti, Zavascki, 2009). ESBL-pozitif bakterilere bağlı kan dolaşımı infeksiyonlarında 60. gündeki mortaliteyi ESBL-negatif bakterilere bağlı infeksiyonlardakinden anlamlı olarak yüksek bulmuştur. Falagas ve arkadaşları'nın (Falagas, 2007) karbapeneme duyarlı veya dirençli olmasına bakılmaksızın *K.pneumoniae* ile infekte hastalarla yapılan çalışmasında, mortalite ile ilişkili risk faktörlerinin iki değişkenli analizle incelenmesinde ileri yaş, yoğun bakımda yatış, yoğun bakıma girdiği sıradaki APACHE II skoru ve karbapenem, özel tedaviler ve nazogastrik sonda kullanımının mortalite üzerine anlamlı ölçüde etki ettiği görülmüştür. Çok değişkenli analizde ise incelenen hasta grubunda mortalite üzerine tek bağımsız risk faktörünün APACHE II skoru olduğu saptanmıştır. Bazı çalışmalar ESBL-pozitif enterik bakterilerin etken olduğu ciddi infeksiyonların başlangıcında uygun ampirik tedavinin başlanmamasının mortaliteyi önemli ölçüde artırdığını göstermektedir (Rodríguez-Baño, Pascual, 2008). Lee ve arkadaşları'nın (CI Lee, NY Lee vd., 2009) yaptığı çalışmada da ESBL-pozitif enterik bakterilere bağlı infeksiyonu olan hastalarda, hastalık şiddetinin ağır olduğunu gösteren bulgulardan Pittsburgh bakteriyemi puanının ≥ 4, hastanede kalış süresinin daha uzun, YBB'ye yatışın daha fazla ve 28. gündeki mortalite hızının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Memon ve arkadaşları (Memon, Rehmani, Ahmed, Elgendy, Nizami, 2009) çalışmalarında nozokomiyal infeksiyon varlığının ESBL-pozitif enterik bakterilerin neden olduğu bakteriyemiler için tek bağımsız risk faktörü olduğunu, ESBL-pozitif ve negatif enterik bakterilere bağlı bakteriyemisi olan hastalarda 30.gün mortalite oranlarının benzer (%22) olduğunu göstermişlerdir. Yoğun bakımda kalış ve nozokomiyal infeksiyonun septik şok olması 30.gün mortalite üzerine bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmiştir Bizim çalışmamızda ise infeksiyon riskini artıran durumlar ve hastanede uygulanan işlemler, tek değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde, hastanede uzun süreli yatış, yoğun bakımda yatmış olmak, altta yatan hastalıklardan böbrek yetmezliğinin bulunması, hastanın yatışı sırasında santral venöz kateter takılmış olması ve hemodiyaliz uygulamasının mortalite üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu analizde anlamlı bulunan değişkenlere lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Anlamlılığını koruyan değişkenler, yoğun bakımda yatmış olmak ve böbrek yetmezliği olarak saptanmıştır. Böbrek yetmezliği olan hastalardaki mortalite oranı, olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Yoğun bakımda yatmış olmanın mortaliteye etkisi yatmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

Santral venöz kateterizasyon, başta YBB'ler olmak üzere birçok cerrahi servislerde, hematoloji, nefroloji gibi ddahili servislerde santral venöz basınç takibi, sıvı ve kan transfüzyonu, çeşitli ilaç infüzyonları, hiperalimantasyon, hemodiyaliz uygulamaları amacı ile sıklıkla kullanılmaktadır (Ertürk, Akbulut, 2007) Damar içi kateter infeksiyonlarının önemli bir bölümü (%65) giriş bölgesinin kolonizasyonu ve etken mikroorganizmanın kateter dış yüzeyi boyunca ilerlemesi sonucunda gelişir. İnfüze edilen sıvıların içeriği, hematojen yolla uzak bir bölgeden ulaşan mikroorganizmaların kateteri kontamine etmesi de infeksiyon gelişiminde önem taşıyan diğer nedenler arasındadır. Kateterler ancak indikasyon bulunduğunda eğitimli bir ekip tarafından takılmalı ve bakımı yapılmalıdır. Düzenli olarak sürveyans çalışmaları yapılmalı, kateter takılması sırasında en yüksek seviyede bariyer ve sterilizasyon önlemleri alınmalıdır. Kateter giriş yeri antiseptik solüsyonla merkezden dışarı doğru hareketlerle temizlenmeli ve kuruması beklenmelidir. Gereksinim olmadıkça çok lümenli kateter kullanımından kaçınılmalıdır (Eggiman, Sax, Pittet, 2004; Beekmann, Henderson, 2010).

İnfeksiyona konağın verdiği sistemik yanıt, lökosit sayısının >12 000/mm³ veya <4000/mm³, vücut ısısının >38ºC veya <36ºC, kalp tepe atım hızının >90/dk, dakika solunum sayısının >20/dk veya PaCO2 <32mmHg olması kriterlerinden iki veya daha fazlasının bulunması sepsis olarak tanımlanmaktadır. Ağır sepsis ise sepsis bulgularına organ fonksiyon bozukluğunun, hipoperfüzyon veya hipotansiyonun eşlik etmesidir. Ağır sepsisin en önemli komplikasyonu organ yetmezlikleridir ve oligüri sık rastlanan belirtilerden biridir. Genellikle hipotansiyona eşlik eder. Hastanın şoka girmesi ile anüriye kadar giden böbrek fonksiyon değişiklikleri görülebilir. Renal yetmezlik hipoperfüzyona bağlıdır. İmmün kompleks glomerülonefriti de görülebilir. Bazen septik şok gelişmeden de hastalarda, glomerülonefrit veya interstisyel nefrit sonucu akut veya subakut böbrek yetmezliği gelişebilir. Primer hepatobiliyer hastalık olmaksızın sarılık, direkt bilirübin artışı ile beraber hiperbilirübinemi, alkalen fosfataz ve transaminaz seviyelerinde artış görülür. Damar endotelindeki hasara bağlı olarak damar dışına albümin sızmasına bağlı olarak septik hastalarda hızla hipoalbüminemi gelişir. IL-1'e bağlı olarak karaciğer protein sentezinde albüminden fazla akut faz proteinleri sentezi lehine değişme meydana gelir, sonuçta hipoalbüminemi daha da artar (Çetin,Turgut, Kaleli, Yalçın, Orhan, 2002; Lynn, 2004; Doğanay, Meşe, 2008). Bizim çalışmamızda ESBL-pozitif *K.pneumoniae*'nin neden olduğu infeksiyonların tedavisine başlanıldığı sıradaki laboratuvar bulguları değerlendirmeye alınmıştır. Tek değişkenli analizde hastalarda, lökosit, nötrofil, BUN, AST, LDH değerlerinin yüksek olması ve albümin değerinin düşük olmasının mortalite üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu analizde anlamlı bulunan değişkenlere lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Bu birden fazla bağımsız risk faktörlerinden mortaliteyi anlamlı ölçüde etkileyen değişkenin BUN olduğu saptanmıştır. BUN değerindeki her bir birimlik yükselme mortalite oranını 1.04 kat artırmaktadır. Bu durum infeksiyonun klinik tablosu olan ve BUN değeri yüksek olan hastaların çoğunlukla ağır septik hastalar olmasına ve bu hastalarda da mortalite oranının yüksek olmasına bağlanmıştır.

ESBL enzimlerini kodlayan plazmidler aynı zamanda pek çok β-laktam dışı antibiyotiğe karşı da direnç kazandıran genetik materyalleri taşımaktadır. Dolayısıyla ESBL-pozitif bakterilerde başta aminoglikozidler olmak üzere kinolon, tetrasiklin, kloramfenikol ve TMP-SXT direnci de eşzamanlı olarak bulunabilmektedir (Akova, 2004). Eraksoy ve arkadaşları (Eraksoy, 2007) çok merkezli sürveyans çalışması olan MYSTIC programında K.pneumoniae suşlarının antibiyotiklere duyarlılıklarını imipenem %94.9, meropenem %97.4, siprofloksasin %70.8, piperasilin-tazobaktam %63.2 ve tobramisin %44.9 olarak bulmuşlardır. Guembe ve arkadaşları'nın (Guembe, 2008) 2003-2007 yılları arasında yaptığı SMART çalışmasında intraabdominal infeksiyonlardan izole edilen ESBL-pozitif K.pneumoniae suşlarının antibiyotiklere duyarlılıklarını ise imipenem %100, ertapenem %100, amikasin %66.3, siprofloksasin %100 olarak bulunmuştur. Gür ve arkadaşları'nın (Gur vd., 2009). 2007 yılında yapmış olduğu ülkemizden 13 merkezin katıldığı HITIT-2 sürveyans çalışmasında, hastanede yatan hastalardan ardışık olarak izole edilen ESBL-pozitif K.pneumoniae suşlarının antibiyotiklere direnç sıklığını; imipenem %1.1, amikasin %24.4, siprofloksasin %28.3 olarak bulunurken β-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlardan sefoperazon-sulbaktam ve piperasilin-tazobaktamın %38 oranında eşit in vitro direnç göstermiş olduğu saptanmıştır. Colodner ve arkadaşları (Colodner, 2004) 2004 yılı boyunca, 10 büyük İsrail hastanesinde yaptığı çok merkezli çalışmada 663 ESBL-pozitif Klebsiella suşlarının antibiyotiklere duyarlılıklarını; İmipenem %99.1, meropenem %98.3, ertapenem %94.1, amikasin %72.7, piperasilin-tazobaktam %45.9, siprofloksasin %20.5, gentamisin %14.2 olarak saptamışlardır. İzole edilen ESBL-pozitif Klebsiella suşlarındaki çoklu ilaç direncinin ESBL-pozitif *E. coli*'ye göre daha sık olduğu görülmüştür. 1011 suştan 9'unun tüm karbapenemlere direnç olduğu görülmüştür. 9 izolattan 8'inin tek merkezden geldiği görülerek tüm karbapenemlere dirençli ESBL üreten suşların klonal yayılmış olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda ESBL-pozitif *K.pneumoniae*'de direnç oranları; piperasilin-tazobaktam %67.2, TMP-SXT %62.9, sefoperazon-sulbaktam %60.4, tobramisin %51.7, siprofloksasin %50.9, gentamisin %42.2, netilmisin %19.0, amikasin %17.2, meropenem %4.3 ve imipenem %3.4 idi. Bizim çalışmamızda piperasilin-tazobaktam direncinin Gür ve arkadaşları'nın yaptığı çalışmaya yakın değerlerde, diğer çalışmalarla kıyaslandığında ise belirgin olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Siprofloksasin direnci Colodner'in çalışmalarına (Colodner, 2004) göre belirgin olarak düşük, diğer çalışmalara görede yüksek olarak bulunmuştur. Birçok çalışmaya göre sefoperazon-sulbaktama, meropeneme ve imipeneme direnç belirgin olarak yüksek, amikasine ise daha düşük olarak olarak saptanmıştır. Karbapenemler ve kinolonlara direnç oranındaki yükseklik dikkat çekici olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızdaki 4 (%3.4) hastada imipeneme dirençli *K. pneumoniae* izole edilmiştir. (Bu hastalardan iki tanesinin Anesteziyoloji ve Reanimasyon YBB'de, bir tanesinin Genel Cerrahi Servisinde, bir tanesinin de Nöroloji Servisinde yatmış olduğu saptanmıştır. Bir suş sadece imipenem'e, iki suş netilmisin ve amikasin dışındaki diğer antibiyotiklere dirençli iken, bir suş tüm antibiyotiklere dirençli olarak saptanmıştır. Bu suşların bir dönem hastanemizde salgına neden olan OXA-48 enzimini oluşturan ESBL-pozitif *K.pneumoniae*'ye bağlı olduğu

düşünülmüştür ve HİTİT-2 çalışmasına katılan merkezlerin bazılarında da bu çalışmadaki gibi karbapeneme dirençli *K.pneumoniae*'ye suşları bulunmuştur Carrër vd., 2008). YBB'lerimizde izole edilen suşlar klonal olarak birbirleriyle ilişkili olabilir. Ancak herhangi bir moleküler tiplendirme yöntemi yapmadığımız için, bu ilişki kesin olarak ortaya konulamamıştır. Bununla birlikte, dirençli izolatların izole edildiği kliniklere göre dağılımı ve çalışmanın yapıldığı zaman dilimi göz önünde bulundurulduğunda, bazı suşların birbirleriyle ilişkisi olabileceği, karbapenemazların gelecekte daha büyük sorunlara yol açabileceği düşünülmüştür.

Son yıllarda yapılan çalışmalar aminoglikozid asetiltransferaz'ın bir çeşidi olan qnr ve AAC geni tarafından kodlanan plazmid aracılı kinolon direncinin özellikle Enterobacteriaceae'lerde önem kazandığını göstermiştir ESBL-pozitif suşların %78'inde AAC(6')-Ib-cr geni bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise imipenem ve kinolon dirençli suşlarda direnç genini saptamaya yönelik PCR çalışılmamıştır.

Yapılan çalışmalar ESBL üretiminin ülkemizde ve tüm dünyada yaygın ve yayılma eğiliminde olduğunu göstermektedir. Bu durum da tedavi seçenekleri ile ilgili sorunları beraberinde getirmektedir. CLSI ESBL-pozitif suşların tüm penisilinlere, tüm sefalosporinlere (sefamisinler hariç) ve aztreonama dirençli olarak kabul edilmesini önermektedir. β-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlarla yapılan in vitro ve in vivo çalışmalar klavulanik asid, sulbaktam ve özellikle tazobaktamın bu enzimleri genellikle inhibe ettiklerini göstermiştir. Yüksek düzeyde veya inhibitörlere dirençli β-laktamaz oluşturan ya da porin değişikliği olan suşlarda etkisiz kalabilmektedir. β-laktam dışı antibiyotiklerin ESBL-pozitif bakteri infeksiyonlarında kullanılması başlangıçta ilgi çekici bir görüş olarak öne sürülmüş olsa da, bu bakterilerin sıklıkla çoğul direnç göstermeleri nedeniyle pratikte çok geçerli olmamıştır. Kore'den bildirilen çalışmada ESBL-pozitif infeksiyonlar derlenmiş ve ampirik ve rasyonel tedavilerin sonuç üzerindeki etkinliği değerlendirilmiştir. İn vitro duyarlılığı gösterilen sefalosporin verilmiş 8 hastanın 3'ünde tedavi başarısızlığı görülmüş ve 2'si 30 günlük izlemde ölmüştür. Bu çalışmada önemli bir nokta araştırmacıların, kültür sonuçları belli olduktan sonra verilen rasyonel tedavi etkinliğini de değerlendirmiş olmalarıdır. Toplam 117 hastada 30 günlük mortalite irdelendiğinde karbapenem verilen 62 hastadan sekizinde (%13), kinolon verilen 29 hastadan üçünde (%10), çeşitli ajanlar ile tedavi edilen 26 hastadan yedisinde (%27) mortal sonuçlar alınmıştır. Bu çalışma, kültür sonuçlarına göre tedavinin revize edilmesinin önemini ortaya çıkarmaktadır. Ayrıca eğer bakteri duyarlı ise siprofloksasinin etkinliğinin karbapenemler ile benzer olduğunu öne sürmektedir. Çetin ve arkadaşları (Çetin, Gündüz, Şensoy, Korkmaz, Seber, 2001) fluorokinolonların ESBL-pozitif GNÇ'ler ile gelişen infeksiyonların tedavisinde karbapenemlerin ardından kullanılabilen en ideal ikinci seçenek antibiyotik olduğunu göstermişlerdir. Ancak yapılan başka bir çalışmada kinolon direncinin anlamlı düzeyde yüksek olması nedeniyle kinolonların ESBL-pozitif GNÇ'ye bağlı infeksiyonlarda alternatif tedavi olma gücünü kaybettiğini ve bu durumun uygunsuz kinolon kullanımının durdurulmasına yönelik çalışmalar için uyarıcı olabileceğini savunmuşlardır Şu anda karbapenemler ESBL-pozitif enterik bakterilere karşı tedavide ilk seçenek ilaç olmaya devam etmektedir. Ancak, karbapenem dirençli metallobetalaktamaz (MBL) üreten bakterilerin dünyanın çeşitli yerlerine yayılması ciddi bir sorun oluşturmaktadır. Birleşik Devletler'de, A sınıfı karbapenemaz üreten suşlarının genellikle piperasilin-tazobaktam, üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinler, fluorokinolonlar ve aminoglikozitlere bir de karbapenemlere dirençli olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ESBL-pozitif K.pneumoniae'ye bağlı infeksiyonların tedavisinde hastaların 64'ü karbapenemleri, 27'si diğer β-laktam grubu antibiyotikleri, 21'i kinolonları, 3'ü TMP-SXT'yi ve 1'i de tigesiklini kullanmıştır. Hastalardan karbapenemleri kullananların %23.4'ü, diğer β-laktamları kullananların %18.5'i ölmüştür. Kinolon kullanan hastalarda ölüm görülmemiştir. Uygulanan tedaviler mortalite açısından incelendiğinde üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,052). Sınıflama kinolon kullananlarla, kullanmayanlar olarak yapıldığında ise Fisher'in kesin testine göre iki grup arasında mortalite için anlamlı fark olduğu görülmüştür (p=0.010). Kinolon tedavisi alan 21 hastanın %61.8 Genel Cerrahi Servislerinde, %33.3'ü Üroloji Servisinde, %19'u Travma Acil Cerrahi Serviste, %4.8'i Göğüs Hastalıkları Servisinde yattığı saptanmıştır. Bu hastalarda ölüm olmamasının nedeni intraabdominal infeksiyonlarda etkili, geniş spektrumlu, biyoyararlanımı iyi, parenteral tedavinin ardışık tablet tedavisine geçme şansının olması, üriner sisteme en iyi geçen antibiyotiklerden birinin olması nedeniyle tercih edilmesi ve kısa sürede tabuculuğu planlanan sadece infeksiyon tedavisi için yatmakta olan hastalara uygulanmış olması olabilir.

ESBL-pozitif enterik bakteriler, penisilinlere, tüm üçüncü kuşak sefalosporinlere, monobaktam ve aztreonama dirençli olmaları, plazmidler aracılığıyla direnç genlerini kolaylıkla diğer bakterilere aktarabilmeleri ve β-laktam dışı farklı sınıflardan antibiyotiklere de çapraz direnç geliştirebilmeleri nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu oluştururlar. Bunlar arasında *K. pneumoniae* sık karşılaşılan bir nozokomiyal

patojendir. Çalışmamızın yapıldığı dönemde hastanemizde *K.pneumoniae*'deki ESBL oluşturma oranı %38.1 olarak bulunmuştur. Bu oran hastanemizin önceki verileriyle benzerlik göstermiştir.

ESBL-pozitif *K.pneumoniae*'nin en çok idrar, trakeal aspirat ve kandan izole edildiği, en sık saptanan infeksiyonların semptomatik üriner sistem infeksiyonu, cerrahi organ boşluk infeksiyonu ve spesifik laboratuvar bulgularıyla tanı konulmuş pnömoni olduğu, hastaların en sık Cerrahi Servislerde ve YBB'de yatmış olduğu görülmüştür. Hastanede yatış sürelerinin ortalama 44 ± 41.6 gün; ortalama tedavi sürelerinin ise 16.0 ± 11.64 gün arasında değiştiği saptanmıştır.

Hastalarda daha önceden kullanılan antibiyotikler incelendiğinde ampisilin-sulbaktam kullanımının çok yüksek oranlarda olması dikkat çekici bulunmuştur. Bu durum yürürlükteki Sağlık Uygulama Tebliği (SUT)'nin bu antibiyotiğin kullanılması için İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı (EHU) onayı gerektirmemesiyle açıklanmıştır. ESBL-pozitif *K. pneumoniae*'ye bağlı infeksiyonu olan hastaların %72.4'ünde altta yatan en az bir hastalığın bulunduğu; bu hastalıkların da en sık malign hastalıklar ve böbrek yetmezliği olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda infeksiyon riskini artıran durumların ve hastanede uygulanan işlemlerin mortalite üzerine etkisi, tek değişkenli analizle değerlendirildiğinde, hastanede yatış süresinin uzaması, YBB'de yatış, böbrek yetmezliği, santral venöz kateter takılması ve hemodiyaliz istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu değişkenlere lojistik regresyon analizi yapıldığında ise anlamlılığını koruyan değişkenlerin, YBB'de yatış ve böbrek yetmezliği olduğu saptanmıştır.

Hastaların tedaviye başlama anındaki laboratuvar değerleri incelendiğinde, tek değişkenli analizde lökosit, nötrofil, BUN, AST, LDH değerlerinin yüksek olması ve albümin değerinin düşük olmasının mortaliteye etkisi anlamlı bulunmuştur. Lojistik regresyon analizi yapıldığında ise bunlardan anlamlılığını koruyan sadece BUN olmuştur. BUN değerindeki her bir birimlik yükselmenin mortalite oranını 1.04 kat artırdığı görülmüştür. Bu durum infeksiyon klinik tablosu olan ve BUN değeri yüksek olan hastaların çoğunlukla ağır sepsisli hastalar olmasına ve bu hastalarda da mortalite oranının yüksek olmasına bağlanmıştır.

ESBL-pozitif *K.pneumoniae* suşlarına karşı en etkili antibiyotiklerin karbapenemler ve amikasin olduğu görülmüştür. İnfeksiyonların tedavisinde sıklık sırasına göre karbapenemler, diğer β-laktam grubu antibiyotikler ve kinolonlar kullanmıştır. Tedavilerin mortaliteye etkisi karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Karbapenemler ve kinolonlara direnç oranındaki yükseklik dikkat çekici olarak değerlendirilmiş ve özellikle karbapenem direncinin gelecekte daha büyük sorunlara yol açabileceği düşünülmüştür.

ESBL-pozitif bakteri infeksiyonlarını sınırlandırmak amacıyla uygun ve akılcı antibiyotik kullanımın ülke genelinde bir sağlık politikası haline getirilmesi, tüm hastanelerin sürveyans çalışmalarını düzenli olarak yapması ve çalışma sonuçlarının günlük pratiğe yansıtılması yönünde ısrarcı olunması gerekmektedir. Hastane koşullarında ESBL oluşturan bakteri kolonizasyonu veya infeksiyonunun olması nitelikli izolasyon yöntemlerini gerektirmektedir Dirençli suşlara bağlı infeksiyonların hastalar arasında yayılmasında en önemli faktörün, sağlık personelinin elleri olduğu, invazif girişimlerde kullanılan araçlar, her türlü alet ve malzemeninde ESBL-pozitif bakterilerin taşınmasında önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir. Bu taşınmasının engellenmesi amacıyla el yıkama alışkanlığının edinilmesi, alkol bazlı el antiseptiklerin kullanımı, aletlerin, yüzeylerin sterilizasyon ve dezenfeksiyonunda titiz ve bilgili hareket edilmesi önemlidir.

Kaynaklar

1. Edmond MB, Wenzel RP. Isolation. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone. 2010; 301: 3673-6.

2. Işık F, Arslan U, Tuncer İ. Klinik örneklerden soyutlanan Klebsiella türlerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığı ve antibiyotik duyarlığı. İnfek Derg. 2007; 21(1): 33-8.

3. Özsoy MF, Öncül O, Yıldırım A, Pahsa A. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar: klinik önemi ve getirdiği sorunlar. Flora. 2001; 6(Ek1): 3-23.

4. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. N Engl J Med. 2005; 352(4): 380-91.

5. Sirot D. Extended spectrum plasmid mediated ß-lactamases. J. Antimicrob. Chemoter 1995; 36: 19-34.2

6. Kawakami S, Ono Y, Yamamoto M, et al. Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) produced by Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae isolated from Teikyou University Hospital: The first report. Kansenshogaku Zasshi. 1999;73(11):1110-5.

7. Johann DD Pitout, Kevin B Laupland. Extended-spectrum β-lactamase producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. Lancet Infect Dis. 2008; 8(3): 159-66.

8. Yücel NB,Vural M, Aygün G, et al. Yenidoğan yoğun bakım biriminde K.pneumoniae kolonizasyonunun araştırılması. Klimik Derg. 2003;16(2): 73-8.

9. Paterson DL, Ko WC, Casellas JM, et al. Antibiotic therapy for Klebsiella pneumoniae bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. Clin İnfect Dis. 2004; 39(1): 31-7.

10. Demirağ K, Kizirgil A, Özden M, Koklan A, Felek S, Toraman AZ. Hastane ve toplum kökenli Klebsiella pneumoniae ve Escherichia coli suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığının araştırılması. Ankem Derg. 2001; 15: 748-52.

11. Dizbay M, Karakuş R, Arman D. Hastane infeksiyonu etkeni Gram- negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta laktamaz varlığının saptanması. Hast Enfek Derg. 2004; 8: 40-4.

12. Bayramoğlu G, Karadağ A, Uyar R, Güvenli A, Günaydın M, Leblebicioğlu H. Hastane infeksiyonu etkeni Klebsiella spp.ve Escherichia coli suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığının araştırılması. Ankem Derg. 2001; 15: 730-4.

13. Özkan Ç, Oldacay M, Erdem G. Hastane infeksiyonu etkeni olarak izole edilen Escherichia coli ve Klebsiellc pneumoniae suşlarında genişlemiş spektrumlu β-laktamaz sıklığı. Ankem Derg. 2002; 16: 65-8.

14. Bozkurt H, Kurtoğlu MG, Aygül K, et al. Nozokomiyal kaynaklı Klebsiella pneumoniae ve Escherichia coli izolatlarında genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz üretimi. Turk Med J. 2007; 1:150-3.

15. Tünger A, Hilmioğlu S, Dibek AM, et al. Hastane infeksiyonu etkeni olarak soyutlanan Klebsiella pneumoniae ve Escherichia coli kökenlerinde genişlemiş spektrumlu Beta-laktamaz sıklığı. İnfek Derg. 1998;12: 165-8.

16. Bülüç M, Gürol Y, Bal Ç. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oranları: 2000-2002. Turk Mikrobiol Cemiy Derg. 2003; 33: 31-4.

17. Özgüneş I, Erben N, Kiremitçi A, et al. The prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in clinical isolates and risk factors. Saudi Med J. 2006; 27(5): 608-12.

18. Eraksoy H, Basustaoglu A, Korten V, et al; Turkish MYSTIC Study Group. Susceptibility of bacterial isolates from Turkey: a report from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Program. J Chemother. 2007; 19(6): 650-7.

19. Korten V, Ulusoy S, Zarakolu P, Mete B; Turkish MYSTIC Study Group. Antibiotic resisitance surveillance over a 4-year period (2000-2003) in Turkey: result of the MYSTIC Program. Diagn Microbiol Infect

20. Koçulu S, Avcı Z, Abbas F, et al. Hastanemizde kan kültüründe üreyen Gram-negatif çomakların sıklığı ve duyarlılıkları [Özet]. In: Saltoğlu N, Sakarya S, eds. 14. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (25-29 Mart 2009, Antalya) Kitabı. İstanbul: Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2009: 189-90.

21. Güdücüoğlu H, Baykal S, İzci H, Berktaş M. ESBL üreten Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae suşlarının antibiyotiklere direnci. Ankem Derg 2007; 21(3): 155-60.

22. Bradford P. Extended spectrum beta-lactamases in the 21st century: Characterization, epidemiology and detection of this important resistance threat. Clin Microbiol Rev. 2001; 14(4): 933-51.

23. Warren RE, Harvey G, Carr R, Ward D, Doroshenko A. Control of infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms in hospitals and the community. Clin Microbiol Infect 2008; 14 (Suppl 1): 124-33.

24. Çakar N, Tütüncü A. Yoğun bakım biriminde yatış sebepleri, invazif girişimler ve infeksiyon sorunu. Klimik derg. 1996; 9(1): 3-5.

25. Graffunder EM, Preston KE, Evans AM, Venezia RA. Risk factors associated with extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms at a tertiary care hospital. J Antimicrob Chemother. 2005; 56(1): 139-45.

26. Apisarnthanarak A, Kiratisin P, Mundy LM. Predictors of mortality from community-onset bloodstream infections due to extended-spectrum lactamase–producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008; 29(7): 671– 4.

27. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. Clin Infect Dis. 2006; 42(Suppl 2): 82-9.

28. Lautenbach E, Patel BJ, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. Clin Infect Dis. 2001; 32(8): 1162-71.

29. Mosqueda-Gómez JL, Montaño-Loza A, Rolón AL, et al. İnternational molecular epidemiology and risk factors of bloodstream infections caused by extended-spectrum β-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae: a case-control study. Journal of İnfect Dis. 2008; 12(6): 653-65.

30. Superti SV, Augusti G, Zavascki AP. Risk factors for and mortality of extended-spectrum-β-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli nosocomial bloodstream infections. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2009; 51(4): 211-6.

31. Kanafani ZA, Mehio-Sibai AM, Araj GF, Kanaan M, Kanj SS. Epidemiology and risk factors for extended spectrum beta-lactamase-producing organisms: A case control study at a tertiary care center in Lebanon. Am J Infect Control. 2005; 33(6): 326-32

32. Silva N, Oliveira M, Bandeira AC, Brites C. Risk factors for infection by extended-spectrum beta-lactamase producing Klebsiella pneumoniae in a tertiary hospital in Salvador, Brazil. Braz J Infect Dis. 2006; 10(3): 191-3.

33. Lin MF, Huang ML, Lai SH. Risk factors in the acquisition of extended-spectrum β-lactamase Klebsiella pneumoniae: a case–control study in a district teaching hospital in Taiwan. J Hosp Infect. 2003; 53(1): 39-45.

34. Akkoyun S, Kuloğlu F, Tokuç B. Nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonlarında etiyolojik etkenler ve risk faktörleri. Mikrobiyol Bül. 2008; 42(2): 245-54.

35. Risks of extended-spectrum beta-lactamases. Drug and Therapeutics Bulletin. 2008; 46: 21-4.

36. TC Sayıştay Başkanlığı Performans Denetim Raporu □internet□, Hastane Enfeksiyon ile Mücadele, 2007 □erişim 8 Ocak 2010□. http://www.sayistay.gov.tr/rapor/rapor3.asp?id=76.

37. Çağatay AA, Özcan PE, Güleç L, et al. Risk factors for mortality of nosocomial bacteraemia in intensive care units. Med Princ Pract. 2007;16(3): 187–92.

38. Falagas ME, Rafailidis PI, Kofteridis D, et al. Risk factors of carbapenem-resistant K.pneumoniae infections: a matched case-control study. J Antimicrob Chemother. 2007; 60(5): 1124-30.

39. Rodríguez-Baño J, Pascual A. Clinical significance of extended-spectrum beta-lactamases. Expert Rev Anti Infect Ther. 2008; 6(5): 671-83.

40. Lee CI, Lee NY, Yan JJ, et al. Extended-spectrum β-lactamase–producing phenotype signifies a poor prognosis for patients with cefpodoxime-resistant Escherichia coli or Klebsiella pneumoniae bacteremia. J Microbiol Immunol Infect. 2009; 42(4): 303-9.

41. Memon JI, Rehmani RS, Ahmed MU, Elgendy AM, Nizami IY. Extended spectrum beta-lactamase producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae bacteremia. Risk factors and outcome in the eastern region of Saudi Arabia. Saudi Med J. 2009; 30(6): 803-8.

42. Ertürk E, Akbulut S. Santral venöz kateter takma ve bakımı [Özet]. In: Eraksoy H, Tülek N, eds. III. Ulusal Yoğun Bakım İnfeksiyonları Simpozyumu (21-24 haziran 2007, Trabzon) Kitabı. İstanbul: Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği. 2007; 20(2): 3-4.

43. Eggiman P, Sax H, Pittet D. Catheter-related infections. Microbes İnfect. 2004; 6(11): 1033-42

44. Beekmann SE, Henderson DK. Infections caused by percutaneous intravascular devices. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone. 2010; 302: 3697-717.

45. Çetin BD,Turgut H, Kaleli İ,Yalçın AN, Orhan N. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi yoğun bakım ünitesinde nozokomiyal infeksiyonlar. Hastane İnfeks Derg. 2002; 6: 98-101.

46. Lynn WA. Sepsis. In: Cohen J, Powderly WG (eds). Infection Diseases. 2th ed. Edinburgh: Mosby, 2004: 613-27.

47. Doğanay M, Meşe EA. Sepsis. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyolojisi. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008(56): 877-96.

48. Akova M. Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazlar ve klinik önemi. In: Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D. eds. Önemli ve Sorunlu Gram-Negatif Bakteri İnfeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004: 85-95.

49. Guembe M, Cercenado E, Alcala L, Marin M, Insa R, Bouza E. Evolution of antimicrobial susceptibility patterns of aerobic and facultative gram-negative bacili causing intra-abdominal infections: results from the SMART studies 2003-2007. Rev Esp Quimioter. 2008; 21(3): 166-73.

50. Gur D, Hascelik G, Aydin N, et al. Antimicrobial resistance in gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 Surveillance Study of 2007. J Chemother. 2009; 21(4): 383-9.

51. Colodner R, Rock W, Chazan B, et al. Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2004; 23(3): 163–7.

52. Carrër A, Poirel L, Eraksoy H, Cagatay AA, Badur S, Nordmann P. Spread of OXA-48-positive carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae isolates in Istanbul, Turkey. Antimicrob Agents Chemother. 2008; 52(8): 2950-4.

53. Çetin BD, Gündüz A, Şensoy A, Korkmaz F, Seber E. Hastane infeksiyonu etkeni Gram negatif çomaklarda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi ve antibiyotiklere duyarlılık özellikleri. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2001; 31(1-2): 41-5.

Presentation ID / Sunum No= 320

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Kolonoskopi Sonrası Beklenmedik Dispne! Olgu Serisi

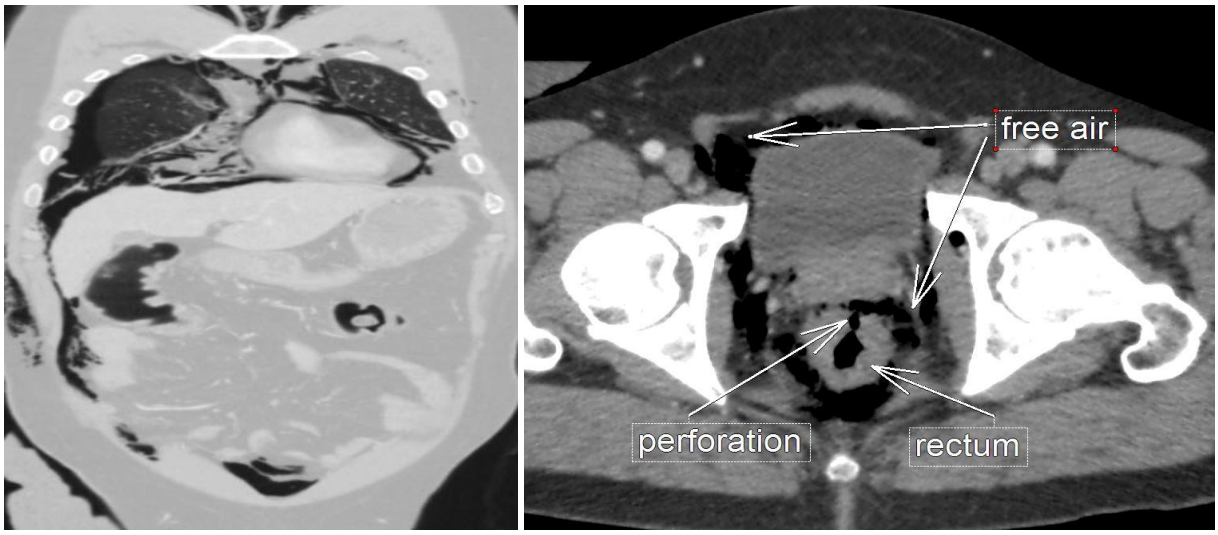
Ahmet Burak Erdem[1], Miray Tümer[1], Bahattin Işık[2]
[1]Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi
[2]Cumhurbaşkanlığı Sağlık Birimi

Giriş:

Gastrointestinal sistemin tanı ve tedavisinde sıklıkla kullanılan kolonoskopi işlemi günümüzde kullanımı her geçen gün artmaktadır (1). Özellikle tedavi amaçlı işlem sayısındaki artış kolonoskopi sonrası perforasyon görülme sıklığını da arttırmaktadır. Kolonoskopun hareketi esnasında mekanik etki ile, lümen içine verilen havanın basıncı ile veya tedavi amaçlı yapılan rezeksiyon esnasında oluşan fiziksel veya ısı etkisiyle perforasyonlar oluşabilir (2). Çoğunlukla sigmoid kolonda oluşan bu perforasyonlar karın ağrısı, dispne, bulantı kusma, göğüste veya sırt bölgesinde ağrı gibi şikayetler oluşabilir. Bulgular genelde ilk 24 saat içerisinde açığa çıkabildiği gibi 72. saatte de görülebilir. (1,2). Bazen vakalar boyunda şişlik, ses kısıklığı gibi karın ağrısı olmadan atipik bir semptom zinciri ile gelebilir (3). Perforasyona tanı koymak için direkt grafi ve bilgisayarlı tomografi yararlı olmaktadır (3).

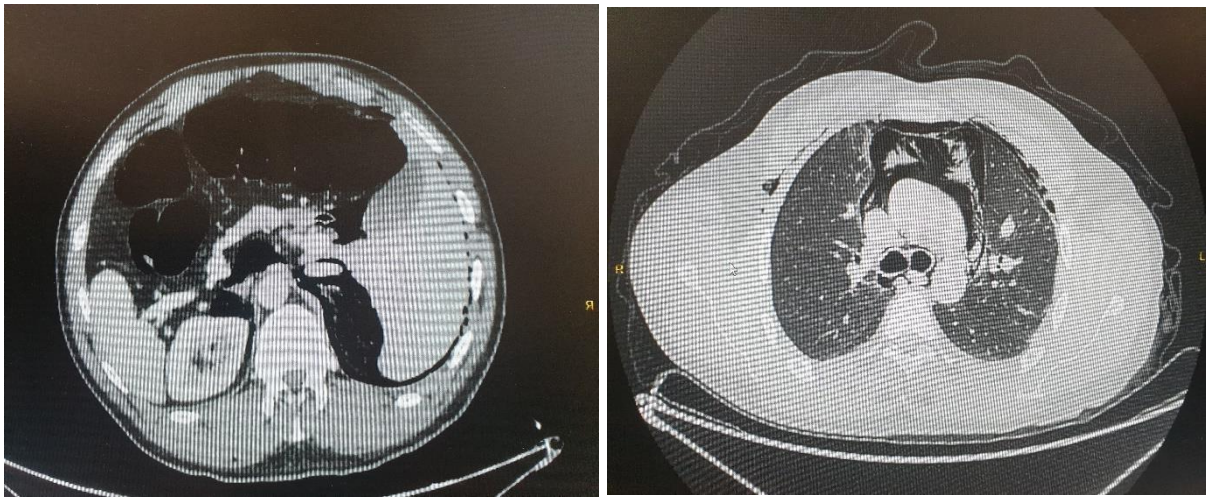
Biz bu çalışmamızda kolonoskopi sonrası boyunda şişlik, nefes darlığı ile başvuran pnömotoraks, cilt altı amfizem ve pnömomediastinium gelişen iki perforasyon olgusunu tartıştık.

Olgu 1: 53 yaşında erkek hasta acil servisimize aniden başlayan boyunda şişlik, boğulma hissi ve nefes darlığı nedeniyle başvurdu. Hastanın kolon kanseri nedeniyle opere edildiği sonrasında ileostomi açıldığı öğrenildi. Buna bağlı olarak anostomoz yerinde darlık gelişmiş dilatasyon uygulanmış ancak darlık açılamamış. Hastaya darlığı açmak için tekrardan kolonoskopi yapılmış. Kolonoskopi yapıldıktan yaklaşık 1 saat sonra şikayetleri başlaması üzerine acilimize gelen hastanın vital değerleri normal sınırlar içerisindeydi. Muayenesinde boyunda ve göğüs kısmında cilt altı krepitasyon vardı. Sağ toraksta solunum sesleri azalmıştı. Hastanın WBC değeri 12,6 x10^9/L, Hemoglobin 14,4 g/dL, platelet ise 317 x10^9/L idi. Hastaya kontrastlı torakoabdominal bilgisayarlı tomografi (TABT) çekildi. Derin boyun fasyalarında ve mediastende serbest hava, toraks sağda pnömotoraks, rektum anterior duvarında 7 mm'lik defekt görüldü (Resim 1). Hasta genel cerrahi tarafından konservatif yaklaşımla izlendi. Tüp torakostomi yapılmadı nazal oksijenle hasta izlendi. 5 gün sonra kolonik darlık bölgesine başarılı buji dilatasyon yapılan hasta nekahatle taburcu edildi.



Resim 1: cilt altı amfizem, pnömotoraks, pnömomediastinium, rektal perforasyon

Olgu 2: 46 yaşında erkek hasta nefes darlığı ve karın ağrısı şikayetleri ile acil servisimize başvurdu. Hastaya kolonoskopi işlemi yapıldığı işlem esnasında divertikülit perforasyonu geliştiği öğrenildi. Perfore olan bölge işlem esnasında klipslenmiş. Hastanın muayenesinde vital değerleri stabil, cilt altı krepitasyonları, sağ toraksta solunumseslerinde minimal azalma ve batında distansiyon mevcuttu. Hastanın WBC 6.62 x10^9/L, hemoglobin 15.6 g/dL, platelet 331 x10^9/L idi. Hastaya kontrastlı TABT çekildi. Sigmoid kolon duvarında fokal bir alanda geçirilmiş işleme sekonder metalik dansite izlendi. Bilateral retroperitoneal alanda,mezorektal alanda, perihepatik alanda ve pelvik düzeyde barsak ansları arasında intraperitoneal alanda yaygın hava değerleri izlendi. Tüm mediastende, toraks sağ ön duvarda, sağ aksiller bölgede, kesitlere dahil boynun tüm potansiyel boşluklarında ve paraspinal bölgede kas planları arasında yaygın hava değerleri izlendi (pnömomediastinum) (Resim 2). Nazal oksijen ile desteklenen hastada göğüs tüpü takılmadan serbest havanın resorbe olduğu görüldü. Hasta 10 gün sonra nekahatle taburcu edildi.



Resim 2: Batın içi serbest hava, cilt altı amfizem, pnömotoraks, pnömomediastinium

Tartışma:

Kolonik perforasyonlar %0.1-0.3 oranında olduğu bilinmekle beraber sıklıkla intraperitoneal olarak gerçekleşir. Divertikülozis, yapışıklıklar, yaşlılık, kanser, terapötik işlemler, tecrübesizlik ve bağırsaktaki enflamatuvar durumlar bu riski arttırmaktadır (3). Bizim vakalarımızda da kolon kanserine yapılan cerrahi işlemler sonrası gelişen yapışıklık noktasından ve divertikülite bağlı perforasyon gelişmiştir. Abdominal ağrı, perforasyon, alt gastrointestinal kanama, divertikülit, cilt altı amfizem, diyare, bulantı, dalak rüptürü ve tansiyon pnömoperitonium karşılaşılan komplikasyonlardır (4). Coser ve ark. yaptıkları bir çalışmada kolonoskopi sonrası acile gelen hastalarda en sık abdominal ağrı ve distansiyon bulmuşlardır (5). Kolonik perforasyon sonrası pnömotoraks gibi komplikasyonlar çok nadirdir ve literatürde olgu düzeyindedir (6). Batın içine geçen serbest hava subdiafragmatik boşluklardan toraksa geçerek pnömotoraks ve pnömomediastiniuma yol açmaktadır (6). Perforasyona yönelik tedavi 3 farklı yöntem içermektedir. Cerrahi

kapatma, konservatif yaklaşım ve işlem esnasında klipsleme ile olmaktadır (7). Bizim vakalarımızda ise konservatif yaklaşım ve klipsleme yöntemleri kullanılmıştır. Ayrıca toraksa yönelik tüp torakostomi yapılamamış hastalarımız nazal oksijenle izlenmiştir. Bu süreçte cilt altı amfizem, pnömotoraks ve pnömomediastiniumun gerilediği görülmüştür.

Sonuçta; nadiren karşımıza çıkan ve atipik semptomlar gösterebilen kolonoskopik perforasyon erken tanınması gereken bir durumdur. Eğer tanı erken konur ve serbest havanın kaynağı kapatılırsa toraksa geçen hava azalacak ve hastanın tüp torakostomi işlemi ihtiyacı olmayabilir. Veya tansiyon pnömotoraks gibi ölümcül bir komplikasyonu engelleyecektir.

Kaynaklar

1. Baş G, Okan İ, Erözgen F ve ark. Kolonoskopik İncelemeye Bağlı Gelişen İatrojenik Kolon Perforasyonlarına Yaklaşım. *Kolon Rektum Hast Derg* 2009; 19: 122-128.
2. Savaş N. Kolonoskopiye Bağlı Perforasyonlar. *Güncel Gastroenteroloji* 2014; 18,2: 206-211.
3. Lee HS, Park HH, Kim JS et al. Pneumoretroperitoneum, Pneumomediastinum, Pneumothorax, and Subcutaneous Emphysema after Diagnostic Colonoscopy. *Korean J Gastroenterol* 2017; 70,3: 145-149.
4. Tseng WC, Yeh CC, Jao SW et al. Bilateral tension pneumothorax during colonoscopy in a patient with chronic obstructive pulmonary disease: a case report. *Journal of Clinical Anesthesia* (2016) 34, 432–435.
5. Coser RB, Dalio MB, Martins LCP et al. Colonoscopy complications: experience with 8968 consecutive patients in a single institution. *Rev Col Bras Cir. 2018; 45,4: e1896.* DOI: 10.1590/0100-6991e-20181858.
6. Zeno BR, Sahn SA. Colonoscopy-Associated Pneumothorax: A Case of Tension Pneumothorax and Review of the Literature. *The American Journal of The Medical Sciences* 2006;332. 3: 153-156.
7. de'Angelis N , Di Saverio2 S, Osvaldo Chiara3 O et al. 2017 WSES guidelines for the management of iatrogenic colonoscopy perforation. *World Journal of Emergency Surgery* 2018; 13,5:1-20. DOI 10.1186/s13017-018-0162-9.

Presentation ID / Sunum No= 330

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Metastatik Kastrasyon Dirençli Prostat Kanserinde Enzalutamide Etkinliği

Dr. Abdilkerim Oyman
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

GİRİŞ

Prostat kanseri dünya çapında erkeklerde en sık görülen kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin % 1-2'sini oluşturur. Tanı anında hastaların yaklaşık % 5'i metastaz geliştirmektedir. Androjenlerin prostat kanserinin ilerlemesi üzerindeki bilinen etkileri göz önüne alındığında, androjen deprivasyon tedavisi (ADT) prostat kanseri için altın standart tedavi olmaya devam etmektedir. ADT sonrası hastalık ortalama 14-20 ay sonra nüks geliştirmektedir. Bu duruma hormon tedavisine dirençli prostat kanseri (CRPC) denilmektedir. Metastatik CRPC'de, sitotoksik kemoterapiden önce ve sonra hormonal tedavi (enzalutamide veya abirateron asetat) ajanlarının kullanımı ile tedavide önemli gelişmeler olmuştur (1-3).

Enzalutamid metastatik prostat kanserinde kullanılan androjen reseptör antagonisti oral bir ajandır. Enzalutamidin genel sağkalım (OS) üzerindeki etkisi, hem dosetaksel almamış hem de dosetaksel ile önceden tedavi edilmiş mCRPC'li hastaları içeren uluslararası, plasebo kontrollü faz 3 çalışmaları olan PREVAIL ve AFFIRM çalışmalarında gösterilmiştir(4,5).

Çalışmamızda metastatik prostat kanserli hastalarda enzalutamid'in etkinliğini araştırmayı amaçladık.

MATERYAL-METOD

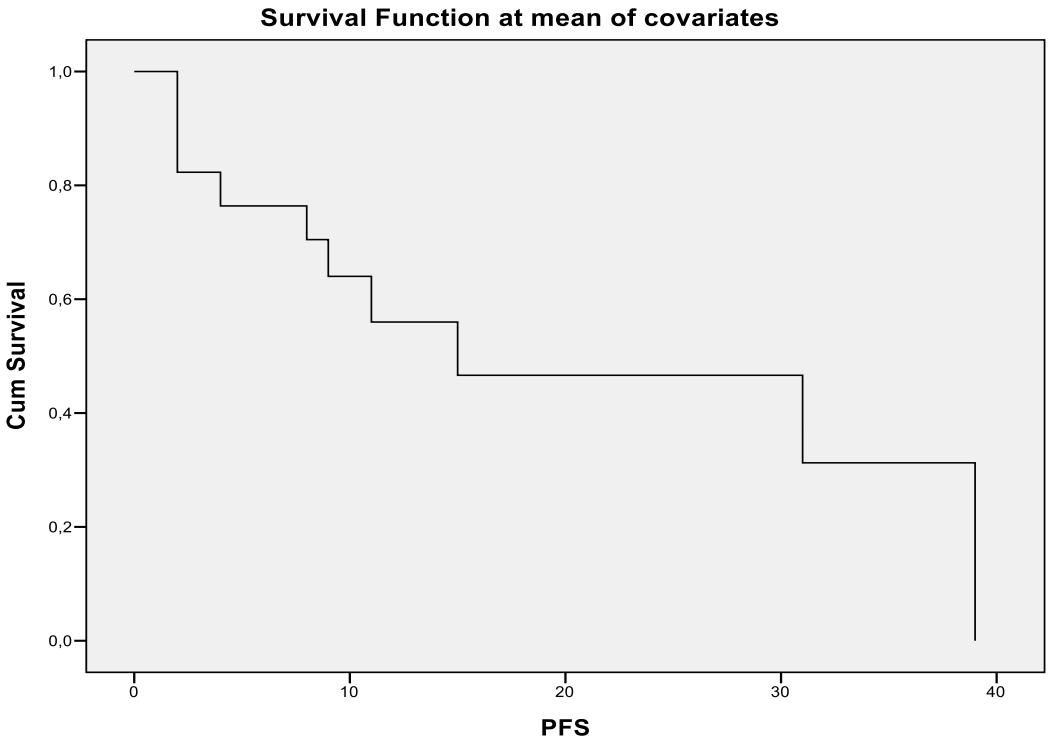
2016-2020 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji kliniğine prostat kanseri tanısı ile başvuran 23 hasta dahil edildi. Hastaların klinikopatolojik özellikleri tanımlayıcı istatistik ile analiz edildi. Progresyonsuz sağ kalım enzalutamide başlangıç tarihi ile hastalıkta progresyon veya herhengi bir sebebe bağlı ölüm tarihi arasındaki süre olarak tanımlandı ve Kaplan Meier yöntemiyle hesaplandı.

BULGULAR

Hastaların median yaşı 76.5 (range, 46-87) idi. Gleason skoruna (GS) göre dağılım incelendiğinde; Hastaların %5.6 sında GS:7, hastaların %38.9'unda GS:8, yine hastaların %38.9'unda GS:9 ve % 16.7'sinde GS:10 olduğu gözlendi. Hastaların %61.1 'ine 1. basamak tedavi olarak tek başına androjen deprivasyon tedavisi uygulanmışken, % 38.9'una androjen deprivasyon tedavisi+docetaxel uygulanmıştır. Median progresyonsuz sağkalım 9 ay (range, 2-39) olarak bulundu. Gleason skoruna göre progresyonsuz sağkalım değerlendirildiğinde, farklı GS'na sahip gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.869).

SONUÇ

Metastatik hormona dirençli prostat kanseri hastalarını içeren çalışmamızda enzalutamid etkin bir tedavi olarak göze çarpmaktadır.



Figür 1: Progresyonsuz sağkalım.

KAYNAKLAR

1. Attard G, Parker C, Eeles RA, Schröder F, Tomlins SA, Tannock I, et al. Prostate cancer. Lancet 2016; **387**:70-82.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 2018; **68**:7-30.
3. Grossmann M, Cheung AS, Zajac JD. Androgens and prostate cancer; pathogenesis and deprivation therapy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2013; **27(4)**:603-16. doi: 10.1016/j.beem.2013.05.001.
4. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med 2014; **371(5)**:424-33. doi: 10.1056/NEJMoa1405095.
5. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med 2012; **367(13)**: 1187-97. doi: 10.1056/NEJMoa1207506.

Presentation ID / Sunum No= 335

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Management of Emergency Cases in Heart Diseases

Omar Yusef Kudsi, MD[1,2]; Fahri Gokcal, MD[1]; Ziad Hinedi, MD[2]; Yamen Jabri, MD[2]; Marwan Al Asil, MD[2]

[1] *Good Samaritan Medical Center, Tufts University School of Medicine, Department of Surgery, Massachusetts, USA.*

[2] *The University of Aleppo, Faculty of Medicine, Aleppo, Syria.*

Özet

Kardiyovasküler sistem ile ortaya çıkabilecek birçok sorun vardır. Kardiyovasküler acil durumlar ve semptomlar, hastaların hastaneye yatışının en yaygın nedenlerinden biridir. Doktorun acil durumların tanı ve yönetiminin farkında olması önemlidir, çünkü bu bir hastanın hayatını kurtarmayı sağlayabilir.

Bu çalışmada, miyokard enfarktüsü, akut akciğer ödemi, kardiyak aritmiler ve arteriyel hipertansiyon olmak üzere dört ana başlık altında kalp hastalıklarında acil durum vakalarının yönetimini gözden geçirdik. Yukarıda belirtilen acil durum senaryolarının her biri için hastalıklar, klinik bulgular ve tanı yöntemleri hakkında arka plan bilgisi sağlanmıştır. Ayrıca, temel tıbbi tedavi seçenekleri kısaca özetlenmiştir.

Abstract

There are many problems that can occur with the cardiovascular system. Cardiovascular emergencies and symptoms are one of the most common reasons for patients' hospital admission. It is important for the physician to be aware of the diagnosis and management of emergency cases since this may entail saving a patient's life.

In this study, we reviewed the management of emergency cases in heart diseases under four main subtitles; myocardial infarction, acute lung edema, cardiac arrhythmias, and arterial hypertension. Background info about diseases, clinical manifestations, and diagnostic modalities was provided for each of the abovementioned emergent scenarios. Furthermore, fundamental treatment options have been briefly summarized.

Introduction

First aid occupies a prominent position in the practice of medicine. It has received a great and increased attention until it reached an independent specialty in many developed countries. It is important for the physician to be aware of the diagnosis and management of emergency cases since this may entail saving a patient's life.

In this regard, we decided to conduct a study about this crucial topic hoping it will give benefits to others.

1- Myocardial Infarction

Definition: Myocardial infarction is necrosis of the heart muscle caused by ischemia due to a sudden decrease of the coronary blood flow to a part of the heart muscle.

Symptoms and Signs: The first symptom of acute myocardial infarction is deep visceral pain behind the sternum described as blunt pain or pressure sensation that spreads to the back, jaw, or left arm. The pain is similar to the angina pain but it is more severe and does not respond to Nitroglycerin. The patient becomes anxious, may feel like dying, and may experience the following clinical manifestations:

Symptoms of left ventricular failure: lung edema, shock, serious arrhythmia.

Physical exam: The patient looks confused, disoriented, pale, sweating, and in severe pain. He/she may have sometimes cyanosis, cold skin, and weak pulse. Arrhythmias are common. It was noted in those who died that 60% of mortalities were due to ventricular fibrillation before the arrival to the hospital.

Diagnostic Tests: Electrocardiography (ECG), cardiac enzymes (CPK, SGOT, LDH), echocardiography, radioisotope scanning, troponin (-T, -I, -C)

Management: Before the Arrival to the Hospital: Since 5% of mortalities occur within the first 3-4 hours of infarction, management within the first hours is essential. Life-threatening risk is ventricular fibrillation or sometimes heart block or bradycardia with hypotension. The ideal early management include: rapid diagnosis, relieving pain and anxiety, maintaining stability of the cardiac rhythm and arterial blood pressure, and transferring the patient to the monitoring unit. 4-6 mg of intravenous (IV) Morphine is considered highly effective in relieving infarction pain. It can be repeated as needed within 15 minutes and it should be given very slowly to avoid respiratory depression or decrease in arterial blood pressure. It is possible to reduce the following hypotension and bradycardia, in order to give morphine, by the rapid elevation of the patient's lower extremities. It is also possible to reduce the continuous pain in some patients by giving Nitroglycerin sublingually or intravenously and in cases of severe bradycardia, 1mg IV of Atropine Sulfate is given. The best treatment for ventricular extrasystoles is Lidocaine 100mg IV… In cases of severe arterial hypotension or shock, vasopressors are given. In contrary, persistent arterial hypertension requires treatment with vasodilators.

Treatment at the Hospital: The patient should be admitted to the cardiac care unit (CCU) as soon as possible for monitoring. Ensure a patent venous access and withdraw blood to calibrate the enzymes. Specialists should be ready to apply cardiac resuscitation whenever necessary. Treatment should aim to stop the heart muscle loss and prevent irreversibility. Steps should be taken to reduce pain, relieve anxiety, maintain appropriate arterial oxygen partial pressure and complete rest with close monitoring to rhythm disorders and sharp treatment of arrhythmias during the acute phase.

Main Steps of the Treatment *Determination of the extent of ischemia:* After recovery, the cardiac performance depends largely on the working portion of the cardiac muscle that has survived the acute attack. The chance of life becomes low when the cardiac muscle damage exceeds 50% of the left ventricle. The reduced oxygen supply to the cardiac muscle requirements (by decreasing the length of supply with vasodilators, or reducing the heart rate or contractility with beta blockers) determines and limits the infarction area. ***Dissolving a thrombus:*** Dissolving a coronary thrombus with thrombolytic agents such as (streptokinase, urokinase, TPA) intravenously or through the coronary artery, has become one of the routine procedures in infarction patients (in case there is no contraindication to use these drugs). The results indicate that the intravenous streptokinase is effective in 35% of cases and that streptokinase through the coronary artery is effective in around 80% of cases while the administration of intravenous TPA was proven to be effective in 65% of cases.

The following include the recommendations when applying the thrombolytic treatment with streptokinase:

Absolute Contraindications: Active internal bleeding, Suspicion of aortic rupture, Surgical procedure within two weeks, Hemorrhagic cerebrovascular accident, Allergy to the thrombolytic agent, Recent trauma to the head, Pregnancy.

Relative Contraindications: Trauma or surgery > two weeks, Active peptic ulcer, History of a stroke, Bleeding risk or recent use of anticoagulants, Previous exposure to streptokinase within a period of 6-9 months.

Treatment Continuation after Dissolving the Thrombus: The main direct procedure to prevent recurrence of thrombus is the administration of intravenous Heparin. It is given one push intravenously at a dose of 5000 IU followed by 600-800 units/hour. The dose should be adjusted in a way that PTTK becomes twice the normal value. Heparin can be discontinued after the patient's discharge from CCU while he/she should continue taking Aspirin at a dose of 160 mg/day.

Treatment of Complications:

First: Arrhythmias:

A. **Ventricular Extrasystoles:** Premature ventricular depolarization is seen in almost all infarction patients only in the following cases:

1. Presence of more than five separated beats per minute.
2. Occurrence of multifocal ventricular extrasystoles.
3. It occurs early in diastole over the previous T-wave. The best treatment for this condition is Lidocaine since it works quickly and its side effects resolve fast, within 15-20 minutes, after stopping it. Lidocaine is given intravenously as a first dose of 1 mg/Kg to reach a sufficient blood level quickly. If the extrasystoles do not resolve after the first dose of Lidocaine, an additional dose of ½ mg/Kg can be given after 10 minutes of the first dose and the extrasystoles usually resolve. In this case, we continue to give this drug through intravenous infusion at a rate of 2-4 mg/min. We decrease the dose by half in the following conditions:

1. Congestive Heart Failure.
2. Shock.
3. Liver Disease.

Ventricular extrasystoles usually resolve spontaneously after (72-96) hours; however, if they persist, we start a chronic treatment for arrhythmias.

As for the preventive treatment with antiarrhythmic in infarction patients in the absence of important ventricular extrasystoles, it is only indicated in case there is no possibility to monitor the patient.

In cases of persistent extrasystoles, there are other drugs available that can be used such as Procaine Amide, Mexiletine, and Quinidine. The appropriate drug test depends on the physician's familiarity with prescribing the drug and the patient's tolerance.

Beta blockers are effective in resolving ventricular extrasystoles in infarction and are given cautiously in left ventricular failure.

B. Ventricular Tachycardia and Ventricular Fibrillation:

It may occur without any warning sign. Stable ventricular tachycardia is treated with 50-100 mg Lidocaine intravenously one to two times. If it doesn't resolve, an electric shock is done to invert the heart rhythm. This will be the first immediate procedure in ventricular fibrillation or when ventricular tachycardia causes a hemodynamic disorder.

After inverting the heart rhythm, we continue the treatment with intravenous infusion Lidocaine at a dose of 2-4 mg/min.

Bretylium: Effective in the treatment of persistent ventricular fibrillation and tachycardia. It is given intravenously at a dose of 5 mg/Kg. After that, an electric shock may be done to resolve the fibrillation. In case it didn't resolve, the dose should be increased to 10 mg/Kg to facilitate the inversion of fibrillation with the shock. After inverting the rhythm, we continue giving this drug with continuous intravenous infusion at a dose of 2 mg/min. In case the arrhythmia returns, orthostatic hypotension may occur after taking the medication.

Therefore, the patient should be lying down when and after the medication is given. An intravenous fluid should be available for rapid administration if the need arises.

Ventricular arrhythmias, including unusual shapes (sharp spikes), in infarction patients, may be secondary to other problems associated with infarction such as hypoxia and potassium deficiency, or with the toxic effect of some medications such as Digoxin and Quinidine, or heart failure. Therefore, it is necessary to detect and treat such causes. The survival rate of early ventricular fibrillation is good.

C. Accelerated Idioventricular Rhythm:

It is a ventricular rhythm with a rate of 60-100 beats/min that occurs in 25% of infarction and it is common in the posterior inferior infarction. It is usually transient and associated with sinus tachycardia especially after the treatment of thrombosis cases in perfusion- in the absence of hemodynamic effects, it is difficult to detect this rhythm without cardiac monitoring. It is mostly considered benign, does not warn of ventricular tachycardia, and does not require treatment in most cases.

D. Supraventricular Arrhythmia:

Sinus Tachycardia:

It is the most common. It is caused by sympathetic hyperstimulation which is seen as part of overactivity. The best treatment is relatively short acting beta blockers such as Propranolol.

Sinus tachycardia could be secondary to other causes: anemia, fever, heart failure, metabolic disorder; therefore, the primary cause will be treated.

Other Arrhythmias such as Atrial Tachycardia:

Atrial flutter and atrial fibrillation are often secondary to left ventricular failure. In case of heart failure, Digoxin is considered the preferred medication for supraventricular tachycardia; however in the absence of heart failure, Verapamil is the medication of choice.

In this case, the indication for an electric shock is:

1. If the initial arrhythmia persists for more than two hours with a ventricular response rate (above 120 beats/min).
2. If the tachycardia led to heart failure, shock, or ischemia.
3. Junctional rhythm and junctional tachycardia: The causes of junctional arrhythmias vary and are not an indication of any specific disorder; however we should avoid an increase in digitalis dose as a cause for junctional tachycardia.

In patients whose left ventricular function is previously affected, the appropriate timing of ventricular contractions with atrial contractions leads to a clear deficiency in the cardiac output. It is useful in this case to place a pacemaker in the right atrium or coronary sinus.

E. Sinus Bradycardia:

It is considered a predisposing cause for ventricular fibrillation. Its treatment is indicated in case of ventricular extrasystole or hemodynamic disorder caused by bradycardia.

It is recommended to elevate the lower extremities or give ½ mg Atropine which is the most drug that increases the speed. This step can be repeated with additional separated doses from 0.2 mg- 2 mg as a total dose.

It treats permanent sinus bradycardia despite giving Atropine in the pacemaker. Isoproterenol administration should be avoided.

Second: Conduction Disorders:

The conduction failure occurs on three levels in the conducting system: atrioventricular node (AVN), bundle of His, distal peripheral parts.

Atrioventricular node block: Wandering conduction rhythm where the QRS complex is normal. In case the block is after the atrioventricular node, the QRS complex looks wide and bizarre because the ventricle will be the origin of wandering rhythm.

Conduction disorders occur in one, two, or three of the total three peripheral conduction bundles (right bundle, left anterior bundle, left posterior bundle). It is important to determine the bundle in order to identify patients at risk for complete heart block.

When the block includes two bundles it is called bifascicular block and when it includes all three bundles, it is complete. In case the right bundle block occurs with the anterior or posterior left bundle block, the occurrence probability of complete heart block increases.

The mortality rate of complete block in anterior infarction is 75% which is three times the rate of lower infarction at 25%. Mortality increases in the first group after discharge from hospital.

This difference is due to the fact that the complete block in the lower infarction caused ischemia in the atrioventricular node. As for the anterior block, the complete heart block is usually due to the function disorder of the three conduction bundles because of the ischemia that occurs in the necrosis of the large cardiac muscle only.

The pacemaker provides an effective mean to increase the heart rate when it is slowed due to the complete atrioventricular block. But it is not possible to ascertain the usefulness of this, especially in the complete block associated with anterior infarction, where the size of the block is the decisive factor in this matter. Repairing the conduction may not improve the slight warning here. In contrary, in the complete block following the lower posterior infarction associated with heart failure, hypotension, and obvious slowness, the pacemaker is very useful in this case.

Third: Heart Failure:

A transient dysfunction occurs in the left ventricle in more than half of the infarction cases. The most common signs are crackles in the lungs and gallop rhythm S_3 and S_4.

Treatment of heart failure associated with infarction is similar to the treatment of secondary heart failure for other heart diseases with few exceptions. The important difference is in giving cardiac glycosides which is not useful in acute infarction. Diuretics are effective in treating heart failure following an infarction, since they decrease pulmonary congestion (due to systolic heart failure), so the left ventricular filling pressure decreases and shortness of breath improves after the administration of intravenous Furosemide. However, this drug should be used with caution, since severe urination may decrease the volume of the vessels, cardiac output, systemic blood pressure and hence coronary perfusion.

Nitrates, in their various forms, are used to reduce the load on the heart and congestive diseases. Nitrate compounds, especially intravenous Nitroglycerin, are the preferred treatment for severe pulmonary congestion or acute pulmonary edema since it leads to reduce the load on the heart by dilating the blood vessels without reducing the total volume of the vessels. Nitrates also improve ventricular compliance. Generally, the left ventricular failure occurs when the infarcted area exceeds 20-25% of the total left ventricle muscle. An infarction of 40% or more of the left ventricle leads to cardiac shock.

There is a relationship between the pulmonary capillary wedge pressure, pulmonary artery diastolic pressure, and ventricular diastolic pressure, so they are indirectly useful in knowing the left ventricular filling pressure.

It is possible to measure continuously the ventricular filling pressure, monitor the hemodynamic disorder, and estimate the cardiac output by placing a balloon catheter (Swan-Ganz) in the pulmonary artery.

Some infarction patients show a noticeable rise in the left ventricular filling pressure more than 22 mmHg with cardiac output. These patients benefit from the administration of stimulants or vasodilators, while others show a decrease in filling pressure less than 15 mmHg with a decrease in cardiac output. These patients respond to intravenous vasodilators.

Fourth: Cardiac Shock:

It is considered a severe form of left heart failure and is characterized by a drop in pressure (systolic 80 mmHg) and low cardiac index (18 l/min/m^2). In contrast, there is an increase in the left ventricular filling pressure more than 18 mmHg.

Other causes of hypotension should be excluded. These include:

1. Vasovagal reaction.
2. Decreased blood volume.
3. Arrhythmia.
4. Drug interaction.
5. Infection.

The most important criteria for cardiac shock can be determined:

1. Systolic blood pressure < 80 mmHg.
2. Signs of poor peripheral perfusion (cold, pale, mottled skin).
3. Weak sensations.
4. Not urinating at all and urinating less than 20 ml/hour.
5. Increased left ventricular filling pressure > 20 mmHg.

The cardiac shock may occur during the first hours of infarction. It may be present at the beginning of hospitalization and may occur after discharge from the hospital.

Predisposing factors for cardiac shock (risk factors):

1. Advanced age.
2. Reduced ejection fraction from the left ventricle.
3. Wide infarction.
4. Diabetes Mellitus.
5. Previous infarction.

Currently, and based on the capacities, patients who have multiple risk factors should perform a cardiac catheterization and restore the perfusion with angioplasty or surgically before the shock occurs.

The cause of cardiac shock is a decrease in cardiac contractility caused by damage to the heart function from infarction. This leads to a decrease in arterial pressure and consequently a decrease in coronary flow, and this further damages the cardiac muscle function and may lead to an increase in the infarction area.

In addition to that, arrhythmias and metabolic acidosis increase and contribute to abuse of cardiac contractility function.

Treatment of Cardiac Shock:

- Continuous monitoring (systemic arterial pressure, left ventricular filling pressure, cardiac output) by placement of a balloon catheter.
- Constantly give oxygen to prevent oxygen deficiency.
- Pain relief: Drugs are given with caution, as they may decrease arterial pressure.
- Maintaining the coronary perfusion by raising the arterial pressure with vasoconstrictors.
- An attempt to deliver blood volume to a level that achieves left ventricular filling pressure (around 20 mmHg). This requires giving a crystalloid solution if it decreases or diuretics if it increases.
- Endotracheal intubation in case of lung edema.
- Perfusion again in cases of thrombosis or PTCA during the first four hours may improve the function of the left ventricle and cut off the hemodynamic instability.

Fifth: Mitral Valve Failure:

Systolic murmur appears at the top in the first five days in more than a quarter of patients, but the mitral failure, which is important from the hemodynamic aspect, appears in a few patients. The murmur is present in the acute phase of infarction in most patients while it becomes absent after recovery. The most important cause of mitral failure following an infarction is papillary muscle function disorder in the left ventricle due to ischemia. It may be the result of a change in the shape of the heart due to a contractility problem or the formation of ventricular aneurysm. Papillary muscle rupture may lead to severe mitral failure. The percentage of the posterior papillary muscle rupture is twice that of the anterior. In general, the myocardial infarction warning worsens with mitral valve failure. Treatment includes the treatment of myocardial infarction and heart failure in severe cases associated with a decrease in arterial pressure. It is beneficial to use the balloon pulses inside the aorta until the valve is surgically repaired. The surgical repair of mitral valve (or its replacement) is followed by a marked improvement in acute heart failure resulting from mitral valve failure caused by papillary muscle rupture or functional disorder. Generally, surgical treatment should be postponed 4-6 weeks after infarction, unless the patient's condition does not improve, then surgery must be performed even in the early stage.

Sixth: Cardiac Rupture:

A rare and serious complication of infarction. It is more common in the first week and increases with:

1. Advanced age.
2. First infarction.
3. Absence of a history of angina pectoris.
4. Q-wave infarction.

Clinically: the condition starts with the absence of blood pressure, pulse, and consciousness. The ECG shows a new rhythm and the heart muscle continues to shrink, but the blood flow to the aorta cannot be maintained as a result of the blood leaking into the pericardium. This is followed by cardiac tamponade. The chest massage is ineffective and the condition is fatal.

Seventh: Ventricular Perforation:

Its pathological mechanism is similar to the external muscle perforation, but with a better treatment possibility. Clinically: Severe heart failure and sudden systolic murmur appear with a thrill that is sometimes difficult to differentiate from coronary failure caused by papillary muscle rupture. The diagnosis can be made by observing the shunt from left to right (oxygen level increases in the right end) with the right ventricular catheter or echo doppler. Despite the high risk, surgical treatment is necessary after a diagnosis has been made.

Eighth: Ventricular Aneurysm:

A section of the damaged ventricular wall with necrosis permanently loses its function and forms a non-heterogeneous sinus in compliance with the rest of the cardiac muscle. 90% of ventricular aneurysm cases affect the left ventricle and are located by 80% in the anterior wall of the heart and at the top. The most important complications of this case are:

1. Congestive Heart Failure.
2. Arterial Embolism.
3. Ventricular Arrhythmia.

By palpation: We notice the displacement of the shock apex, its spread, and multiplication. On the ECG, we notice an ST elevation at rest in the chest directions in 25% of the main apical aneurysm cases. The two-dimensional echocardiography reveals the aneurysm quickly and may reveal mural thrombosis within the aneurysm. Rarely, the rupture of the cardiac muscle elevates the pericardial segment locally with an organized thrombus. This leads to the formation of a false aneurysm that gradually enlarges and remains in contact with the left ventricle with a narrow neck. To avoid its rupture it should be surgically repaired upon its detection.

Ninth: Right Ventricular Infarction:

About one-third of patients with lower posterior infarction show at least few manifestations of right ventricular necrosis. As for the right ventricular infarction, we often find manifestations of right ventricular failure such as jugular vein dilation, Kussmaul sign, liver hypertrophy without or with hypotension, and ST segment elevation in the directions in front of the right chest. Catheterization on the right side of the heart reveals a special hemodynamic model similar to cardiac tamponade or pericarditis. The determination of volume is often effective to elevate the decreased cardiac output and hypotension associated with right infarction.

Tenth: Embolic and Thrombotic Complications:

Occurs as a complication of infarction in 10% of cases. Arterial emboli arise from a mural thrombus in the left ventricle while most intravenous emboli arise from the leg veins, especially in cases of heart failure associated with infarction. It seems that anticoagulants decrease the incidence of embolism in these patients.

Eleventh: Acute Pericarditis:

A. Early Acute Pericarditis:

It occurs during the first three days of infarction, especially in transient wall infarction. It is associated with pericardial friction and high incidence of atrial rhythm disorders. Pericarditis may be exacerbated by pericardial hemorrhage that rarely results in cardiac tamponade. For that reason, it is necessary to wait before the administration of anticoagulants for infarction patients in the presence of pericarditis.

Inflammation is associated with hyperthermia and chest pain. It intensifies with coughing, swallowing, and the rotation of the trunk. It eases in a sitting and bending forward position. It responds well to the use of Aspirin and Cortisone compounds.

B. Dressler's Syndrome:

It occurs after several days of infarction up to several weeks, and is characterized by fever and side thoracic pericardial pain that is believed to be the result of autoimmune pericarditis, side or lung inflammation. The syndrome usually responds to salicylates immediately. Sometimes, corticosteroids may be needed to relieve persistent pain.

2- Acute Lung Edema

Definition: Lung edema has several types, some of which are caused by increased vascular permeability, and some are caused by heart diseases that we will address below.

The cardiogenic pulmonary edema is caused by high pressure in the pulmonary capillaries for a reason that may be mitral valve stenosis, left ventricular failure, or mucosal tumor in the left atrium, or other causes. Acute pulmonary edema is the most severe manifestation of left heart failure symptoms. It is distinguished from paroxysmal nocturnal dyspnea by the very high speed that the high pressure in the pulmonary capillaries develops. The high pressure in these capillaries impedes blood oxygenation so the patient experiences an intense feeling of suffocation and anxiety. As a result of this feeling, the arterial pressure rises and the heart rate increases. This will limit ventricular fullness so the oxygenation decreases more and more and the patient enters in a defective episode. For all that, the experience of lung edema was terrible and patients may not survive if they do not get help in the appropriate time.

Clinical Manifestations: Clinically, severe lung edema is manifested by a sudden severe dyspnea and a heavy bloody foamy productive cough. The patient often sits in an erected position and holds the ends of the bed to allow the use of respiratory muscles. The respiratory movements increase and nasal wings expand. In addition to that, the inspiration appears in the intercostal distances and in the two pits above the collarbone because the pressure in the pleural cavity becomes severely negative in order to complete the inhalation process. The patient sweats heavily, and will have a cold, pale, and cyanotic skin due to the decreased cardiac output and sympathetic hyperstimulation.

Sound Signs: Wheezes and coarse crackles, in addition to soft, wet, and crepitant crackles. They are first heard at the base of the lung but when the condition worsens, they can be heard even at the top. It may be difficult to listen to the heart because of the clear breathing sounds; but we may hear a third sound S_3 and an intense second sound P_2 in the pulmonary component.

Differential Diagnosis: It may be difficult sometimes to differentiate lung edema and bronchial asthma due to the presence of common symptoms and signs between the two cases, such as severe dyspnea, sitting position that the patient takes, decreasing pulse, and diffuse wheezing that hinder listening to the heart. However, the asthmatic patient often remembers previous similar attacks. He/she does not sweat heavily during the attack and the decrease in arterial hypoxia is not severe enough to cause cyanosis. The patient's chest is excessively clear and hyperextended. The use of respiratory muscles is very clear and the wheezing is more frequent, and more musical than the audible wheezing in lung edema. As for lung edema, the patient sweats heavily and often looks cyanotic. The chest has no sound upon percussion, the use of respiratory muscles is less clear, and in addition to wheezing, we hear coarse and wet crepitant crackles.

P.C.W.P measure: If it is > 25 mmHg in a patient who does not have a previous rise in the pulmonary capillaries pressure, or if it is > 30 mmHg in a patient who has a chronic rise in the pulmonary capillaries pressure, then this is likely suggestive for a cardiac origin lung edema.

Treatment Plan: Acute lung edema requires emergency treatment that must be implemented at home or ambulance until the patient is transferred to the intensive care unit. Lung edema requires more efforts by a physician for the ideal management, as it is advisable, in the context of the initial treatment of lung edema, to monitor the cardiac rhythm and place an arterial catheter to monitor the blood pressure and obtain multiple blood samples to measure the gases in addition to placing a Swan-Ganz catheter to monitor the PCWP. The treatment plan for lung edema includes three broad lines:

First- General Procedures:

1. **Oxygen:** With a pressure of 60%, it raises the pressure inside the alveoli reducing the perfusion of fluid from the pulmonary capillaries. It impedes the venous return to the chest, thus helping to improve the patient's condition.
2. **Sitting Position:** To reduce venous return.
3. **Morphine:** It is the most important drug in the treatment of lung edema of cardiac origin. It calms the patient and removes his/her fear. Its most important effect is the inhibition of the sympathetic stimulation associated with lung edema leading to the dilation of the peripheral vessels especially the venous ones. Morphine Sulfate is injected into a vein at a dose (3-5 mg) over three minutes. The previous dose can be repeated after a quarter of an hour. In mild cases of lung edema, Morphine Sulfate is injected into the

muscle or subcutaneously at a dose (8-15 mg), and we can repeat this dose after three hours if necessary. It is given with an antiemetic drug such as Metoclopramide (10 mg intravenously) or Cyclizin (50 mg intravenously). Respiratory depression is one of the most important side effects of morphine and can appear during or after the injection. For that reason, Morphine antagonists such as Nalorphine should be available when injecting this medication. As for the contraindications of Morphine, they are intracranial hemorrhage, unconsciousness, and respiratory failure.

4. **Furosemide:** This medication is considered a substitute for Morphine when there is a contraindication to prescribe it. It is injected intravenously at a dose (40-60 mg) and the urination starts after 5 minutes of the injection and reaches its peak after half an hour. The urination continues for two hours. Lung edema starts to improve before the diuretic effect takes place. For that reason, it is believed that this medication has a vasodilation effect in addition to its diuretic effect.
5. **Phlebotomy:** It has two forms: dry and wet, both of which work to reduce venous return. A dry phlebotomy is performed by connecting three of the patient's extremities at the humerus and thigh level with elastic bands or with the sleeves of pressure devices to about (10 mmHg) below the diastolic pressure. Every quarter of an hour, we relax the bands on one extremity and connect the free extremity in an alternating way. The wet phlebotomy is done by rapid withdrawal of about (300-500 ml of blood). It is a process that is difficult for the patient to tolerate. The use of phlebotomy, in its two forms, has decreased in acute lung edema due to the effectiveness of Morphine, diuretics, and vasodilators in reducing the preload.
6. **Vasodilators:** The high arterial pressure associated with lung edema, leads to a high pressure at the end of the diastole and a decrease in cardiac output. This is what harms and exacerbates the lung edema. Despite the effectiveness of diuretics in reducing preload, its effect on afterload is very limited. As for vasodilators, they rapidly decrease systemic and pulmonary vascular resistance, thus lung edema decreases and its symptoms decrease. **Nitroprusside:** Nitroprusside is considered the best vasodilator used in this field, as it decreases the systemic vascular resistance (afterload), which increases the cardiac output. It dilates the veins (preload), thus decreasing the pressure of the pulmonary capillaries. This drug can be applied with an initial dose of (80 mcg/min), and its dose can be increased by 5 mcg every 5 minutes until the lung edema subsides or until the systolic arterial pressure decreases to (100 mmHg). It is preferable to monitor the arterial pressure continuously when this drug is being infused. **Nitroglycerin:** It is another vasodilator that can be used in lung edema. Its effect mechanism is similar to that of Nitroprusside. It is given at a dose (0.3-0.6 mg) sublingually as it may be given by intravenous infusion at a dose of (5 mcg/min) and this dose can be increased by 5 mcg every three minutes. We should remember that the prescription of vasodilators may harm the patient when the lung edema follows acute myocardial infarction where the arterial pressure is normal or even low.
7. **Cardiac Glycosides:** The intravenous injection of one of the digitalis has a rapid effect. It is beneficial for patients who have not received previous treatment with digitalis, especially if the lung edema follows severe narrowing of the mitral valve that resulted in atrial fibrillation. As these compounds work to invert the rhythm into a sinus rhythm, the ventricular speed decreases, and the ventricular filling improves, which leads to a decrease in pressure in the left atrium and a decrease in lung edema. Digitalis compounds are also useful in patients with sinus rhythm who have not received a previous treatment with these compounds. This can be done if the lung edema follows poor systolic function of the left ventricle, as in the aortic disease associated with hypertension.
8. **Aminophylline:** This drug is useful for lung edema associated with bronchospasm. This drug has multiple effects: bronchodilator, vasodilator, and diuretic, in addition to its stimulating effect on cardiac contractility. Aminophylline is injected intravenously at a dose of (5 mg/Kg) over a period of ten minutes and then it is infused continuously at a dose of (0.5 mg/Kg/hour). These amounts should be reduced in elderly and in those with hepatic or renal failure. After (12 hours) of infusion, the dose is reduced to (0.1 mg/Kg/hour). The side effects of this drug are nausea, vomiting, headache, palpitations, flushing, precordial pain, and rarely seizures, in addition to sudden death due to ventricular rhythm disorders and hypotension. Therefore, the blood levels of this drug should be calibrated when used in the treatment. The ideal concentration of this drug is reached at (10-20 mg/L).
9. If the lung edema is due to heart failure and has not receded after all the previous procedures, then we can inject intravenously three inotropic agents to increase the contractility. These are: Amrinone, Dopamine, and Dobutamine. The first one is phosphodiesterase inhibitor while the second and third are sympathomimetics.

Second- Triggering Factors for Lung Edema and their Management:

After controlling the acute condition, we will tackle the management of the factors that triggered this lung edema. They include: Acute myocardial infarction or ischemia, rapid or slow rhythm disorders, increased load of fluids, sepsis, pulmonary embolism, hyperthyroidism, severe anemia, and hypertension crisis. Treatment depends on each case separately. Fever should be decreased, rapid or slow rhythm disorders that did not respond to drug treatment must be controlled by DC Counter Shock or temporary pacemaker respectively, and the best drug to treat the hypertension crisis is Nitroprusside.

Third- Diagnosis of the Main Cause of Lung Edema and its Management:

After we finish treating lung edema and its triggering factors, we must diagnose the heart disease that was the main cause behind the development of edema. This depends on the clinical history, physical exam, chest imaging, electrocardiogram, as well as other investigations.

3- Cardiac Arrhythmias

Anatomy of the Conducting System: The sinoatrial node (SAN) is considered as the focal pacemaker of the heart. It is located in the region where the superior vena cava meets with the right atrium. It is 1.5 cm in width and 2-3 cm in length. The impulses travel through unclear fibers in the atrium to the atrioventricular node which is located down from septum between the two atria close to the tricuspid valve. A slow in the conduction occurs in this node (relying on calcium channels in particular) before it passes into bundle of His. The latter moves towards the front and bottom through the septum between the two ventricles, and then branches into a right bundle branch and a left bundle branch. The left bundle is divided into two bundles: a long, thin, and anterior bundle and a short, thick "lower" posterior bundle. The bundles connect at the end with the Purkinje fibers, which in turn sends the impulses to the cardiac muscle fibers. The conducting system is affected by the effectiveness of the autonomic system (sympathetic and parasympathetic). We note in the following table the different effects on the different parts of the conducting system, bearing in mind that there is no effect for the autonomic system on the conducting parts located below the level of the atrioventricular node.

We also note in the following table the blood supply to the different parts of the conducting system. We notice that the right coronary artery controls most of the blood supply.

	SA node	AVN	Tissues around SAN	Atrium
Sympathetic System	Increased Automaticity	Increased Conductivity Lack of Refractory Period	Increased Conductivity Decreased Refractory Period	Increased Conductivity Increased Refractory Period
Parasympathetic System	Decreased Automaticity	The opposite	The opposite	The opposite
Conducting System	Blood supply			
SA node	Right coronary 60% + Left circumflex 40%			
AV node	Posterior descending right coronary branch 90%			
Bundle of His and its branches	Anterior descending (left coronary branch) Posterior descending (right coronary branch)			

Table [2]

Symptoms and Signs of Cardiac Arrhythmias: Symptoms in arrhythmias depend on the pattern (type) of arrhythmia in addition to the amount of cardiac reserve. At a time when many arrhythmias are not symptomatic in patients with good cardiac reserves, they are symptomatic in patients who have heart diseases – decreased coronary perfusion - valvular lesions - stable heart failure …

Common Symptoms of Cardiac Arrhythmias
Palpitations. Syncope. Presyncope. Dizziness. Chest pain. Dyspnea or shortness of breath. Stock-Adams attacks. Seizures. Sudden death. PSVT attacks. Exacerbation of the underlying disease symptoms.

Table [3]

The danger of arrhythmias arises from its persistence which leads to a decreased cardiac output and consequently a decrease in cerebral perfusion and sometimes cardiac perfusion, or its tendency towards deterioration to more dangerous arrhythmias with the same results. We should carefully observe the following:

- Pulse amplitude by palpation and apex beat by auscultation.
- Speed changes with exercise or emotions, as most abnormal arrhythmias are not affected by physical activities, some benign arrhythmias (extrasystole) usually disappear with effort.
- The pattern of starting and stopping a seizure, the duration of the seizure (seconds, minutes, hours, days, …). It is usually minutes or hours in PSVT, and it is usually sudden in starting and stopping in most abnormal arrhythmias.
- The presence of any jugular pulses and their speed, as the presence of Cannon Wave indicates atrial-ventricle separation.
- Conduct investigations to diagnose arrhythmia, ECG, Holter monitor, electrophysiological study…

Mechanism of Cardiac Arrhythmias

There are four mechanisms that explain cardiac arrhythmias:

Mechanism of Arrhythmia	**Examples**
Disorder of Impulse Conduction	Sinoatrial block Atrioventricular block Bundle branch block
Disorder of Impulse Propagation Re-Entry	Early extrasystoles PSVT, VT Atrial Flutter
Disorder of Automaticity	Early extrasystoles Sinus pause/arrest Escape rhythm
Triggered Activity After Depolarization Early Delayed	Extrasystoles or VT triggered by effort, Arrhythmias associated with Digitalis toxicity Accelerated ventricular rhythm Torsade de Pointes

Table [4]

1. **Mechanism of Re-Entry:** Also known as disorder of impulse propagation.

Several conditions must be met in order for this mechanism to occur:

A. Difference in the conduction speed or refractory period between two adjacent areas.
B. Unidirectional block within a conducting pathway.
C. Slow conduction in a conducting pathway which allows for the return to the other path.
D. Return the path impulse that was initially blocked to complete the circuit.

The occurrence of a single cycle allows the occurrence of extrasystole "atrial, junctional, or ventricular" depending on the location of the re-entry, while recurrence of the cycle leads to a stable tachycardia VT, PSVT... While it should be mentioned that the start and the end of the circle are usually extrasystole.

2. **Disorder of Impulse Conduction:** Conduction disorder occurs in different locations of the heart conducting pathway ⇨ a group of decelerating rhythm disorders, noting that the conduction disorder constitutes a suitable and basic basis for the mechanism of re-entry to occur.
3. **Disorder of Automaticity:** There is an increase or decrease in the automaticity of the real pacemaker SAN ⇨ Sinus pause/arrest, deceleration, or acceleration. In addition, abnormal automaticity may occur in the ectopic pacemaker ⇨these ectopic foci are converted to pacemakers, which may be in the atrium, jugular, or ventricles as in cases of tachycardia, atrial fibrillation, or another group of ventricular arrhythmias. The arrhythmias that occur with this mechanism cannot be stopped or started with pacing, and thus they can be differentiated from arrhythmias following the re-entry mechanism.
4. **Triggered Activity:** Arrhythmias occur here because of the continuation of electrical activity after depolarization, which allows it to reach the threshold and the occurrence of a new action potential, or the occurrence of depolarization after the first, so it is called afterdepolarization. It is either early during phase 2, 3 of the action potential, or late during phase 4 of the action potential.

Types of arrhythmias

We distinguish two types of arrhythmias:

1. Bradycardia: The heart rate is slow < 60 beats/min. The slower the heart rate, the more the symptoms.
2. Tachycardia: The heart rate is rapid > 100 beats/min.

Brady Arrhythmia:

We distinguish two important types:

1. Sinus Bradycardia:

The electrical impulses are generated from the sinus node but with slow rate < 60 beats/min.

The main pathological reasons are:

1. Increased Vagal Tone.
2. Ischemia.
3. Sick Syndrome.
4. Effect of Antiarrhythmic Drugs.

The patient may be asymptomatic, or he/she may complain of fatigue, syncope, angina.

The ECG shows: atrial rhythm < 60 beats/min, P wave, normal axis, normal QRS complex.

Asymptomatic patients do not need any treatment, but symptomatic patients should be treated based on the underlying cause. Treatment may include giving Atropine 0.5-2 mg intravenously.

2. AV Block:

It is a delay or failure to conduct the atrial impulses to the ventricle. It is divided in intensity to 3 degrees:

A. First Degree AV Block: It shows on the ECG a prolonged P-R interval > 0.2 seconds, QRS complex follows every P wave. This block is of minor importance and may be seen in people naturally, especially among athletes.
B. Second Degree AV Block: Failure to conduct some atrial impulses to the ventricle at the time where the AV node is not physiologically refractory. We distinguish two types that differ from each other in terms of warning.

1. Mobitz I (Wenckebach periodicity): Progressive prolongation of P-R intervals until the QRS complex drops then the P-R interval returns back to normal.

In most cases, the block is in the AV node. Therefore, if it evolved into a rare complete block, the escape rhythm would be high "junctional" and reliable. This type does not require treatment if the patient is asymptomatic, but it should be monitored in acute cases, bearing in mind that this degree of block is present naturally in athletes.

2. Mobitz II: Dropped QRS complex with the presence of P wave without prolongation of the P-R interval. The rate of ventricular response varies 2:1, 1:3. This block is usually below the AV node in the bundle of His. The progression towards the complete block is possible, and since the block is more below, the escape rhythm is usually ventricular inferior. It is a slow and unstable rhythm, not reliable, and for that reason, placing a pacemaker must be taken into consideration.

C. Third Degree AV Block: An electrical atrioventricular separation occurs, where atrial impulses do not propagate to the ventricle. Jugular or ventricular escape rhythm occur, depending on whether the block is in the node itself or below it. If the escape rhythm is ventricular then placing a pacemaker is necessary because it is an unstable rhythm.

Tachy Arrhythmia:

Accelerated arrhythmias differ between being supraventricular or ventricular, and this depends on the mechanism and starting site. Although the mechanism causing the acceleration can determine significantly both warning and treatment, the preliminary investigation only allows the classification of acceleration according to whether it has narrow QRS complex < 120 ms or wide QRS complex > 120 ms.

Tachycardia with Narrow Complex: It is almost exclusively of supraventricular origin.

A. Sinus Tachycardia:

Sinus rhythm > 100 beats/min, usually secondary to a group of systemic or cardiac diseases. Its start is gradual as well as its end. It can be mixed with the differential diagnosis with SVT. **Its characteristic:** During the carotid sinus massage a slight slowdown in the rhythm occurs, and returns to the previous after the end of massage.

The most important reasons: hyperthermia, hyperthyroidism, anemia, stimulants, heart failure, ... Treatment is to treat the underlying cause.

B. Atrial Tachycardia:

Uncommon rhythm disorder in which the origin of electrical activity is within the atrium but outside the sinus node. It is seen particularly in patients with pulmonary diseases and less often in patients with decreased cardiac perfusion, acute alcohol intoxication, Digoxin toxicity. It shows on the ECG, an atrial rhythm 10-20 times/min, abnormal P wave and axis, followed by a QRS complex that can be normal or reflect the presence of an abnormal conduction caused by the rapid rhythm.

- Paroxysmal atrial tachycardia associated with atrioventricular block II is descriptive for Digoxin toxicity.
- Multifocal atrial tachycardia is usually associated with chronic obstructive pulmonary disease, heart failure, and may be induced by continuous treatment with Theophylline.

Treatment should be directed towards the pathogenic mechanism. Carotid sinus massage does not terminate tachycardia. It is forbidden to perform carotid sinus massage in patients who have Digoxin toxicity because it leads to a serious arrhythmia.

C. Atrial Fibrillation:

A common rhythm disorder that affects 5-10% of people > 65 years. It can also occur, especially the paroxysmal form, in younger people.

Atrial fibrillation appears as a result of the work of several atrial foci ⇨ P waves are not clearly defined, smooth or rough, traveling systematically across the AVN ⇨ irregular ventricular response (irregular arrhythmia), if the ventricular response > 100/min, the response is rapid. A transfer of fibrillation to flutter may occur, spontaneously or during treatment, which leads to a faster ventricular response due to increased

conduction other than AVN. Therefore, the rhythm should not be inverted with medications until after prescribing drugs that slow the conduction through AVN.

The main causes: rheumatic heart disease, thyrotoxicosis, alcoholic intoxication, arterial hypertension, distress and surgery, decreased cardiac perfusion, primary...

The pathogenesis of atrial fibrillation depends on several factors including: the amount of hemodynamic deterioration, the amount of ventricular response as well as the presence or absence of systemic embolism.

Treatment:

- In case of acute atrial fibrillation associated with chest pain, hypotension, heart failure, or shock, an electrical shock of 200 joules must be resorted to and may be repeated.
- In case of a possible well-clinically atrial fibrillation, conduction block drugs can be used within the atrioventricular node as the initial treatment. The rhythm becomes between 60-100 beats/min.

Calcium channel blockers or beta blockers can give a faster result in controlling the ventricular response than Digoxin, but Digoxin is preferred to be used in poor left ventricular function or heart failure.

- If the AF has started more than 48 hours or at an unspecified period of time, the patient must be given anticoagulants for a period of 3 weeks before converting the rhythm and for another 3 weeks after converting the rhythm.
- Rhythm conversion is done either by DC Shock or medication, using one of class Ia, Ic, or Amiodarone.
- Treating the underlying disease.

Atrial Flutter:

The atrial flutter returns to the re-entry focus, generates regular impulses at a speed of 250-300 /min. It appears on the ECG as waves that do not look like the sinus P wave with ventricular response depending on the physiological block of the AVN 1:2, 1:3... Sometimes, the conduction across the AVN is variable a regular ventricular response, but it changes suddenly from one speed to another. Atrial flutter must be suspected when observing a change in the speed of the peripheral pulse by double the amount or slowdown to half-value.

When the conduction is through AVN by 1:2, it may be difficult to differentiate the flutter from PSVT since the carotid sinus massage reduces the conduction, and thus sawtooth P waves appear.

The atrial flutter may be continuous and may be paroxysmal, as it may recede spontaneously or sometimes turn into atrial fibrillation.

It has the same causes as AF and uses a treatment plan similar to that used for the treatment of AF, but the rate of systemic embolism in flutter is limited, so there is no need to give anticoagulants.

Paroxysmal Supraventricular Tachycardia:

It is caused in 90% of cases by the re-entry to the atrioventricular and the circuit either small or large. Small circuit as in the re-entry through the sinus or atrioventricular node. Large re-entry circuit as in the circuits that occur through additional pathways. In addition to the pacemaker induced re-entry, pacemaker induced tachycardia.

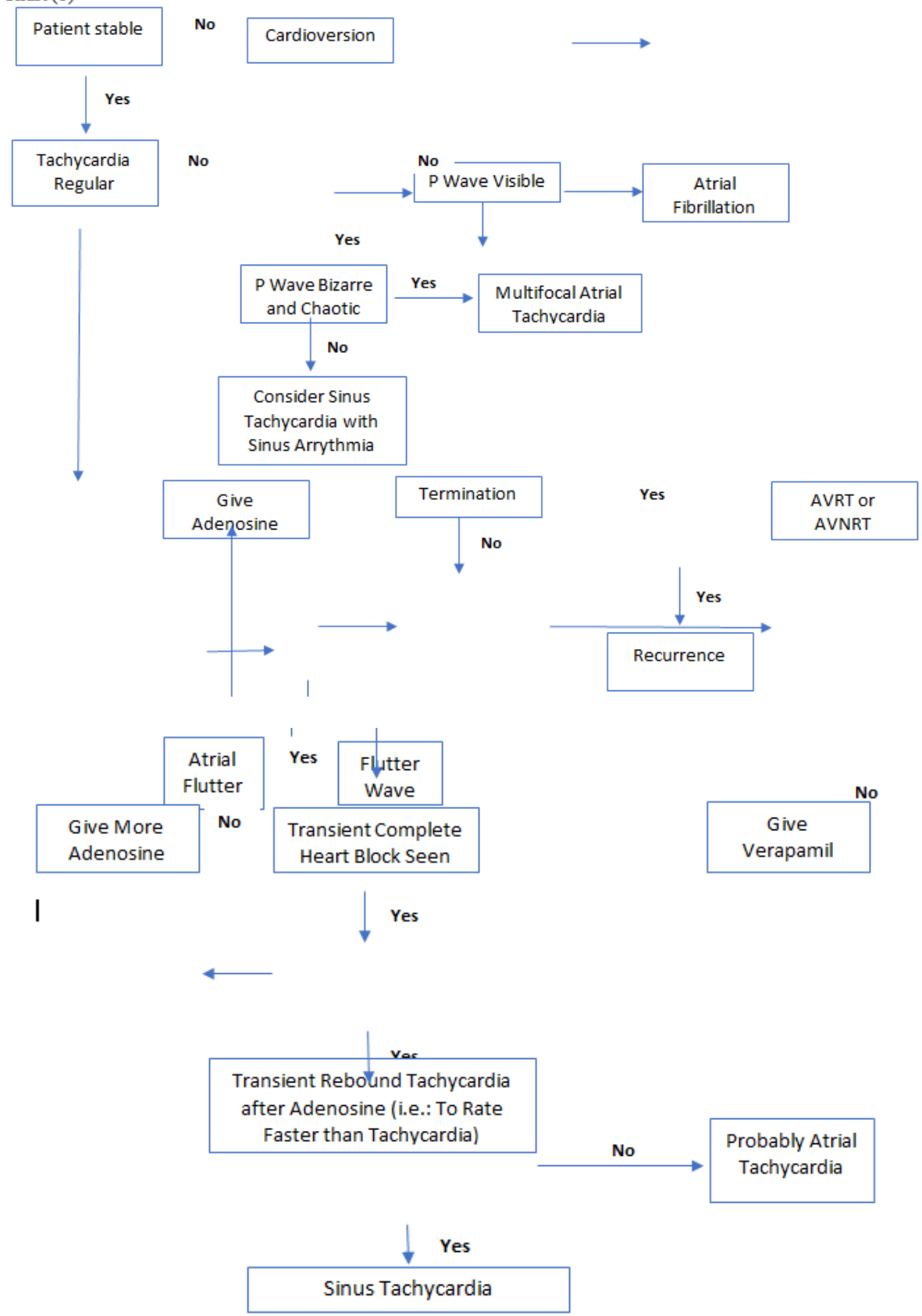
The most important symptoms: palpitations, agitation, lightheadedness, near fainting, chest tightness.

ECG: Heart rate of 150-250 beats/min, P wave does not usually appear due to the convergence of depolarization of the atria and ventricles. The QRS complex is normal or abnormal.

Treatment:

1. Massaging the carotid sinus is beneficial in 90% of cases. The massage is done gently and repeatedly for 10-20 seconds in each side. It is not allowed to massage the two sides together. However, massaging the carotid sinus is contraindicated in cases of hearing the carotid murmur, history of TIA or CVA.
2. Medicinally: Adenosine is the first drug that is preferred to be used. It has a mild effect on cardiac contractility. As for calcium channel blockers, Diltiazem is distinguished from Verapamil by its lower inhibitory effect on the cardiac contractility.
3. In case of ↓ BP, shock, heart failure, angina pectoris, DC Shock is used with small amounts, 50 joules, at the beginning.

Chart (1)


Patient stable
No
Cardioversion
Yes
Tachycardia Regular
No
No
P Wave Visible
Atrial Fibrillation
Yes
P Wave Bizarre and Chaotic
Yes
Multifocal Atrial Tachycardia
No
Consider Sinus Tachycardia with Sinus Arrythmia
Give Adenosine
Termination
Yes
AVRT or AVNRT
No
Yes
Recurrence
Atrial Flutter
Yes
Flutter Wave
No
Give Verapamil
Give More Adenosine
No
Transient Complete Heart Block Seen
Yes
Yes
Transient Rebound Tachycardia after Adenosine (i.e.: To Rate Faster than Tachycardia)
No
Probably Atrial Tachycardia
Yes
Sinus Tachycardia

Management of Tachycardia, Narrow Complex, AVRT: Atrioventricular Re-entry Tachycardia

AVNRT: Atrioventricular Nodal Re-entry Tachycardia, If hemodynamic instability develops, proceed to immediate Cardioversion

Tachycardia with Broad Complex:

1. **Ventricular Tachycardia:** The patient is considered to have ventricular tachycardia, if 3 or more ventricular extrasystoles occur in a consecutive manner with a speed more than 100 beats/min. It is caused by a single focus in the left or right ventricle. The most important reasons: acute decreased cardiac perfusion, previous myocardial infarction, cardiomyopathy, long QT syndrome, idiopathic without a clear cause. ECG: We find QRS waves > 0.12 seconds, at a maximum speed of 100-250/min. It is regular and we usually don't find P waves, but we may find returned P waves, which appear as an inverted P in the lower paths after the wide QRS complex. Ventricular tachycardia is divided into sustained and nonsustained ventricular tachycardia. Sustained ventricular tachycardia is the acceleration that lasts more than 30 seconds with an underlying disease, it usually occurs with hemodynamic changes and symptoms. However, the nonsustained ventricular tachycardia is the opposite of the above. All cases of symptomatic VT should be treated by treating the acute tachycardia during diagnosis and by preventing seizures in recurrent cases. While in asymptomatic cases, the management varies according to VT. In sustained acceleration, all cases are treated while in nonsustained VT the treatment is for the cases that are associated with heart disease without treating the isolated cases that are not associated with heart disease, since treatment has been shown to be ineffective here, whether on pathogenicity or mortality, especially that the treatment here may induce more dangerous rhythms. In case of chest pain, shock, or heart failure, treatment is carried out with a DC Shock of 100-400 joules, while in stable cases Lidocaine IV or Procainamide are given. In case of unresponsiveness, Bretylium Torsylate can be tried and in case of failure to respond with confirmation of the diagnosis accuracy, continuous current shock should be carried out. To prevent seizures in recurrent cases, we use one of the drugs I_a or I_b. I_c is also effective, but we have to make sure not to use it in patients with decreased cardiac perfusion, as it has been shown that it increases the mortality rate. Amiodarone can be used and is preferred in cases of heart failure that leads to VT because it has a mild effect on cardiac contractility.
2. **Torsade de Pointes:** A special type of VT that usually follows a prolonged QT interval. It looks similar to VT on the ECG, but there is a difference in the size and shape of the QRS complexes with its circular movement around the isoelectric line. This case is treated with beta blockers, especially if the prolonged QT is congenital. Magnesium Sulfate 29 I.V/3 minute is also given and it is useful in acquired cases.

The main causes of prolonged Q-T:

1. Acquired:

A. Phenothiazines, Tricyclic antidepressants, antiarrhythmic drugs I_a, I_c, III.

B. Severe slow heart rate, decreased cardiac perfusion, electrolyte disturbance $\downarrow K^+$, $\downarrow Mg^{++}$, $\downarrow Ca^{+2}$.

2. Congenital: Primary, it is believed that it is a sympathetic system malfunction, especially the stellate ganglion.

Accelerated Idioventricular Rhythm: It is a ventricular rhythm with wide QRS at a rate of 40-120, rarely regular which leads to hemodynamic disorder. This rhythm occurs in two mechanisms:

1. An escape rhythm following atrioventricular conduction malfunction or sinus node disorder.
2. A rhythm following triggered activity or increased automaticity in foci, which usually occurs in myocardial infarction or return of perfusion in thrombosis cases, sometimes in cardiomyopathy, digitalis toxicity. The proportion of accelerated idioventricular rhythm that is associated with VF is much lower than VT associated with VF.

The treatment of accelerated idioventricular rhythm is debatable, but if it is associated with hemodynamic disorder and the sinus rhythm exists, then Atropine may terminate this rhythm.

Ventricular Fibrillation and Ventricular Flutter: Ventricular flutter shows similar findings to VT on ECG, but it is less regular and of high rate. It is an advanced stage of VT and a previous stage of ventricular fibrillation. Flutter is caused by a migratory focus. Ventricular fibrillation appears as a wave in the isoelectric

line, with high rate, and without clear QRS complexes. It may be smooth (the number of operating ectopic foci is large) or rough (the number of ectopic foci is less), and thus the rough fibrillation is a better warning. Myocardial infarction is the most common cause of VF and its occurrence within the first 48 hours is the best warning than its occurrence in later periods. After VT and VF, it is the cause of sudden death in ¾ of the patients. Caution must be taken in cases of nonsustained ventricular tachycardia, as well as cases of early VPCs, double VPCs (R/T), since the presence of these arrhythmias in decreased cardiac perfusion usually precedes ventricular fibrillation. 20-30% of patients who have had VF without having a decreased cardiac perfusion will suffer from frequent VF during the first year after the incident.

Treatment:

1. CPR: It should be continued during the period of ventricular fibrillation.
2. DC shock 200-360 joules in adults or 2-3 J/Kg in children. Smaller paddles should be used in children, or use of the shock paddles in the anterior posterior position. Ensure that the patient or bed are not touched by anyone during the shock procedure.
3. Endotracheal intubation.
4. Place an intravenous line to use when needed.
5. In case of failure of the first attempts to convert the rhythm, one or more of the following drugs will be given, then an attempt to convert the rhythm will be done after each drug:

A. Lidocaine: A loading dose of 1 mg/Kg IV then a dose of 0.5 mg/Kg every 5-10 minutes as needed until a total dose of 3 mg/Kg. Repeated to remove fibrillation.
B. Bretylium Torsylate: A loading dose of 5-10 mg/Kg IV followed by fibrillation removal.
C. Sodium Bicarbonate: Starting dose of 1 mg/Kg then a dose of 0.5 mg/Kg every 10 minutes based on the pH that should be > 2.7.

After converting the rhythm, it is possible to control the instability of the rhythm, improve oxygenation, and treat acidosis.

Antiarrhythmic Drugs

Antiarrhythmic drugs are used in three conditions: 1-Treatment of acute arrhythmias. 2-Prevention of recurrent arrhythmias. 3-Prevention of life-threatening arrhythmias that are expected to occur in spite of the large number of antiarrhythmic drugs. Most of them have unpleasant side effects and may be bad. In addition to their low efficiency in many cases, most antiarrhythmic drugs have proarrhythmic effect, and almost all antiarrhythmic drugs have negative effects on cardiac contractility.

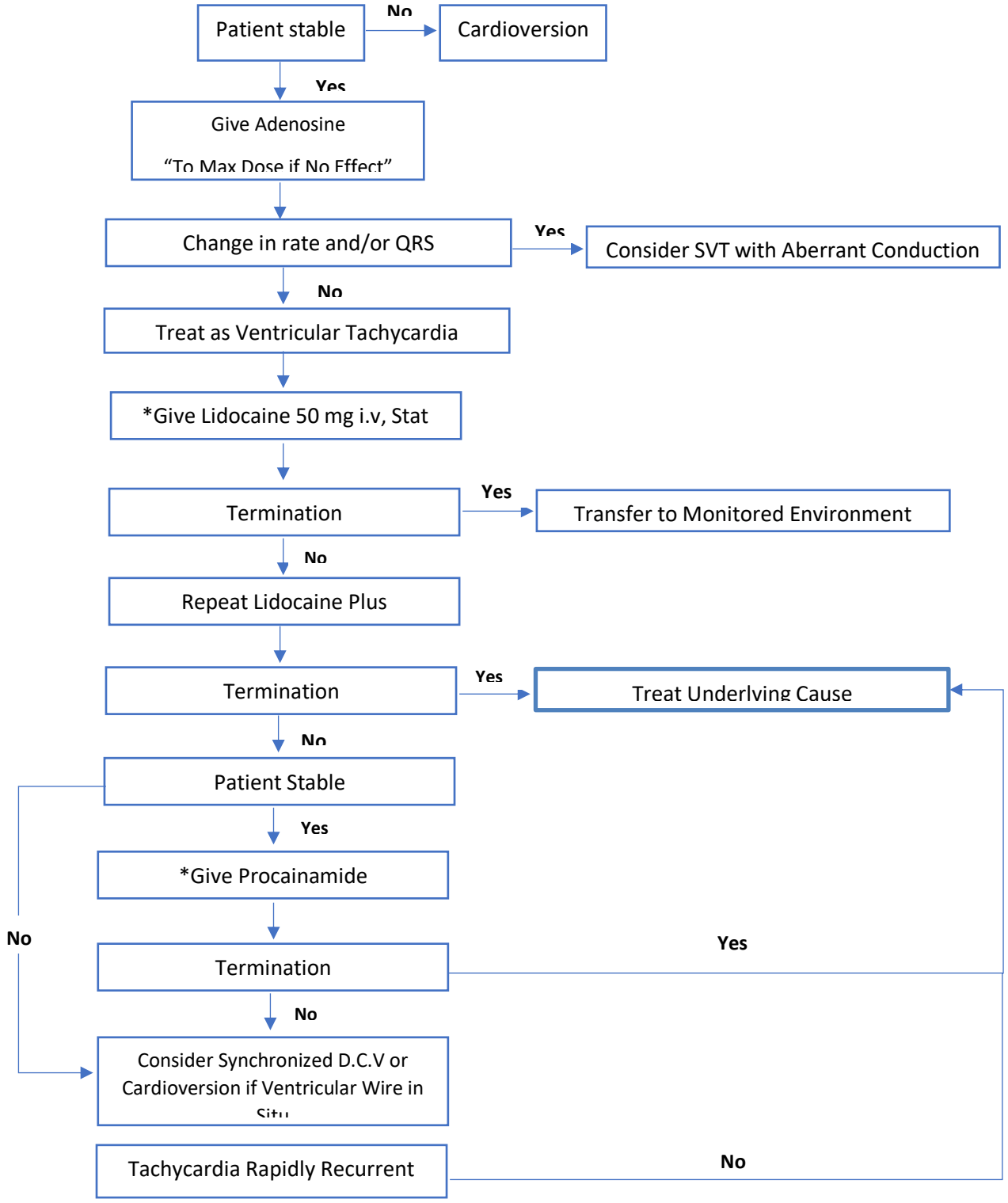
Despite the relationship between the pharmacological effects and the level of drug in plasma, the therapeutic level of the drug is the level at which the drug is effective in stopping arrhythmias. The toxic level of the drug is the level at which side and toxic effects appear, and that varies from a person to another.

Drug efficiency is investigated in several ways:

1. Make a comparison between two groups. The first group takes the drug while the second group does not. Then compare the results based on the ECG changes.
2. Demonstrate the effect of drugs on catheter-induced arrhythmias in electrophysiology laboratories.

Accordingly, antiarrhythmic drugs should not be used randomly, and they should be used in urgent cases where arrhythmias are symptomatic or life-threatening, or when they predispose to a more dangerous rhythm.

Chart (2)



*If hemodynamic instability develops, proceed to immediate Cardioversion Management of Tachycardia, Broad Complex

Classification: Arrhythmias are classified according to the pharmacological-electrical effects into four groups and an unspecified fifth group:

- Type I: Mainly, rapid sodium channel blockers →reduce the major depolarization phase V_{max} in tissues with a rapid response to the action potential. It is divided into 3 groups:
- I_a: It leads to a prolonged ventricular refractory period and Q-T prolongation.
- I_b: It is less effective in blocking sodium channels. It shortens the period of action potential and refractory period in tissues with high concentrations.

- I_c: Effective in blocking sodium channels. It clearly slows down conduction with little effect on repolarization.

- Type II: Beta receptor blockers →decreased automaticity, slow atrioventricular conduction, increased refractory period.
- Type III: Potassium channel blockers: It leads to the prolongation of action potential in tissues with a rapid response to the action potential, increased period of repolarization, wide QRS, prolonged Q-T slow conduction, increased refractory period, decreased automaticity.
- Type IV: Calcium channel blockers→slow conduction, increased refractory period in tissues with a slow response to action potential such as AVN, decreased automaticity.
- Type V: Adenosine: Adenosine A_1 receptors →decreased automaticity, slow conduction in the atrioventricular node.
- Digoxin: Inhibitor of Na^+ - K^+ ATPase, increase the vagus effectiveness→slow conduction in the atrioventricular node, decreased sinus node automaticity, increased cardiac muscle contractility, increased calcium concentration inside the fibers of the cardiac muscle.

4- Emergency Treatment for Arterial Hypertension

Diagnosis:

The Joint Commission International (JCI) report on the detection, evaluation, and treatment of hypertension has provided us with a broad consensus on the classification of hypertension. Hypertension in adults (> 18 years) can be classified according to the following lines:

- Diastolic Blood Pressure (DBP) (mmHg)
  < 85 Normal.
  85 ⟶89 Normal upper limit.
  90 ⟶104 Mild hypertension.
  10 ⟶114 Moderate hypertension.
  > 115 Severe hypertension.
- Systolic Blood Pressure (SBP) (when the diastolic is normal)
  < 140 Normal.
  140 – 159 Borderline isolated systolic hypertension.
  > 160 Systolic hypertension.
- Hypertension is rare in children. It is almost always associated with an underlying disease. On the other hand, the direct treatment approach for hypertension in children is not different from that in adults
- Hypertension is divided into:
  1. Asymptomatic hypertension (we will not discuss its management)
  2. Symptomatic hypertension that we will discuss

Symptomatic Hypertension:

In general, the classification of symptomatic hypertension patients who need treatment is divided into two groups:

- *Ambulatory hypertension cases*
  1. Hypertensive encephalopathy.
  2. Aortic dissection.
  3. Gestational eclampsia.
  4. Hypertension associated with acute myocardial infarction or acute lung edema.
  5. Cerebral hemorrhage.
  6. Pheochromocytoma.
  7. Excessive sympathetic dose administration.
  8. Effect between tyramine and monoamine oxidase (MAO) inhibitors.
  9. Rebound caused by abrupt discontinuation of a drug that lowers hypertension such as Clonidine.
  10. Hypertension cases around surgeries.

- *Urgent hypertension cases*
  1. Accelerated and malignant hypertension.
  2. Diastolic blood pressure more than 130 mmHg.
  3. Hypertension associated with rapid deterioration of renal function.

4. Persistent nasal bleeding.

- In cases of ambulatory hypertension: blood pressure should be controlled within an hour or less. The degree of risk in these cases is determined by the complications associated with hypertension and not the degree of hypertension.
- In cases of urgent hypertension: blood pressure should be controlled within 24 hours or less due to a high risk of developing into one of the ambulatory hypertension cases.
- Accelerated or malignant hypertension is defined as explicit hypertension associated with findings on the fundoscopy indicating retinopathy grade III (in acceleration) or grade IV (in malignancy).
- According to the previous table, there may be some exaggeration in the classification of some cases within the ambulatory hypertension cases. Therefore, clinical trials should be used when estimating the speed with which the blood pressure should be reduced for each patient. However, very early treatment is better than starting late.

Discussion:

Ambulatory Hypertension Cases:

The treatment described previously, includes the preferred sequential approach to treat ambulatory hypertension cases. It is based on the author's personal experience and a review of medical literature, but this approach has not been tested in a controlled future clinical trial.

Most cases of ambulatory hypertension require admission to the intensive care unit, but treatment should begin in the emergency department.

Blood pressure should be monitored continuously (a 20 inch capacity and 2 inch length catheter is often used and placed in the radial artery of the non-controlling tip), and it should be placed as soon as possible after the initiation of treatment.

It is important to remember that the self-regulation cerebral perfusion in patients with chronic hypertension is synchronized upward and therefore they may develop decreased perfusion or cerebral ischemia at levels of pressure higher than that of normal people.

Therefore, it is wise to reduce the initial arterial pressure by 25-30% of the patient's pressure before starting treatment, and care should be taken to avoid sudden pressure drop to values less than 150-160 mmHg for systolic blood pressure and 100 mmHg for diastolic blood pressure. If these levels do not lead to the disappearance of hypertension complications, then the blood pressure should be lowered more than that, but with caution.

However, if these levels of pressure are associated with signs indicating a decreased perfusion (such as decreased urine output, or altered nervous function), then the blood pressure should be raised to 160-180 mmHg for systolic and 120 mmHg for diastolic pressure.

An exception of the previous levels is the case of acute aortic dissection, in which the systolic blood pressure should be reduced to 100-110 mmHg as long as the vital organs perfusion has not been affected.

The preferred drug for immediate control of ambulatory hypertension cases is Sodium Nitroprusside, which is given as an intravenous infusion, as it affects quickly, and the maximum response to each increase in dose appears within minutes. Therefore, we start at a dose of 0.5 mcg/Kg/min, then the infusion is increased at a rate of 0.1-0.5 mcg/Kg/min every 5 minutes until the desired drop in blood pressure is reached. The dose increase amount should be smaller as we get closer to the desired blood pressure.

There are important personal differences in the response to Sodium Nitroprusside, so its effective levels range from 0.1-0.2 mcg/Kg/min to 8-10 mcg/Kg/min.

Among the other pharmacokinetics favored by this drug is that its effective half-life is very short, and therefore if the cause of an excess drop in blood pressure can stop venous dripping, then the blood pressure will return to rise within a few minutes. Then, the infusion is repeated at a lower dose than the one that caused excessive drop in pressure.

Diazoxide is considered an acceptable alternative to Sodium Nitroprusside intravenous infusion to manage ambulatory hypertension cases, but it is not considered the first choice as its pharmacokinetics do not allow to do a subtle and precise change in arterial blood pressure from a minute to another.

While by using Nitroprusside, precise and subtle control of arterial blood pressure can be performed. The current used dose of Diazoxide is based on giving 15 mg/min through intravenous infusion within 20-30 minutes or 50-150 mg intravenous push every 5 minutes until reaching the required blood pressure.

This dose is less induced by hypotension than the original method which depends on giving a single dose of 300 mg. It is given as rapid intravenous push, and this method is no longer recommended now.

But even by using the dose currently used, Diazoxide can cause an additional decrease in pressure, and reversing this decrease is more difficult than reversing the blood pressure drop caused by Sodium Nitroprusside.

In addition, Diazoxide should not be used in patients with acute aortic dissection, acute myocardial ischemia, or lung edema.

Some suggestions in the medical literature have emerged that the administration of Nifedipine sublingually, Labetalol intravenously, or Clonidine PO may be used in cases of ambulatory hypertension. These drugs have been registered in a small series of cases, but these cases were mostly urgent hypertension cases rather than ambulatory.

The previous pages related to the management of ambulatory hypertension cases suggest some change in the initial treatment depending on the cause of hypertension.

For instance, eclampsia is a special condition that must be easily diagnosed. Hydralazine is the specific drug for controlling blood pressure in such a case in addition to the use of Magnesium Sulfate to control the neuromuscular agitation, bearing in mind that the final management of gestational eclampsia is the birth of the child.

In non-typical eclampsia that do not respond to Hydralazine, Sodium Nitroprusside may be tried.

As for the cases of ambulatory hypertension resulting from pheochromocytoma, Clonidine withdrawal, or the effect between tyramine and MOA inhibitors, the best management for them is the use of Phentolamine, but these previous cases also respond as well to Sodium Nitroprusside, which is available more quickly than Phentolamine.

Therefore, the inability to determine the cause of these cases immediately is not a problem. Clonidine withdrawal can also be treated by giving a loading dose of Clonidine.

- Oral medications must be started for the final and long-term control of blood pressure. This should be done after the stabilization of blood pressure at the level required for several hours using the injection treatment.
- Given the seriousness of the problem, treatment is started with the combination of several drugs. One of the beneficial contributions in this field is the use of Hydralazine with Propranolol or Labetalol. Captopril can be used in patients with renal failure, especially that it increases the blood flow in the kidneys selectively.
- Some physicians choose the use of calcium blocker, such as Nifedipine, in the oral treatment regimen, especially in patients who have angina associated with hypertension.
- But the role of calcium blockers in managing hypertension has not been clear yet, and calcium blockers have not been approved for this purpose by the Food and Drug Administration so far. Minoxidil can be useful in difficult cases, especially if the patient has a kidney disease.
- For patients who have had an ambulatory hypertension case as a result of not compliant use of the drug, these patients can begin treatment again using the oral treatment method known by its effectiveness to control blood pressure (the treatment method that has proven its usefulness in compliant patients) .
  Once the oral treatment method begins to give the desired results, we start to gradually reduce the medications used by injection, so that the required blood pressure is maintained. The pharmacokinetics of Sodium Nitroprusside, coupled with the constant monitoring of blood pressure within the artery in the intensive care unit, make the transition from treatment by injection to an oral treatment an easy matter.

Urgent Hypertension Cases:

- The need to control blood pressure in urgent hypertension cases is not quite immediate as in the ambulatory cases, but these urgent cases require the initiation of treatment in the emergency department before admission to the hospital.
- Many physicians manage urgent hypertension cases in a similar way to that used in ambulatory hypertension cases where they start treatment with Sodium Nitroprusside or Diazoxide intravenously. An arterial line is placed for monitoring and the patient is admitted to the intensive care unit after controlling the blood pressure with intravenous therapy.

For long-term management, the patient is switched to the various oral drug therapy.

- The greatest problem in ambulatory hypertension cases is the complications of hypertension more than the degree of hypertension. In contrast, the greatest problem in urgent hypertension cases is the degree of hypertension and the prevention of complications.
- The physician must take care of all the complications. The ones caused by hypertension on one hand and the others that may result from the excessive reduction of blood pressure on the other hand.

Therefore, in urgent hypertension cases, treatment should aim to reduce blood pressure by 25-30% gradually within 12-24 hours to reduce the possibility of an excessive drop in blood pressure.

- When using Sodium Nitroprusside we start at a dose of 0.1-0.2 mcg/Kg/min and wait 15 minutes at each level of the dose, then increase the dose by 0.1 mcg/Kg/min each time, (i.e. start with a dose of 0.1-0.2 mcg/Kg/min and continue this dose for 15 minutes then increase the dose to 0.2-0.3 mcg/Kg/min …).
- When using Diazoxide:

Give 50 mg in one push (intravenous push) or give a dose of 7.5-10 mg/min intravenous drip.

- Nifedipine, which is given orally or sublingually, is a fascinating alternative to the two previous drugs in managing urgent hypertension cases, and the author considers it as the first choice when treating these conditions.
- A recent prospective study has shown that Nifedipine can be compared with intravenous Nitroprusside either in terms of controlling blood pressure or in terms of morbidity.
- Nifedipine is preferred because it is used simply and easily, and it can solve the problem quickly. When giving Nifedipine, there's no need to admit the patient to the intensive care unit.

However, these patients still need to be admitted to the hospital in order to establish a long-term management system for them.

- Nifedipine is given at a dose of 10 mg orally. This dose is repeated every 1-2 hours, then at intervals of 6 hours between every two doses, until the desired decrease in arterial pressure is reached or until a dose of 60 mg is reached.
- A faster starting effect can be obtained if the initial dose is administered in liquid form inside the mouth.
- In clinical trials, most patients responded to a 20 mg dose of Nifedipine and none of them experienced hypotension that needed treatment.
- However, the Federal Food and Drug Administration has not yet agreed to use Nifedipine for this purpose (i.e. as an ambulatory antihypertensive drug).
- There are some new hopes about the use of Labetalol (a common beta and alpha blocker) in urgent hypertension cases, but it is unlikely that one advantage overcomes the advantages of Sodium Nitroprusside, Diazoxide, or Nifedipine. In addition to that, the experimental experience of using Labetalol is much smaller than that of the three listed drugs.
- Labetalol can be given by intravenous infusion at a rate of 2 mg/min or by intermittent intravenous infusions, each given within two minutes. When using the repeated infusions method, the first dose is 20 mg and the subsequent doses 40 mg and 80 mg given at intervals of 10 minutes until we reach the required blood pressure or until we reach a maximum dose of 300 mg.
- In a controlled study during which the intermittent intravenous infusion technique was used, there was no drop in blood pressure and there was no response in 2 out of 17 patients.
- The effect of Labetalol beta-blocker reduces the possibility of reflex tachycardia when used, but increases the likelihood of heart failure or slowing the heart rhythm.
- The author believes that Labetalol should be monitored in the intensive care unit just like the Sodium Nitroprusside or Diazoxide. It has a greater possibility to cause side effects. As it does not provide any additional advantages more than the advantages of other comparison methods that have been tested more than it in this field.
- As soon as the blood pressure stabilizes at the required level for several hours using the intensive treatment regimen, oral treatment with multiple oral medications is initiated in a similar way to that previously described in ambulatory hypertension cases.

Conclusion

The cases discussed in this work are so important for both internists and doctors who work in general medicine.

And we talk the management-evaluating patients in the emergency department and the general treatment measures to save them.

Then we talk the management in the hospital and in the intensive care unit.

References

Arabic References:

1. إتحاد الأطباء العرب - ١٩٨٣ - **المعجم الطبي الموحد** - الطبعة الثالثة - ميدلفانت - سويسرا - ٧٦٠ صفحة.

English References:

1. Barsam William (E.D.T) – 1991 – **Emergency Drug Therapy** – W.B Saunders Company – Philadelphia – P 654.
2. BraunWald – 1997 – **Heart Diseases A Textbook of Cardiovascular Medicine** – W.B Saunders Company – Fifth Edition – Philadelphia – P 2094.
3. Charles. F. Carey – Hans H. Lee – Keith F. Woeltje – 1998 – **The Washington Manual of Therapeutics** – Lippincott – Raven – 29th Edition – Philadelphia – P 621.
4. Parveen Kumar And Michael Clark – 1999 – **Clinical Medicine** – W.B Saunders Company – Fourth Edition – Philadelphia – P 1326.

Presentation ID / Sunum No= 343

Oral Presentation / Sözlü Sunum

GİS Kanama İle Gelen Hastalarin Maliyet Analizi

Dr.Cesareddin DİKMETAŞ[1], Dr. Dilek ATİK[2]
[1]S.B.Ü. İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği,İstanbul, Türkiye
[2] Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp ABD,Yozgat, Türkiye

Giriş:

Gastrointestinal sistem (GİS) kanamaları acil servise başvuruların önemli bir kısmını oluştururlar.Şok ve ölüme yol açabilen masif kanamalardan, kronik kan kayıpları yolu ile demir eksikliği anemisine yol açan gizli kanamalara kadar değişen klinik tablolarla karşımıza gelebilir.Yüksek morbidite ve mortalite riski yanında, tanı ve tedavi maliyeti yüksek, sıklıkla hospitalizasyon ve yoğun bakım gerektiren hastalıklardır.

Kanama nedeni olan lezyonların lokalizasyonuna göre kanamalar, üst gastrointesinal (Gİ) kanama kolon), ince barsak kanaması ve alt Gİ (kanama olarak sınıflanabilir.Üst Gİ kanamalı olguların %70'inde hematemez ve melena, %30'unda ise sadece melena bulunur. İnce barsak kanamaları, postbulber bölgeden ileoçekal valve kadar olan bölümdeki kanamalardır. Treitz ligamentinin proksimalindeki kanamalarda hematemez bulunabilir. İnce barsak kanamalarında beklenen melena veya dışkının kestane renginde olmasıdır. Alt Gİ kanamalarında ise hematokezya veya kestane renginde dışkı bulunur. İnce barsak kanamalarında kanamanın şiddeti fazla ve lokalizasyonu distalde ise hematokezya olabilir hatta üst Gİ kanamada bile eğer kanama masifse, hematokezya görülebilir. Bu Kapsamda acil servisimize başvuran GİS kanaması tanısıyla takip edilen hastalarda maliyet analizi yapmayı amaçladık.

Yöntem:

1/08/2020-31/08/2020 tarihleri arasında acil servisimize başvuran ve acil servis hekimi tarafından ICD-10 Kodu K92.2 olarak bildirilen hastalar retrospektif olarak tarandı. Hastaların demografik verileri, hastaneye başvuru şekli, ilk alınan hemogramdaki hemoglobin değeri, kan transfüzyonu yapılıp yapılmadığı, hastaya istenen konsültasyonlar, hastaneye yatış durumu ve hastaya yapılan tetkik ve tedavi sonrası hesaplanan maliyet hazırlanan çalışma formuna kayıt edildi. Elde edilen veriler SPSS 22 programında değerlendirildi.

Bulgular:

Çalışmaya 30 hasta dahil edildi. Hastaların %63.3 (n:19) kadın, %36.7 (n:11)'i erkekti.Hastaların yaş ortalaması 62,8idi(min: 21, max:91).Hastaların % 63,3(n:19) kendi imkanıyla acil servise başvurmuşken % 36,7'si(n:11) ambulansla başvurduğu tespit edildi. Hastaların %20'si (n:6) konsültasyon yapılmadığı, %33,3'üne(n:10) sadece dahiliye konsültasyonu yapıldığı, % 13,3'üne (n:4) sadece genel cerrahi konsültasyonu, % 33,3'üne(n: 10) ise hem dahiliye hem de genel cerrahi konsültasyonu yapıldığı tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların ilk hemoglobin ortalaması hgb:10,51 (min:4,9,max: 16,8)idi. Hastaların %63.3(n:19)kan transfüzyonu yapılmazken hastaların % 36,7'sine(n: 11) kan transfüzyonu yapıldığı tespit edildi. Hastaların % 56,7'si (n:17) taburcu olurken, %43,3'ü (n:13) hastaneye yattığı tespit edildi. Hastaların acil serviste kalma süresi ortalama: 15,1 saat(min:2, max:24)idi. Hastalarda tanı ve tedavi sonrası hesaplanan maliyet ortalaması: 657,14 (min:25,8, max: 2259) idi.

Tartışma:

Çalışmamızda dahilin edilen hastalarda kadın hastaların sayıları erkek hastaların sayısından yüksek tespit edildi. Cander ve ark. 2011 yılında yaptığı çalışmada sadece üst gis kanama hastaların dahil edildiği çalışmasında erkek hastaların daha fazla olduğunu tespit etmişler ve Okutur ve ark yine üst gis kanama

hastalarının dahil edildiği 2007'deki çalışmasında da erkek hasta sayısını kadın hasta sayısından fazla tespit etmiştir. Berrios ve ark. yaptığı çalışmada ise erkek hastaların oranı daha fazla tespit edilmiştir. Bizim bu çalışmamızda Cander ve ark, Okutur ve ark.ve Berrios ve ark daha farklı tespit etmemizin sebebinin GİS kanamalası olan tüm hastaların dahil edilmesine bağlamaktayız.

Yaptığımız çalışmada Acil serviste GİS kanaması nedeniyle gelen hastaların acil serviste uzun bir süre tanı ve tedavi aşamasında acil serviste kaldığı ve kan kontrollerinin yapıldığı ve ilgili branşların konsültasyonlarını beklediği ve hastanın takiplerinde hemoglobin düşüşü tespit edilmesi üzerine kan ve kan ürünlerinin acil serviste transfüzyonlarının yapıldığı tespit edilmiştir. Bu durumun acil serviste hastların maliyetini arttırmaktadır.

Sonuç

Acil serviste hızlı hasta akışının olması nedeniyle GİS kanama nedeniyle takip edilen hastaların ilgili kliniklere hızlı bir şekilde yatırılması ve böylelikle acil servis yoğunluğunun ve maliyetinin azaltılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar:

1-Cander. B ve ark. Acil Servise Gastrointestinal Kanama İle Başvuran Hastalarda Hastane Yatış Süresini Etkileyen Faktörler. Fırat Tıp Dergisi 2011; 16(2): 51-54

2-Uzunismail H.Gastrointestinal Kanamalar. İ.Ü. Cerrahpafla Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. İç Hastalıklarında Aciller Sempozyum Dizisi No: 29 • Mart 2002; s. 181-190

3-Okutur S.E. ve ark. Akut üst gastrointestinal sistem kanamaları: 230 olgunun analizi. Akademik Gastroenteroloji Dergisi, 2007; 6 (1): 30-36

4-Berrios J, Sedano O, Calle E, Montero F. Upper digestive hemorrhage in the inhabitants of high altitudes in Peru. Gastroenterol Peru 1996; 16: 13-18

Presentation ID / Sunum No= 350

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Ayna Hayali Hareket Bozukluğu İle Birlikte Pakigri: Olgu Sunumu

Exp. Dr. Duygu Arslan Mehdiyev[1]
[1]*Eskişehir Şehir Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı*
**Corresponding author: DUYGU ARSLAN MEHDİYEV*

Pakigri serebral kortekste düz ve yüzeysel sulkuslarla ayrılmış, azalmış gyrus sayısını ifade eden bir patolojidir. Ayna hareketleri bir ekstremitede istemli olarak gerçekleştirilen hareketin karşı ekstremitede aynı kas gruplarında ortaya çıkan istemdışı hareketleridir. Patofizyolojisinde ipsilateral kortikospinal traktın anormal gelişimi ile transkallozal inhibisyon eksikliğinin olduğu düşünülmektedir. 19 yaşında kadın sol elde güçsüzlük ve sağ el hareketleri ile sol elde istemsiz hareket yakınmasıyla başvurdu Yapılan beyin MR incelemelerinde pakigri tespit edildi. Ayna hayali hareket bozukluğunun etyolojisinde Kallman sendromu, diastomiyeli, servikal meningosel, tutulmuş spinal kord, Chiari Malformasyonu, korpus kallozum agenezisi, baziler invajinasyon, kondrodistrofi, Usher sendromu, epilepsi, distoni, inme, diyabetes insipitus, fenilketonüri, kafa içi tümör ve birçok gelişimsel kusur bulunmaktadır. (Yılmaz vd., 2006: 114-117)Pakigri ile ayna hareketi birlikteliği olan olgu sayısı literatürde az sayıdadır. Olgu ender görülmesi ve klinik özellikleri nedeniyle sunulmaya değer bulunmuştur.

Giriş

Ayna hayali hareketleri vücudun bir yarısında özellikle ekstremite distallerinde belirgin yapılan istemli hareketin vücudun karşı tarafında simetrik,benzer şekilde istemsiz olarak ortaya çıkmasıdır (Ehi vd. ,2017:26-28).

Serebral malformasyonlar nöron migrasyon anomalilerine bağlı görülebilmektedir. Bunlar agiri/pakigri, polimikrogri,heterotipi ve kortikal displazi olarak gruplanır. Agiri gyrus yokluğunu ifade ederken pakigri sulkusların derinliğinin azaldığı daha yüzeyel ve düz bir korteksle azalmış gyrus sayısını ifade eder.

Olgu sunumu

19 yaşında sağ el dominant kadın sol elde güçsüzlük ve sağ el hareketleri ile sol elde istemsiz hareket yakınmasıyla başvurdu. 4 aylıkken suçiçeği geçirmiş ve sol elde güçsüzlük yakınması 6 aylıkken farkedilmiş; o dönemde yapılan tetkikler sonucunda hemiplejik tip serebral palsi tanısı düşünülmüş. Bilinen başka hastalığı yok, anne-baba ve iki erkek kardeşi sağlıklı ve anne baba arasında akrabalık yok. Hastanın nörolojik muayenesinde kas gücü sol üst ekstremite distalde 4/5 sol alt ekstremitede dorsifleksiyon 4/5 idi. Sağ eli ile yaptığı istemli hareketler benzer şekilde istemsiz olarak sol elde de ortaya çıkıyordu. WİSC-R zeka testi sınır mental retarde olan hasta geç yürümüş ve geç konuşmuş, okul başarısı normalin altındaymış. Rutin laboratuvar tetkikleri normal sınırlardaydı. Konvulziyon öyküsü olmayan hastanın elektroensefalografi(EEG)sinde sağ hemisfer fronto-temporal bölgeden kaynaklanan epileptiform anomali izlendi. Yapılan beyin MR incelemelerinde frontoparietal alanda, parasagital alanda, gyruslarda düzleşme ve hafif kalınlık artışı (pakigri) tespit edildi. Servikal mr da servikal lordozda düzleşme dışında anlamlı patolojik bulguya rastlanmadı. Sinir ileti incelemeleri normal sınırlarda olan hastaya yapılan elektromiyografi(EMG)de sağ el intrensek kaslarının istemli kontraksiyonu diğer elin aynı grup kaslarında EMG aktivitesine neden oldu.

Tartışma

Ayna hayali hareketinin patofizyolojisinde üzerinde durulan iki mekanizma ipsilateral kortikospinal traktın anormal gelişimi ve transkallozal inhibisyon eksikliğidir (Cox vd., 2012). Ayna hayali hareketi yaşamın ilk yıllarında korpus kallozum gelişiminin tamamlanmaması ve buna bağlı transkallozal inhibisyon eksikliği nedeniyle fizyolojik olarak görülebilir(Ekmekçi vd., 2015: 95-7). Bunun dışında ayna hayali hareket bozukluğunun etyolojisinde Kallman sendromu, diastomiyeli, servikal meningosel, Chiari Malformasyonu, korpus kallozum agenezisi, baziler invajinasyon, kondrodistrofi, Usher sendromu, epilepsi, distoni, inme, diyabetes insipitus, fenilketonüri, kafa içi tümör ve birçok gelişimsel kusur bulunmaktadır. Pakigri ile ayna hareketi birlikteliği olan olgu sayısı literatürde oldukça az sayıdadır. Olgu ender görülmesi ve klinik özellikleri nedeniyle sunulmaya değer bulunmuştur.

Kaynaklar:

1.Benjamin C.Cox, Massimo Cincotta & Alberto J.Espay. Mirror movements in movement disorders:a review. Tremor and other hyperkinetic movements. April 16,2012.

2. Yusuf Ehi, Sefer Üstebay, Döndü Ülker Üstebay, Yunus Yılmaz, Sunay Sibel Karayol.

Ayna Hayali Hareket Bozukluğu ve Pakigiri Birlikteliği: Olgu Sunumu. Turk J Neurol. 2017; 23(1): 26-28

3. Burcu Ekmekçi1, Hacı Taner Bulut2, Adem Yıldırım3, Sadullah Sağlam1, Zeynal Abidin Tak1. Ayna Hayali Hareket ile Prezente Olan Beyin Sapı Hipoplazisi. Turk J Neurol 2015;21:95-7

4. Özge YILMAZ, Mehmet YAMAN, Buket Yücel ALTAN, Alpay HAKTANIR. Konjenital Ayna Hareketine Eşlik Eden Pakigiri Olgu Sunumu. Parkinson Hast. Hareket Boz. Der., 2006;9(2): 114-117

Presentation ID / Sunum No= 335

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Hodgkin Lenfoma'da Radyoterapi ve Kombine Modalite Tedavilerin Geç Dönem Sonuçlarının Karşılaştırılması

Pelin Altınok[1], Didem Çolpan Öksüz[2]
[1]*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi*
[2]*İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi AD*

Özet

Amaç: Hodgkin lenfomaların (HL) tedavisinde kombine modalite tedavi (KMT: sistemik kemoterapi sonrası konsolidasyon radyoterapisi) veya sadece radyoterapi (RT) uygulanan hastalarda tedavi sonuçlarının karşılaştırılması ve yıllar içinde değişen tedavi yaklaşımlarının kliniğe yansıyan sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde tedavi edilen 257 hasta retrospektif analiz edilmiştir. Hastaların medyan yaşı 33'tür (18-83). Yüzyetmişbiri (%67) erkektir. Ann Arbor evreleme sistemine göre 82 hasta (%32) evre IA, 15 hasta (%6) evre IB, 75 hasta (%29) evre IIA, 38 hasta (%15) evre IIB, 25 hasta (%10) evre IIIA, 16 hasta (%6) evre IIIB ve 1 hasta ise evre IV'tür (%2). Histolojik alt tip; 3 hastada (%1) Nodüler Lenfosit-Baskın HL, 82 hastada (%32) Nodüler Sklerozan Klasik HL, 128 hastada (%50) Lenfositten Zengin Klasik HL, 29 hastada (%11) Karışık Hücreli Klasik HL, 7 hastada (%3) Lenfositten Fakir Klasik HL olarak bulunmuştur. Sekiz hastada alt tip saptanamamıştır. Sağkalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemiyle elde edilmiş olup, alt gruplar arasındaki anlamlılık log-rank analizi ile değerlendirilmiştir. Radyoterapiye bağlı olarak gelişen geç yan etkiler RTOG/EORTC yan etki skalasına göre değerlendirilmiştir.

Bulgular: KMT öncesi dönemde medyan RT dozu 41.4 Gy (30.9-51.4 Gy) iken, KMT ile birlikte uygulanan medyan RT dozu 36 Gy'dir (27-47.4 Gy). Takip süresi medyan 66 aydır (8-290). Sırasıyla 10 ve 20 yıllık genel sağkalım oranları %85 ve %80'dir. On ve 20 yıllık hastalıksız sağkalım oranları ise %72 ve %66'dır. Sadece RT alanlarla KMT alanlar arasında genel sağkalım oranları arasında anlamlı fark gözlenmemiş iken (p=0.450), KMT uygulanması hastalıksız sağkalım süresini anlamlı olarak uzatmıştır (p=0.0009). Grad III ve üzeri geç yan etki gözlenen 13 hastada cilt fibrozisi, 2 hastada trismus, 5 hastada kardiyak, 2 hastada endokrin toksisite gelişmiş, 4 hastada ikincil kanser saptanmıştır.

Sonuç: KMT ile hastalıksız sağkalımda gözlenen artış genel sağkalıma yansımamıştır. Bunun nedeni nüks veya metastatik hastalıkta etkin kurtarma rejimlerinin devreye girmesi olabilir. KMT ve yıllar içerisinde RT alanlarının küçülmesi, RT dozlarının azalmasına bağlı olarak erken ve geç yan etki oranlarının azaldığı görülmektedir.

Giriş

Hodgkin Lenfoma lenfoid sistemin solid kanseridir ve 2018 yılı verilerinde tüm dünyada 79.990 kişide görüldüğü rapor edilmiştir (1). Tedavi yaklaşımlarındaki ilerlemeler ile 5 yıllık sağkalım oranları %86'ya ulaşmaktadır (2). Günümüzde klasik tedavi sistemik kemoterapi ve konsolidasyon radyoterapisinden oluşan kombine modalite tedavidir (KMT) ve hastaların yaklaşık %80'inde uzun süreli hastalıksız sağkalım elde edilmektedir (3). Yüksek oranda kür sağlanan bu hastalıkta uzun süreli takipler ile tedaviye bağlı geç yan etkiler daha çok önem kazanmaktadır. Ölümcül olabilecek veya ciddi sekel bırakabilecek en önemli geç yan etkiler kardiyovasküler hastalıklar ve ikincil kanserlerdir (4-6). Çalışmamızda kombine modalite tedavi veya sadece radyoterapi (RT) uygulanan hastalarda tedavi sonuçlarının karşılaştırılması ve tedavi yaklaşımlarının kliniğe yansıyan sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda tedavi edilmiş, 18 yaş ve üstü 257 Hodgkin Lenfoma tanılı hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya nüks veya metastatik hastalık nedeniyle palyatif yaklaşımla tedavi edilmiş hastalar dahil edilmemiştir. Tüm hastalarda histopatolojik tanıya ulaşmak için en az eksizyonel biyopsi yapılmıştır. Alt tipler her hastanın patoloji raporu esas alınarak WHO sınıflamasına göre gruplandırılmıştır. Evreleme, Ann Arbor evreleme sistemine göre yapılmıştır. Çalışmaya alınan evre IV hastaların tümü sitolojik incelemesi olmayan plevral effüzyon nedeniyle evre IV kabul edilmiş hastalardır.

Hastaların medyan yaşı 33'tür (18-83). Yüzyetmişbiri (%67) erkektir. Evrelere göre dağılımda, 82 hasta (%32) evre IA, 15 hasta (%6) evre IB, 75 hasta (%29) evre IIA, 38 hasta (%15) evre IIB, 25 hasta (%10) evre IIIA, 16 hasta (%6) evre IIIB ve 1 hasta ise evre IV'tür (%2). Histolojik alt tip; 3 hastada (%1) Nodüler Lenfosit-Baskın HL, 82 hastada (%32) Nodüler Sklerozan Klasik HL, 128 hastada (%50) Lenfositten Zengin Klasik HL, 29 hastada (%11) Karışık Hücreli Klasik HL, 7 hastada (%3) Lenfositten Fakir Klasik HL olarak bulunmuştur. Sekiz hastada alt tip saptanamamıştır.

RT, haftada 5 gün, günde 1.8-2 Gy'lik fraksiyon dozları ile tamamlanmıştır. KT alan 130 hastada MOPP (mechlorethamine, vincistine, procarbazine, prednisone) veya ABVD (adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine) rejimleri kullanılmıştır. Kombine modalite tedavide konsolidasyon radyoterapisi KT bitiminden 6 hafta sonra başlamıştır.

Hastaların takipleri ilk 2 yıl 3 ayda bir, 5 yıla kadar 6 ayda bir, 5 yıldan sonra yılda bir kez olacak şekilde yapılmıştır. Sağkalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemiyle elde edilmiş olup, alt gruplar arasındaki anlamlılık log-rank analizi ile değerlendirilmiştir. Radyoterapiye bağlı olarak gelişen geç yan etkiler RTOG/EORTC yan etki skalasına göre değerlendirilmiştir (7).

Bulgular:

Takip süresi medyan 66 aydır (8-290). Sırasıyla 10 ve 20 yıllık genel sağkalım oranları %85 ve %80'dir. On ve 20 yıllık hastalıksız sağkalım oranları ise %72 ve %66'dır.

Tek başına RT uygulanan hastalarda medyan RT dozu 41.4 Gy (30.9-51.4 Gy) iken, KMT ile birlikte uygulanan medyan RT dozu 36 Gy'dir (27-47.4 Gy). Sadece RT alanlarla KMT alanlar arasında genel sağkalım oranları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0.450). RT dozlarının daha düşük olduğu KMT'de ise, hastalıksız sağkalım süresi anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (p=0.0009).

Ondokuz hasta HL dışı nedenlerle ölmüştür. Bu 19 hastadan 5 hasta tedaviye bağlı kardiyak toksisite nedeniyle, 5 hasta KT sırasında gelişen hematolojik toksisite, 1 hasta da KT sırasında gelişen yaygın zonaya bağlı nöropati nedeniyle kaybedilmiştir. Altı hastanın ölüm nedeni bilinmemektedir; 1 hasta trafik kazası, 1 hasta diabetes mellitusa bağlı komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmiştir.

Grad 3 ve üzeri geç yan etki 26 hastada gözlenmiştir (%10). Cilt fibrozisi 13 hastada, trismus 2 hastada, klinik hipotiroidi 2 hastada tespit edilmiştir. Myokard infarktüsü ile kaybedilen 4 hasta sırasıyla 1983, 1991 ve ikisi 1992 yılında tedavi edilen hastalardır. İkisi evre IA, ikisi evre IIA'dır. Hepsine tek başına mediasten RT uygulanmıştır ve dozlar 40 Gy ve üzerindedir. Ölümler sırasıyla 52, 98, 148 ve 245. takip aylarında gerçekleşmiştir. Bir hastaya 2001 yılında, 70 yaşında iken mediastinal bulky hastalık ve KT sonrası kısmi refrakter olması nedeniyle tutulu alan RT 40 Gy verilmiş ve bu hasta 40. takip ayında kalp yetersizliğinden kaybedilmiştir.

İki erkek hasta akciğer kanseri (158 ve 179. takip aylarında) tanısı almışlardır. Biri 48 yaşında, diğeri 30 yaşında iken tedavi edilmiş olan iki kadın hastada ise meme kanseri saptanmıştır (132 ve 270. takip aylarında). Bu hastaların hepsine mediasten radyoterapisi uygulanmıştır.

Tartışma:

Yirminci yüzyılın ortalarında kullanıma giren sistemik kemoterapi ajanlarının HL'da kullanımının öncü çalışması 1970'te Devita Jr ve arkadaşlarının nitrojen mustard, vinkristin, prednizon ve prokarbazin kullandığı MOPP rejimidir (8). Bu rejimle ileri evrelerde bile %60-80'lere varan tam cevap oranları elde etmişler ve hastaların yarısından fazlasında 10 yıllık sağkalıma ulaşabilmişlerdir. Günümüzde kullanılan ABVD rejimini MOPP ile randomize olarak karşılaştıran ise, Milan Kanser Enstitüsü'nün çalışmasıdır ve artık bu rejim HL'da standart hale gelmiştir (9).

Eichenauer ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınlanan metaanalizinde 1984-2007 yılları arasında yayınlanan 16 randomize klinik çalışma incelenmiştir (10). Bu çalışmanın sonuçlarına göre, kombine modalite tedavi ile tek başına kemoterapi uygulananlar arasında progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım farkı saptanmamıştır, ancak alt grup analizlerinde erken evrelerde ($p<0.0001$) ve 50 yaş altında ($p=0.02$) tek başına kemoterapi daha az etkili görülmektedir. RT alanlarının büyüklüğü (geniş alan RT/tutulu alan RT) ve KT protokolündeki tur sayısı sağkalıma etkili bulunmamıştır. Yoğunlaştırılmış kemoterapi rejimlerinin genç hasta popülasyonu ($p=0.02$) ile ileri evre hastalarda sağkalımı arttırdığı (hastalıksız sağkalım $p<0.00001$, genel sağkalım $p=0.006$) tespit edilmiştir. Ancak bu çalışmada medyan takip süresi 7.4 yıl olup, HL için kısa sayılabilecek bir süredir.

Bizim çalışmamız da benzer yılları kapsamakta olup, medyan takip süremiz 5.5 yıldır (8-290 ay). Sırasıyla 10 ve 20 yıllık genel sağkalım oranlarımız %85 ve %80; hastalıksız sağkalım oranlarımız ise %72 ve %66'dır. Bizim çalışmamızda da, sadece RT alanlarla KMT alanlar arasında genel sağkalım oranları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0.450$). RT dozlarının daha düşük olduğu KMT'de ise, hastalıksız sağkalım süresi anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur ($p=0.0009$).

Tanı anında 29 yaşından küçük olan 1.057 hastanın incelendiği İngiliz metaanalizinde 20 yıllık sağkalım birinci seri tedavi için %93, ikinci seri tedavi için %85 olarak saptanmıştır (11). Sağkalım beklentisinin bu kadar yüksek olduğu hastalıkta tedavi sekelleri günümüzde daha çok önem kazanmıştır. İyi prognostik faktörlere sahip hastalarda bile tedavi sonrası artmış ölüm riski yıllar içinde devam etmekte, 20 yıl üzerinde bile söz konusu olmaktadır (12). HL tanısıyla tedavi almış kişilerde en sık görülen ölüm nedenleri ikincil maligniteler ve iskemik kalp hastalığıdır.

Hollanda serisinde 1965-2000 yılları arasında tedavi edilmiş 15-50 yaş aralığında 3.905 HL hastası vardır. Medyan takibin 19.1 yıl olduğu bu çalışmada ikincil kanser gelişme insidans oranı normal popülasyona göre 4.6'dır ve tedaviden 35 yıl sonra bile ikincil kanser gelişme riski devam etmektedir. Bu çalışmada 40 yılda ikincil kanser gelişmesi için kümülatif insidans %48.5 olarak tespit edilmiştir (4).

Yine Eichenauer'in metaanalizinde medyan 7.4 yıl takip süresinde solid tümör gelişme oranı %4.6'dır ve KMT alan hastalarda, özellikle yoğunlaştırılmış KT alanlarda solid neoplazi gelişim riski daha yüksek bulunmuştur (10). Absolut artış riski daha gerçekçi bir hesaplamadır ve HL hastaları yılda 10.000 hasta başına yaklaşık 85 ila 125 daha fazla malignite riski taşırlar. Solid tümörler bu artışın büyük kısmından sorumludur (yılda 10.000 hasta için 60 ila 100) ve çoğunluğu meme ve akciğer kanserleridir (4,13-16). Uzun hayatta kalış süresi ve yaşla birlikte artan solid tümör insidansı absolut riskin daha da artmasına yol açar.

Genç yaşta tedavi alınmış olması bazı solid tümörlerin görülme insidansını da arttırır. Bu etki özellikle meme kanserinde belirgindir. Yirmibir yaş altında HL tedavisi almış olan kişilerde meme kanser gelişme riski %26 bulunmuştur (15-17).

Akciğer kanserindeki riskin meme kanserinde olduğundan daha erken ortaya çıktığı (tedaviden sonra 5-9 yılda) ve 35-51 yaşta tedavi edilenlerde 5.2 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (4,15).

Radyoterapi alan ve dozlarının da solid tümör gelişme riski ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Etkilenen memenin dozu <4 Gy altında ise meme kanseri gelişme rölatif riski 4.1 iken, doz 23 Gy olduğunda 7'ye, 40.5 Gy üzerinde ise 8'e çıkmaktadır. HL tedavisi sonrası gelişen akciğer kanseri konusunda ise, gelişen kanserlerin %9.6'sı tedaviye bağlıdır, %24'ü sigara içimi ile ilişkilidir ancak %63'ü sigara içimi ile birlikte HL tedavisi alınmış olmasıyla ilişkilendirilir (4,18).

Çalışmamızda 4 hastada ikincil solid tümör gelişmiştir. İki erkek hastada akciğer kanseri saptanmıştır. Onüçüncü ve 14. tedavi yıllarında saptanan bu kanserlerin ortaya çıkış süresi literatürde belirtilen sürelerden daha geç olmuştur. Her iki hasta da sigara içmemiştir. Biri 48 yaşında, diğeri 30 yaşında iken tedavi edilmiş olan iki kadın hastada ise meme kanseri saptanmıştır (tedaviden 11 ve 22.5 yıl sonra). Bu hastaların hepsine mediasten radyoterapisi uygulanmıştır.

Hem RT hem de antrasiklin içeren KT rejimleri HL tedavisi alanlarda tespit edilen artmış kardiyovasküler hastalık riskinin sorumlusu olarak görülmektedir. Radyoterapiye bağlı kalp hastalıkları koroner kalp hastalığı, kalp kapak hastalığı, miyokard disfonksiyonu, elektriksel aktivite bozuklukları ve perikardiyal hastalık olarak ortaya çıkabilir (19,20).

Geniş hasta sayısı içeren kohort çalışmaları, hastanın tedavi edildiği yaşa (en yüksek risk genç yaşta RT alanlarda görülmüştür), kullanılan tedavi rejimlerine ve takip süresine bağlı olarak kardiyak ölüm (en sık neden myokardial infarktüs) görülme insidansında 2-7 kat artış kaydetmişlerdir. HL için tedavi edilen

hastalarda uzun takip sürelerinde koroner kalp hastalığı, kalp kapak hastalığı ve kalp yetmezliği insidans oranı genel popülasyonun 3-6 kat üzerindedir. Mediastinal RT koroner kalp hastalığı riskini 2.7 kat, kalp kapak hastalığı riskini 6.6 kat, kalp yetmezliği riskini 2.7 kat arttırmaktadır. Tedaviye antrasiklin eklenmesinin tek başına RT verilmesine göre kapak hastalığı ve kalp yetmezliği olasılığını 2-3 kat daha arttırdığı belirtilmektedir (21-23). HL tedavisi alınmasıyla koroner kalp hastalığının ortaya çıkması arasında geçen süre medyan 19 yıldır. Koroner kalp hastalığı riski ortalama kalp dozunun yükselmesiyle birlikte artmaktadır (artan her 1 Gy için %7.4 rölatif risk artışı). Mediastinal RT almamış olanlarla karşılaştırıldığında ortalama kalp dozu 20 Gy olan hastalarda koroner kalp hastalığı riski 2.5 kat daha yüksektir (24,25).

Bizim çalışmamızda da 5 hastada kardiyak ölüm görülmüştür. Bu ölümlerin çoğunun (4 hasta) nedeni literatür ile de uyumlu olarak myokard infarktüsüdür. Dört, 8, 12 ve 20. takip yıllarında kaybedilen bu hastaların hepsi radikal yaklaşımla mediastinal RT almışlardır ve tümünün tedavi dozu 40 Gy ve üzerindedir. Beşinci ise, KT'ye refrakter olup konsolidasyon amaçlı tutulu alana (mediasten) 40 Gy RT uygulanan 70 yaşında bir hastadır. Tedaviden 3 yıl sonra kalp yetersizliğinden kaybedilmiştir.

Çalışmamızın medyan takip süresi literatürden kısa olsa da, sağkalım oranlarımız ile görülen geç yan etkiler ve tespit edilme süreleri literatür ile uyumludur. Kliniğimizde yıllar içinde KMT öncelikli tedavi yaklaşımı olmuş, RT alan ve dozları sınırlandırılmış, daha modern teknikler ile RT uygulanmaya başlanmıştır. KMT uygulanması ile anlamlı olarak uzayan hastalıksız yaşam süresi geç yan etkilerin etkin takibini gerektirmektedir. Bu konuda yayınlanmış ve periyodik olarak güncellenen kılavuzlar mevcuttur (26,27).

Sonuç:

KMT ile hastalıksız sağkalımda gözlenen artış genel sağkalıma yansımamıştır. Bunun nedeni nüks veya metastatik hastalıkta etkin kurtarma rejimlerinin devreye girmesi olabilir. KMT ve yıllar içerisinde RT alanlarının küçülmesi, RT dozlarının azalmasına bağlı olarak erken ve geç yan etki oranlarının azaldığı görülmektedir. İleri evre hastalık olsa bile, güncel tedaviler ile HL'da uzun süreli sağkalımlar elde edilmektedir. Mortalitesi yüksek olan geç yan etkilerin takip ve tespiti son derece önemlidir.

Referanslar:

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. 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.
2. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016;66(4):271-289.
3. Borchmann P, Eichenauer DA, Engert A. State of the art in the treatment of Hodgkin lymphoma. Nat Rev Clin Oncol. 2012;9(8):450-459.
4. Schaapveld M, Aleman BM, van Eggermond AM, et al. Second cancer risk up to 40 years after treatment for Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2015;373(26):2499-2511.
5. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, et al. Second cancer risk after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: a collaborative British cohort study. J Clin Oncol. 2011; 29(31):4096-4104.
6. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. Blood. 2007;109(5):1878-1886.
7. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995 Mar 30;31(5):1341-1346.
8. Devita Jr. V T, Serpick A A, Carbone PP. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. Annals of Internal Medicine. 1970;73(6):881-895.
9. Bonadonna G, Valagussa P, Santoro A, et al. Hodgkin's disease: the Milan Cancer Institute experience with MOPP and ABVD. Recent Results in Cancer Research. 1989;117:169-174.
10. Eichenauer DA, Becker I, Monsef I, et al. Secondary malignant neoplasms, progression-free survival and overall survival in patients treated for Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Haematologica. 2017;102(10):1748-1757.
11. Vaughan HB, Vaughan HG, Linch DC, Anderson L. Late mortality in young BNLI patients cured of Hodgkin's disease. Ann Oncol 1994;5(suppl 2):S65-66.
12. Ng AK, Bernardo MP, Weller E. Long-term survival and competing causes of death in patients with early-stage Hodgkin's disease treated at age 50 or younger. J Clin Oncol 2002;20:2101-2108.

13. Schaapveld M, Hodgson DC, van Leeuwen FE. Second malignancy risk after treatment of Hodgkin lymphoma. In: Engert A, Younes A, editors. Hodgkin Lymphoma: A Comprehensive Overview. Springer Nature Switzerland AG: Springer International Publishing; 2020:429-464.
14. Swerdlow AJ, Barber JA, Hudson GV, et al. Risk of second malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort: the relation to age at treatment. J Clin Oncol. 2000;18(3):498-509.
15. Dores GM, Metayer C, Curtis RE, et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. J Clin Oncol. 2002;20(16):3484-3494.
16. Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, et al. Late Effects Study Group. High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. J Clin Oncol. 2003;21(23):4386-4394.
17. Swerdlow AJ, Cooke R, Bates A, et al. Breast cancer risk after supradiaphragmatic radiotherapy for Hodgkin's lymphoma in England and Wales: a National Cohort Study. J Clin Oncol. 2012;30(22):2745-2752.
18. Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE, et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. J Natl Cancer Inst. 2002;94(3):182-192.
19. Aleman BMP, Cutter DJ. Cardiovascular and pulmonary late effects. In: Engert A, Younes A, editors. Hodgkin Lymphoma: A Comprenhensive Overview. Springer Nature Switzerland AG: Springer International Publishing; 2020:465-483.
20. Aleman BM, Moser EC, Nuver J, et al. Cardiovascular disease after cancer therapy. EJC. 2014;Suppl 12:18-28.
21. Ng AK, van Leeuwen FE. Hodgkin Lymphoma: Late Effects of Treatment and Guidelines for Surveillance. Semin Hematol. 2016;53(3):209-215.
22. Boyne DJ, Mickle AT, Brenner DR, et al. Long-term risk of cardiovascular mortality in lymphoma survivors: A systematic review and meta-analysis. Cancer Med. 2018;7:4801-4813.
23. Stone CR, Mickle AT, Boyne DJ, et al. Treatment for lymphoma and late cardiovascular disease risk: A systematic review and meta-analysis. Health Sci Rep. 2019;2:e135.
24. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, et al: Radiation Dose-Response Relationship for Risk of Coronary Heart Disease in Survivors of Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol. 2016;34:235-243.
25. Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, et al: Risk of valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma. J Natl Cancer Inst. 2015;107(4):djv008.
26. Children's Oncology Group. Long-term Follow-up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers. Version 5.0-October 2018. http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/2018/COG_LTFU_Guidelines_v5.pdf. Accessed September 20, 2020.
27. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hodgkin Lymphoma. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf. Accessed September 20, 2020.

Presentation ID / Sunum No= 376

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Severe Prolonged Hypoxia Due to COVID-19 Pneumonia Treated Without Mechanical Ventilation: a Case Report.

Researcher Özgür Kılıç [1] , Researcher Ali Abdülrezzak[2]
[1]*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi*
[2]*Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

Abstract

Novel coronavirus disease 2019 (COVID 19) pneumonia shows bimodal spectrum ranging from an asymptomatic clinical stage described as silent hypoxia to moderate or severe respiratory failure requiring invasive mechanical ventilation support , such as acute respiratory distress syndrome (ARDS). Patients with no remarkable respiratory effort despite severe hypoxemia particularly caused confusion in respiratory therapy. In response to this dilemma, Gattinoni et al. proposed a conceptual management model based on two different phenotypes:Type L, characterized with low elastance (high compliance) and Type H, characterized with high elastance. In type L, high flow oxygen, prone position, and non-invasive mechanical ventilation may reverse hypoxia whereas more aggressive respiratory support including invasive mechanical ventilation should be applied when respiratory workload increases or transition to type H is involved.We report a patient with COVID 19 pneumonia whom recovered without mechanical ventilation support despite having severe and persistant hypoxemia as well as extensive pulmonary infiltrates.

Key words: COVID 19, hypoxemia, acute respiratory distress syndrome

Introduction

COVID 19 first emerged as clusters of viral pneumonia in Wuhan China lateDecember 2019 resulting in a pandemic within three months. Approximately 15% of patients are hospitalised with moderate to severe pneumonia, 5% to 10% develops critically ill disease (hypoxemic respiratory failure, shock, multiorgan dysfunction including acute kidney injury, cardiac injury) requiring intensive care unit (ICU) referral.[1,2]Initially, a conventional respiratory management was recommended for patients mechanically ventilated.[3] However, in a substantial proportion of the patients with severe hypoxemia on invasive mechanical ventilation , compliance was preserved rather than the low compliance typically expected in ARDS. [4,5]

In the rest, more typical ARDS features were observed. This variable state related to the same disease was modeled as two different phenotypes by dr Gattinoni and his colleauges. Of these two primary phenotype, L type is characterized by low elastance (high compliance), low ventilation-to-perfusion ratio, low lung weight and low response to positive end-expiratory pressure (PEEP) whereas type H is characterized by high elastance, high right-to-left shunt, high lung weight and high response to PEEP.Depending on the factors including severity of disease, host reserve or ventilatory responsiveness type L may evolve to type H.[6] We report a severe hypoxemic case with overlapping features of both type whom discharged from ICU without having neither invasive nor noninvasive mechanical ventilatory support.

Case report

A 47 years old man with inactive hepatitis B carrier state was admitted with two days of dry cough, dyspnea and fatigue. On the first examination, oxygen saturation on pulse oxymeter (SpO2) was 59% percent at room

air, but his general condition was comfortable. He had mild to moderate dyspnea with respiratory rate between 25 and 35 per minute. The other vital signs were within normal limits. He was on lamivudine. He had an ex smoker. He had no previous history of journey to abroad or suspected contact with COVID positive persons.

There was no hypercapnia or acidosis in the arterial blood gas. Arterial oxygen tension (PaO_2) was 45 mmHg. He had lymphopenia with lymphocyte count 0.76 $x10^3$ per microliter (0.8-3.2). C-reactive protein was elevated to 154 mg/dL (0-5). Alanine amino transferase was 86 U/L (0-41). D-dimer and fibrinogen levels were beyond the upper limit of the reference range. Rest of the laboratory parameters were within the normal reference range [Table 1]. Covid 19 was proved by pcr positivity obtained via a nasopharyngeal swap. CT had bilateral widespread ground-glass areas with up to 50% involvement of the lung. Based on the profound hypoxemia and extensive lung involvement, he was considered critically ill patient.

The patient was taken to the intensive care unit. Since the patient refused invasive artery monitoring, he was followed up with venous blood gas analysis and SpO2. First, noninvasive mechanical ventilation was attempted but it was not applied because the patient was claustrophobic. With the combination of prone positioning (PP) and high flow nasal oxygen (HFNO), hyoxemia improved relatively, SpO2 was 84% at most [Table 1] . However intubation was not considered for the patient who had a marked decrease in sense of dyspnea. Hydroxychloroquine sulphate was given for COVID 19 and piperacilin tazo bactam and clarithromycine for potential bacterial infection empirically. On the 3rd day, laboratory findings consistent with the hyperinflamation response (further increase in CRP, high ferritin and dimer levels) were detected [Table 1]. Short term corticosteroid 80 mg/day for seven days was given. Anticoagulation via LMWH was started in therapeutic intensity. Hypoxemia (SpO2 75-90) persisted for the first 5 days despite maximum oxygen supply with HFNO (1.0 FiO2, 40 lt/min flow) and PP. Acute phase response decreased gradually after steroid treatment. Between the 6th and 13th days, it was continued with HFNO only and eventually switched to nasal oxygen. He was started on Favipravir as second line treatment. On the eight day convalescent plasma was transfused. Control CT taken on day 22 showed that infiltrations progressed to bilateral upper zones in the form of coarse reticular density [Figure 1]. On day 26 there was no need for oxygen. He was transferred to service.

Discussion

We have presented an atypical case of COVID-related ARDS, which challenged our decision on whether to intubate or not. As is known, hypoxemia can be tolerated without end organ damage until Po2 is 40 and saturation with aproximately 75%.[7] However, oxygen therapy is essential since hypoxemia can lead to tissue hypoxia if the underlying cause is not corrected.[8]In the phenotype L dominated by ventilation perfusion mismatch, hypoxemia responds to suplemental oxygen whereas phenotype H, where intrapulmonary shunt is prominent, has resistant hypoxemia that requires invasive mechanical ventilation rather than suplemental oxygen. Alternative to mechanical ventilation, HFNO combined with self PP have been shown to prevent intubation in moderate ARDS but not for severe ARDS.[9] In our report, despite severe hypoxemic respiratory failure with hyperinflammatory state and widespread lung involvement, it was not accompanied by other organ failure or shock state throughout the clinical course. This was the main reason for avoiding intubation. Along with HFNO, it is probably due to the effect of positive end expiratory pressure (PEEP), the marked reduction in respiratory effort contributed to our judgement.[10] We do not know the effectiveness of medical treatments, but hypoxemia began to improve subsequent to the decrease in inflammation after steroid therapy. The use of the steroid in both ARDS and COVID related disease is an area of uncertainty due to conflicting data and lack of high qualified randomized controlled trials. The Surviving Sepsis Campaign recommends steroid for intubated patients with COVID and ARDS.[3] There are also evidence supporting that short term steroid use in early phase (ie. within 7 days) of critical disease was associated with improved outcome including mortality and length of stay.[11-15] On the basis of the case we emphasise that the combination of HFNO and PP can prevent invasive mechanical ventilation if multiple organ dysfunction, shock, acidosis or increased respiratory workload do not develop. Exposure to high FiO_2 for such a long time in concern with oxygen toxicity may raise the question whether intubation and PEEP would be more advantageous or not. The answer is beyond our current knowledge since there are no data comparing the effect of oxygen toxicity and the harm of invasive mechanical ventilation.

Conclusion

When making an intubation decision in COVID-related ARDS, rather than the depth of hypoxemia, respiratory workload, extrapulmonary organ failure, and patient reserve should be addressed as a whole.

References

1-Wu Z , McGoogan JM . Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. Published online February 24, 2020. doi:10.1001/jama.2020.2648

2-Thomas P, Baldwin C, Bissett B, Boden I, Gosselink R, Granger CL, Hodgson CL, Jones AYM, Kho ME, Moses R, Ntoumenopoulos G, Parry SM, Patman S, van der Lee L (2020): Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting. Recommendations to guide clinical practice. Version 1.0, published 23 March 2020. Journal of Physiotherapy.

3-Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM et al (2020) Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Intensive Care Med. https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5

4-Grasselli G,Zangrillo A, Zanella A, etal; COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. JAMA. 2020. Published online April 6, 2020.doi:10.1001/jama.2020.5394

5- Arentz M,Yim E,Klaff L, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. JAMA. 2020. Published online March 19,2020.doi:10.1001/jama. 2020.4326

6-Gattinoni, L., Chiumello, D., Caironi, P.et al.COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes?Intensive Care Med (2020). https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2

7-Laghi F, Tobin MJ. Indications for mechanical ventilation. In: Tobin MJ (ed). Principles and Practice of Mechanical Ventilation, Third edition. McGraw-Hill Inc., New York, 2012, p129-162.

8-ASH WH. Anoxia-hypoxia; clinical considerations. Curr Res Anesth Analg. 1956;35(3):206-217.

9-Ding, L., Wang, L., Ma, W. et al. Efficacy and safety of early prone positioning combined with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: a multi-center prospective cohort study.Crit Care 24**,** 28 (2020). https://doi.org/10.1186/s13054-020-2738-5

10-Corley A, Caruana LR, Barnett AG, Tronstad O, Fraser JF. Oxygen delivery through high-flow nasal cannulae increase end-expiratory lung volume and reduce respiratory rate in post-cardiac surgical patients. Br J Anaesth. 2011;107(6):998-1004. doi:10.1093/bja/aer265

11- Lee N, Allen C, Hui D, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. J Clin Virol. 2004;31(4):304-309. doi:10.1016/j.jcv.2004.07.006

12-Chen R, Tang X, Tan S, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucosteroids: the Guangzhou experience. Chest. 2006;129(6):1441-1452. doi:10.1378/chest.129.6.1441

13- Zhou Y, Qin Y, Lu Y, et al. Effectiveness of glucocorticoid therapy in patients with severe novel coronavirus pneumonia: protocol of a randomized controlled trial. Chin Med J (Engl). March 2020. doi:10.1097/CM9.0000000000000791

14-Fang X, Mei Q, Yang T, et al. Low-dose corticosteroid therapy does not delay viral clearance in patients with COVID-19. J Infect. April 2020. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.039

15- Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. March 2020.doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994

Table 1. Course of laboratory and oxygenation parameters

		HFNO plus PP FiO_2 1.0; Flow 40L/min			**HFNO alone FiO_2 0.9-0.4; Flow 40-15 L/min**				**Nasal oxygen 6-2 L/min**		**No oxygen**
Parameter	**RR**	**D1**	**D 3**	**D 5**	**D6**	**D8**	**D10**	**D12**	**D13**	**D25**	**D26**
White cell count, $x10^3/\mu L$	4.5-10	8.57	8.50	9.00	12.3	10.2	-	-	-	8.47	12.91
Neutrophil count, $x10^3/\mu L$	1.8-7.5	4.63	4.81	5.23	-	-	--	-	-	-	7.6
Lymphocyte count,$10^3/\mu L$	0.8-3.2	0.76	0.72	0.8	-	-	-	-	-	-	1.79
Hematocrite, %	40-49	39.7	38.9	38.6	-	-	-	-	-		-
Hemoglobine, g/dL	13-17	13.7	13.1	13.2	-	-	-	-	-		-
Platelet count, $x10^3/mm^3$	150-450	206	213	206	-	-	-	-	--		-
Urea nitrogen, mg/dL	6-20	11	16	15	12	-	-	-	-		-
Serum creatinine, mg/dL	0.7-1.2	0.72	0.76	0.74	0.82	0.76	-	-	-		0.80
Alanine amino transferase, IU/L	0-41	86	44	32	-	-	-	-	-		36
Alkaline phosphase, IU/L	40-130	44	41	40	-	-	-	-	-		-
Total bilirubine, mg/dL	0.1-1.2	0.5	0.6	0.4	-	-	-	-	-		-
Glucose, mg/dL	70-110	159	148	162	-	-	-	-	-		-
Procalcitonine, µg/L	0-0.5	0.25	0.30	-	0.07	-	-	-	-	-	0.02
Ferritin µg/L	30-400	-	913	-	-	-	-	-	-		79
Fibrinojen, mg/L	2000-4000	5630	7150	-	5040	-	-	-	-		4040
C-reactive protein, mg/dL	0-5	154	260	73.6	67.8	31.7		20.5	-	8.1	2.2
D-dimer, µg/L	0-500	530	1040	6208	-	-	-	-	-	-	290
Troponin, ng/mL	0.1-.04	<0.1	<0.1	-	-	-	-	-	-	-	-
SpO2, %	95-100	59-84	75-84	86-90	88-92	90-92	92-95	95-97	94-96	95-98	97
pH (venous)	7.35-7.45	7.48	7.47	7.51	7.48	-	-	-	-	7.40	7.46
PCO2 (venous), mmol/L	35-45	37	39	32	30	-	-	-	-	45	36.7

BE (ecf), mmol/L	(-3)-(+3)	6	5.8	4.8	5.3	-	-	-	-	4	5.2
Bicarb (venous), mmol/L	22-26	26	28	28	26	-	-	-	-	26	27
Lactate, mmol/L	0-2	1.9	1.7	1.9	1.7	-	-	-	-	0.7	0.9

Abbreviation: RR, reference range; D, Day.

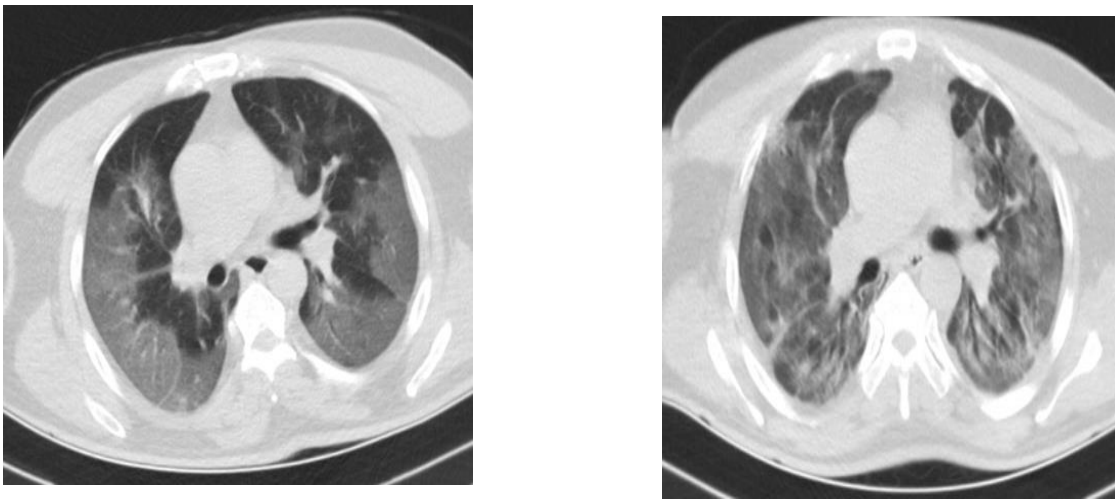


Figure 1- Chest CT scans. Left: CT on admission is consistent with patcy glass ground opacities involving both lungs. Right: CT taken on day 22 shows ground glass areas superimposed with diffuse reticular consolidation.

Presentation ID / Sunum No= 385

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Nadir Bir OLGU: Ataksi-Telenjiektazi Sendromu/ A Rare Case: Ataxia-Telengiectasia Syndrome

Mustafa Doğan[1], Recep Eröz[2]
[1] *Malatya Turgut Özal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik AD*
[2] *Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD*

Öz

OLGU TANIMLANMASI: Ataksi telenjiektazi başlıca sinir sitemini, immün sistemi ve diğer vücut sistemlerini etkileyen OR kalıtılan nadir bir sendromdur. DNA tamir defektleri grubunda bir hastalıktır. ATM genindeki homozigot mutasyonlar hastalığa sebep olmaktadır ve çoğunlukla 5 yaşından önce, koordineli hareketlerin yapılmasının giderek kötüleşmesi ile karakterizedir.

BULGULAR: Kliniğimize yönlendirilen 5 yaşında erkek hastada denge bozukluğu ve bilateral konjonktivalarda telenjiektazik görünüm dikkati çekmiştir. Konuşma yokluğu olan hastada entelektüel yetmezlik olduğu düşünülmedi. Büyüme-gelişme geriliği yoktu ve kranial MR'ında bir anormallik saptanmadı.

SONUÇ: Ataksi-Telenjiektazi sendromlu bireylerin bir kısmında kanser gelişimi saptanmaktadır. Bu hastalar X-ray'den korunmalıdır. Erken teşhis ve buna bağlı olarak uygulanacak tedaviler ve doğru takip planı ile sendromlu kişilerin yaşam kalitesinin arttırılması önem arz etmektedir. Ayrıca moleküler tanı ile birlikte preimplantasyon genetik tanı yöntemleriyle hastalığın tekrar riski önlenebilir.

Anahtar Kelimeler: Ataksi-Telenjiektazi, ATM geni, herediter ataksi

GİRİŞ

Ataksi-Telenjiektazi OR kalıtılan özellikle sinir sisteminin ve immun sistemin ön planda etkilendiğ multisistemik bir hastalıktır. ''Genome instability syndrome, chromosomal instability instability syndrome, DNA repair disorder, DNA damage response (DDR) syndrome , neurocutaneous syndrome'' olarak gruplandırılan hastalıklardandır(1).

Prenatal: Kontrolleri yapılmamış

Natal: 26 yaşında anneden G4P3A1 miadında 3000 gr nsvd ile dogmus.

Doğumda asfiksi hikayesi yok.

Postnatal: işitme görme testlerini geçmiş.

Baş tutması: 3ay

Desteksiz oturma: 8 ay

Yürümeye başlama: 1 yaş

Konusma yok

FM

5 yaş

boy: 105cm (25-50p)

bç:51cm (25-50p)

kilo: 17 kg (25p)

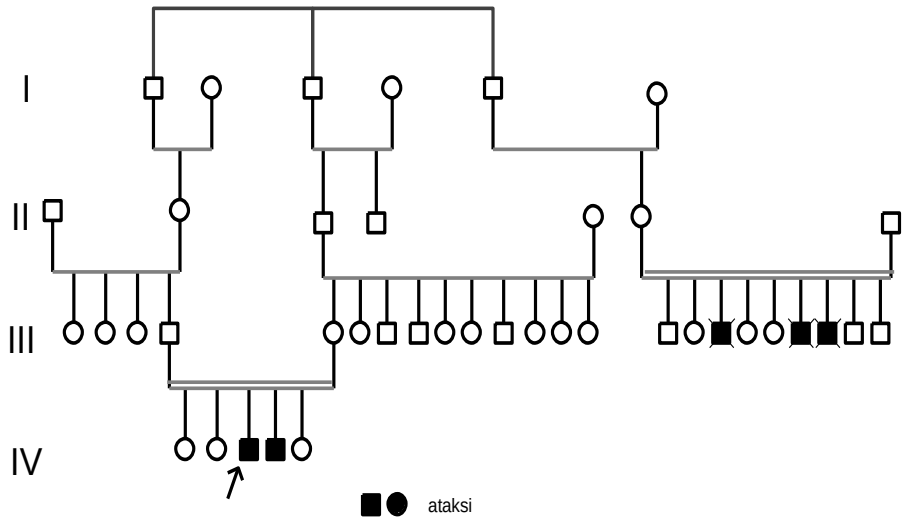
5 yaşında erkek çocuğu, denge bozukluğu nedeniyle çocuk nöroloji takipli olan hastanın nöbet öyküsü , extremitelerde spastisite gibi bulguları yoktu. Yapılan fizik muayenede gözlerde konjonktivada bilateral telenjiektazik görünüm fark edilince hasta tarafımıza yönlendirilmiştir.
Hastada denge bozukluğu 1,5 yaş gibi farkedilmiş ve anlaması iyi, mental açıdan bir problem düşünülmedi. Dış merkez kranial MR sonucu normaldi. Büyüme gelişme geriliği saptanmayan hastada sık enfeksiyon öyküsü mevcuttu. Davranış problemleri mevcut (agresyon) ve kardeşinde ve akrabalarında benzer şekilde denge bozukluğu öyküsü olan bireyler mevcuttu.

GEREÇ VE YÖNTEM:

Hastadan periferik kan örneği alınarak DNA izole edilmiş ve ATM geninin, kodlayan tüm ekzonları ve ekzon-intron birleşme bölgeleri yeni nesil dizi analizi (NGS) yöntemi ile Ilumina-Miseq cihazında dizilendi ve saptanan varyant Sanger sekanslama ile konfirme edildi. Rutin biyokimyasal testler ve gerekli radyolojik incelemeler yapıldı. Aile bireylerinde bu varyant açısından segregasyon çalışması gerçekleştirildi.

BULGULAR:

Hastanın kromozom analizi sonucu 46,XY olup anne 32, baba 34 yaşında ve kronik hastalık öyküleri yoktu. Hastada Ataksi-Telenjiektazi olduğu düşünüldü ve hastalıktan sorumlu olan ATM geni dizilendi. Hastada (c.6047A>G, p.Asp2016Gly) varyantı homozigot olarak saptandı(NM_000051.3). Bu varyant daha önce literatürde bildirilmiş(rs587781302) ve AT kliniği ile ilişkilendirilmişti. Hastanın anne ve babasından yapılan analizle de bu varyant için taşıyıcı oldukları gösterildi. Hastayla benzer bulguları olan ve il dışında olan kardeşte aynı hastalığın olabileceği ,analiz yapılması gerektiği aileye anlatıldı. Aileye genetik danışmanlık verildi, preimplantasyon genetik tanı imkanları ile ilgili bilgi verildi. Hastanın soyağacı ,saptanan varyant ve varyantın patojenitesine ait veriler aşağıda paylaşılmıştır(figür1,3,4). İndex vaka ve benzer bulguları olan kardeşin klinik bulgularını içeren veriler ise figür2'de paylaşılmıştır.



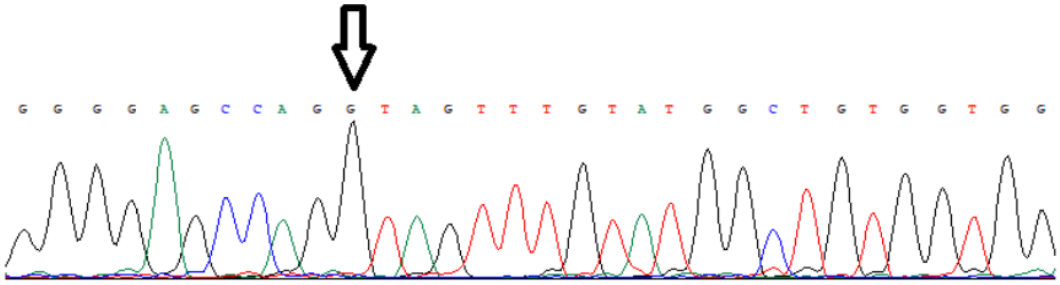
Figür 1:Hastanın ailesine ait pedigri görüntüsü

Figür2:Proband ve erkek kardeşinin klinik bulguları

Klinik Bulgular	Patient 1	Patient 2
Cinsiyet	Erkek	Erkek
Yaş	5	4
Doğum	Term	Term
Komplikasyon	-	-
Doğum Boy	N	N
Doğum Kilo	3400 gr	3050gr
Başını tutması	3.ay	2. ay
Desteksiz oturma	8.ay	6. ay
Yürümeye başlama	1yaş	1 yaş
Konuşma	yok	normal
Büyüme-gelişme geriliği	-	-
Kendine zarar verme	+	-
Agresyon	+	+
Mental Gerilik	yok	yok
Trunkal ataksi	+	+
Spastisite	-	-
Diffüz hiperreflexler	-	-
Koreatetozis	-	-
Yürüme Paterni	ataksik	ataksik
Nöbet öyküsü	-	-

Figür 3: Varyantın patojenitesine dair veriler

Gen	ATM
Transcript ID	NM_000051.3
dbSNP	rs587781302
Chromosomal Locus	11q22.3
Variant	c.6047A>G, p.Asp2016Gly
Variant Location	Ekzon 41
Mutation Type	Missense
Mutation Taster	Disease causing
Provean	Damaging
SIFT	Damaging
gnomAD browser	-
ClinVAR	Likely Pathogenic, Pathogenic
Conservation	conserved
DANN score	0.9988
ACMG Classification	Pathogenic
ACMG Pathogenity Criteria	PM1,PM2,PP2,PP3,PP5



Figür 4: Varyantın sekans analizi görüntüsü (c.6047A>G,p.Asp2016Gly homozigot)

TARTIŞMA:

ATM genindeki homozigot veya compound heterozigot mutasyonlar hastalığa sebep olmaktadır ve ATM proteini hücre bölünmesini kontrol etmeye yardımcı olan ve DNA onarımında rol alan bir proteindir(2). Hastalık çoğunlukla yaşamın ilk yılında (<5 yaş)progresif trunkal ataksi ile başlar. Entelektüel zekaları normaldir. 4-5 yaşından itibaren telenjiektazi gelişir. Küçük çocuklarda cerebellar bulgular kranial MR'da görülmeyebilir. Difüzyon MR cerebellar kortikomotor patway patolojilerinde daha erken bulgu verebilir(3 yaşından itibaren). Bu hastalığın prevalansı 1:40,000-1:100,000 canlı doğumda 1 olarak bildirilmekte ancak akrabalık fazla olan toplumlarda sıklık daha yüksek olabilir , ortalama yaşam süresi 25 yıl civarındadır(3,4).

Bu hastaların %40'ında kanser gelişimi saptanmıştır. (%80-85 lösemi-lenfoma)(5). Bu hastalar X-Ray'den korunmalıdır. X-Ray, hücresel ve kromozomal hasar yaptığı için neoplazi gelişmesine neden olmaktadır. Ölüm nedeni genellikle enfeksiyonlar veya neoplaziye sekonder olmaktadır. Bu hastalarda IgA, IgE, IgG2 düşük; IgM ve IgG artmış, CEA, AFP artmış olarak saptanmaktadır(6). Serum AFP değeri bu hastaların %95'inde 10ng/ml'in üstünde.(2 yaşından itibaren) .AFP yüksekliğiyle prognoz arasında veya MR bulguları açısından bir korelasyon ortaya konmamıştır. Küçük çocuklarda cerebellar bulgular kranial MR'da görülmeyebilir.Difüzyon MR cerebellar kortikomotor patway patolojilerinde

daha erken bulgu verebilir(3 yaşından itibaren) (7,8). ATM genindeki heterozigot mutasyon taşıyanlarda da meme CA riski artmış olarak bildirilmektedir(9).

KAYNAKLAR:

1.Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow SA, Crawford TO, Lederman HM.Orphanet J Rare Dis. 2016 Nov 25;11(1):159

2.ATM Gene Mutation Detection Techniques and Functional Analysis.

Rieunier G, D'Enghien CD, Fievet A, Bellanger D, Stoppa-Lyonnet D, Stern MH.Methods Mol Biol. 2017;1599:25-42

3.Ataxia-telangiectasia: A review of movement disorders, clinical features, and genotype correlations. Levy A, Lang AE.Mov Disord. 2018 Aug;33(8):1238-1247.

4. Ataxia-telangiectasia. Kondo N, Fukuda K.Nihon Rinsho. 2006 Sep 28;Suppl 3:114-8.

5. ATM, radiation, and the risk of second primary breast cancer. Bernstein JL; WECARE Study Collaborative Group, Concannon P.Int J Radiat Biol. 2017 Oct;93(10):1121-1127

6. Ataxia-telangiectasia: Immunodeficiency and survival. van Os NJH, Jansen AFM, van Deuren M, Haraldsson A, van Driel NTM, Etzioni A, van der Flier M, Haaxma CA, Morio T, Rawat A, Schoenaker MHD, Soresina A, Taylor AMR, van de Warrenburg BPC, Weemaes CMR, Roeleveld N, Willemsen MAAP. Clin Immunol. 2017 May;178:45-55.

7. Al-Maawali A, Blaser S, Yoon G. Diagnostic approach to childhood-onset cerebellar atrophy: a 10-year retrospective study of 300 patients. J Child Neurol. 2012;27:1121–32.

8. Sahama I, Sinclair K, Fiori S, Pannek K, Lavin M, Rose S. Altered corticomotor-cerebellar integrity in young ataxia telangiectasia patients. Mov Disord. 2014;29:1289–98

9. Ataxia-telangiectasia gene (ATM) mutation heterozygosity in breast cancer: a narrative review. Jerzak KJ, Mancuso T, Eisen A.Curr Oncol. 2018 Apr;25(2):e176-e180

Presentation ID / Sunum No= 385

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Pandemi ve İnme: 1 Yıl Ara ile 3 Aylık Dönemin Karşılaştırılması

Gülgün UNCU
Eskişehir Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Eskişehir-Türkiye

Özet: Giriş: Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) pandemisi tüm dünyayı çok kısa sürede etkisi altına almıştır ve halen büyük bir tehdit olarak varlığını sürdürmektedir. Ciddi bir morbidite ve mortalite nedeni olan inmenin bu pandemi döneminde görülme sıklığı, COVID-19 enfeksiyonuyla birlikteliği ve enfekte kişilerdeki seyrine ilişkin bilgiler giderek artmaktadır. Bizde Eskişehir Şehir Hastanesinde 2020 Nisan, Mayıs, Haziran aylarında İnme kliniği ile takip edilen hastaların klinik etyolojik ve prognostik özelliklerini 2019 yılının aynı aylarındaki hastaların özellikleri ile karşılaştırarak pandeminin nörolojik acillerin en önemlisi olan inmeye etkisini araştırmayı ve literatüre katkı sağlamayı amaçladık . Yöntem: 2019 ve 2020 yıllarında Nisan Mayıs Haziran aylarında akut inme kliniği ile Eskişehir Şehir Hastanesine başvuru sonrasında yatırılarak tedavi gören hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaş , cinsiyet özellikleri, komorbid hastalık özgeçmişi araştırıldı . İnme sınıflandırmasında TOAST evrelemesi, prognoz değerlendirmede modifiye rankin skalası kullanıldı. Bulgular: 2019 Nisan , Mayıs ve Haziran aylarında toplam 118 hasta inme tanısı ile yatırılarak tedavi görmüş . Buna karşın 2020 de aynı aylarda toplam 76 hasta inme tanısı ile hospitalize edilmiştir. 2020 de yatan hastaların 38 tanesi erkek 38 kadın , 2019 da ise 54 kadın, 64 erkekti. Hastaların yaş ortalaması 2019 da 68.4, 2020 de ise 67.3 bulunmuştur. Sonuç: İnme açısından bakıldığında hem pandeminin toplumsal etkileri hem de COVID-19 enfeksiyonu sürecinin kendisi pek çok bilinmezi beraberinde getirmektedir. Bu dönemde genel popülasyonda özellikle acil servislere yapılan başvurularda inme sıklığının azaldığına dair gözlemler bildirilmiştir. İnmelerde görülen bu azalma sosyodemografik nedenlerle tam olarak açıklanamamaktadır. Pandemi hızını kontrol altına almak için serbest dolaşımın kısıtlanması, çok acil durumlar dışında acil servislere başvurulmamasının teşvik edilmesi gibi önlemler ve enfekte olma endişesi ile acil servislere başvurmama eğilimi, kaydedilen inme sayısındaki azalmayı kısmen açıklayabilir. Bizim bulgularımız da bunu desteklemektedir.

Anahtar kelime:pandemi, inme, covıd

Giriş: Akut iskemik inme; ani başlangıçlı, sıklıkla fokal nörolojik defisite yol açan, travmatik olmayan nedenlerle ortaya çıkan beyin damar hastalığına bağlı olarak gelişen, 24 saatten uzun süren ya da 24 saat içinde ölümle sonuçlanabilen klinik tablodur. İnme; vasküler bozukluklardan köken alan ani nörolojik defisit anlamına gelir. Serebrovasküler hastalık tüm dünyada ölümlerin, hastaneye yatışların ve sakatlıkların en önde gelen sebebidir. Sıklıkla yaşamın orta ve ileri yaşlarında görüldüğü için özellikle yaşlı popülasyonda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir Ayrıca yaşlı popülasyon da kronik bakım gereksinimine yol açan en büyük sağlık problemlerinden biridir . İnme için önemli risk faktörleri; hipertansiyon, diabet, sigara içimi ve hiperlipidemi gibi aterojenik faktörlerdir. TOAST sistemi akut iskemik inmede heparinoid tedavisini test eden bir çalışmada kullanılmak üzere 1990'lı yılların başlarında geliştirilmiştir . Sistem temelde klinik özelliklere dayanır fakat bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans, transtorasik ekokardiyografi, ekstrakraniyal karotid ultrason ve eğer varsa serebral anjiyografi bulgularını da kullanır. TOAST sistemi beş ana alt tipten oluşur:

1) Büyük Arter Aterosklerozu

2) Kardiyak Embolizm

3) Küçük Damar Tıkanıklığı

4) Saptanmış başka bir sebepten kaynaklanan inme

5) Sebebi saptanamamış inme

Modifiye rankin skalası İnme veya başka bir nörolojik işgörmezlik gelişen hastalarda işgörmezlik ve bağımlık derecesinin ölçümü amacıyla kullanılan 0-6 puan arasında değerlendirme yapılan bir testtir. 0) Semptom yok 1) Semptom varlığına rağmen, anlamlı işgörmezlik yok (Günlük yaşamın tüm olağan işlerini yapabiliyor) 2) Ilımlı işgörmezlik (Eskiden yaptığı bazı aktiviteleri yapamıyor fakat kendi işlerini yardımsız yürütebiliyor) 3) Orta derecede işgörmezlik (Bazı yardımlara ihtiyaç duysa da yardımsız yürüyebiliyor) 4) Orta - şiddetli işgörmezlik (Yardımsız yürüyemiyor, kendi bedensel gereksinimlerini yardımsız yapamıyor) 5) Şiddetli işgörmezlik (Yatağa bağımlı, inkontinansı var, sürekli bakıma gereksiniyor) 6) Ölüm

Koronavirüs-19 hastalığı (COVID-19) ilk olarak Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde tanımlanmıştır[1] Hastalık etkeni bir RNA virüsüdür ve SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir. Asemptomatik kişilerin ve hastaların solunumsal çıkartılarıyla, damlacık yoluyla veya direkt olarak temas, en önemli bulaş yoludur. İnsandan insana hızla bulaşabilmesi hastalığın kontrolünün önündeki en önemli zorluktur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre onaylanmış olgu sayısı 4,3 milyonu, ölüm sayısı 300 bini geçmiştir. Yayılımını önlemek adına dünya genelinde çok ciddi önlemler alınmasına rağmen, sağlık sistemlerini ve insan yaşamını tehdit etmeye devam etmektedir.

Bizde Eskişehir Şehir Hastanesinde 2020 Nisan, Mayıs, Haziran aylarında İnme kliniği ile takip edilen hastaların klinik etyolojik ve prognostik özelliklerini 2019 yılının aynı aylarındaki inme hastaların özellikleri ile karşılaştırarak pandeminin nörolojik acillerin en önemlisi olan inmeye etkisini araştırmayı ve literatüre katkı sağlamayı amaçladık .

Materyal Yöntem: 2019 ve 2020 yıllarında Nisan Mayıs Haziran aylarında akut inme kliniği ile Eskişehir Şehir Hastanesine başvuru sonrasında yatırılarak tedavi gören hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaş , cinsiyet özellikleri, komorbid hastalık (hipertansiyon, diabet, koroner arter hastalığı) özgeçmişi araştırıldı. İnme sınıflandırmasında TOAST evrelemesi, prognoz değerlendirmede modifiye rankin skalası kullanıldı.

İstatistik Çalışmanın verileri bilgisayar ortamında SPSS 22.0 paket programına aktarılmış olup very kontrolü ve analizler bu programda yapılmıştır İlişki ölçümünde SPSS programındaki korelasyon analizi kullanılmıştır. İstatistiksel değerlendirmede Ki-kare testi, Fisher'in kesin testi ve iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi kullanılmıştır. $p<0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı değer olarak kaydedilmiştir

Bulgular: 2019 Nisan , Mayıs ve Haziran aylarında toplam 118 hasta inme tanısı ile yatırılarak tedavi görmüş . Buna karşın 2020 de aynı aylarda toplam 76 hasta inme tanısı ile hospitalize edilmiştir. 2020 de yatan hastaların 38 tanesi erkek 38 kadın , 2019 da ise 54 kadın, 64 erkekti. Hastaların yaş ortalaması 2019 da 68.4, 2020 de ise 67.34 bulunmuştur. 2019 kadın inme hastaları yaş ortalaması 70 , 2020 de benzer şekilde 69,13 saptanmıştır. 2019 erkek yaş ortalaması 67.04 2020 de ise 65.55 saptanmıştır. 2019 da hastaneye yatırılarak tedavi edilen inme hastalarının 72 sinde hipertansiyon, 56 sında diabet, 52 sinde koroner arter hastalığı saptanırken; 2020 de komorbid hastalık ile hastane yatan inme hastalarının sayısında azalma izlendi. Hastaların TOAST evrelemesi bakıldığında 2019 ve 2020 arasında belirgin farkın büyük arter aterosklerozuna bağlı inme sayısının azalmasına karşın küçük damar tıkanıklığı ve kardioembolik inme sayısında artış olduğu izlenmiştir.

Tartışma ve Sonuç: Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) pandemisi tüm dünyayı çok kısa sürede etkisi altına almıştır ve halen büyük bir tehdit olarak varlığını sürdürmektedir. Ciddi bir morbidite ve mortalite nedeni olan inmenin bu pandemi döneminde görülme sıklığı, COVID-19 enfeksiyonuyla birlikteliği ve enfekte kişilerdeki seyrine ilişkin bilgiler giderek artmaktadır. İnme açısından bakıldığında hem pandeminin toplumsal etkileri hem de COVID-19 enfeksiyonu sürecinin kendisi pek çok bilinmezi beraberinde getirmektedir. Kısa bir izlem sürecinde bu alanda bildirilen gözlemler, COVID-19 enfeksiyonunun diğer bilinen viral pnömoni tablolarından farklı bir klinik etki gösterdiğini

düşündürmektedir. Pandemi döneminde inme sıklığı, tüm toplumda ve COVID-19 tanılı olgularda olmak üzere iki farklı açıdan değerlendirilebilir. Şimdiye dek bildirilen farklı serilerde kesin tanılı ve yatırılarak izlem gerektiren COVID-19 olgularında inme sıklığı %2,8-5,4 arasında değişmektedir. Pandemi dönemi inme sayılarının genel popülasyondaki durmuna ilişkin veriler henüz net değildir. Genel popülasyonda, özellikle acil servislere yapılan başvurularda inme sıklığının azaldığına dair gözlemler bildirilmiştir. Literatürde bildirilen olguların çoğu iskemik inme tanılıdır. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak hastane yatışlarının anlamlı çoğunluğu iskemik inme olarak tespit edilmiştir. COVID-19 pandemisinin en yoğun yaşandığı İtalya'da son beş yılın verilerine bakıldığında ayda ortalama 51 yeni iskemik inme olgusunun izlendiği bir merkezde, 21 Şubat ve 25 Mart 2020 tarihleri arasında şaşırtıcı bir şekilde sadece altı iskemik inme olgusunun başvurduğu gözlenmiştir. Pandemi öncesi dönemde başvuran inmelerin %21'ini büyük damar tıkanmasına bağlı iskemik inmeler oluşturmaktayken pandemi döneminde sadece bir kardiyoembolik iskemik inme kaydedilmiştir. Ağır inmelerde görülen bu azalma sosyodemografik nedenlerle tam olarak açıklanamamaktadır. Pandemi hızını kontrol altına almak için serbest dolaşımın kısıtlanması, çok acil durumlar dışında acil servislere başvurulmamasının teşvik edilmesi gibi önlemler ve enfekte olma endişesi ile acil servislere başvurmama eğilimi, kaydedilen inme sayısındaki azalmayı kısmen açıklayabilir. Bizim çalışmamızda da benzer olarak komorbidite eşlik eden inme sayısında azalma izlenmiştir. Bulduğumuz bu benzer sonucu komorbid hastalığı olanların pandemin ilk anlarından itibaren tedavi ve takiplerine daha belirgin dikkat etmeleri ile ilişkilendirmekteyiz. Sonuç olarak inme açısından bakıldığında hem pandeminin toplumsal etkileri hem de COVID-19 enfeksiyonu sürecinin kendisi pek çok bilinmezi beraberinde getirmektedir. Kısa bir izlem sürecinde bu alanda bildirilen gözlemler, COVID-19 enfeksiyonunun diğer bilinen viral pnömoni tablolarından farklı bir klinik etki gösterdiğini düşündürmektedir. Bu dönemde multidisipliner yaklaşım ile olguların özenli takibi ve kayıt altına alınması bilgi birikimini arttırarak uygun klinik yaklaşımların belirlenmesine olanak sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. J Med Virol 2020;92(4):401-2.
2. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. bioRxiv 2020:2020.02.07.937862.
3. Zhao S, Lin Q, Ran J, Musa SS, Yang G, Wang W, et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. Int J Infect Dis 2020 Mar;92:214-7.
4. World Health Organization (WHO). [cited 2020 16 May]; Available from: http://www.who.int
5. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trialof ORG 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke 1993;24:35-41
6. Adams RD (1954) Mechanism of apoplexy as determined by clinical and pathologic correlation. J Neuropathol Exp Neuro 113:1-13
7. Mena H, Cadavid D, Rushing EJ. Human cerebral infarct: a proposed histopathologic classification based on 137 cases. Acta Neuropathol(Berl) 2004;108(6): 524-530
8. Kumral K, Kumral E: Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları, 9-11, 1993
9. http://www.strokecenter.org/wp-content/uploads/2011 /08/modified_rankin.pdf, 3.1.2014
10. Morelli N, Rota E, Terracciano C, Immovilli P, Spallazzi M, Colombi D, Zaino D, Michieletti E, Guidetti D. The Baffling Case of Ischemic Stroke Disappearance from the Casualty Department in the COVID-19 Era. Eur Nerol 2020.
11. Mao L, Wang M, Hu Yu, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D,Miao X, Li Y, Hu B. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol 2020;e201127.
12. Sharifi-Razavi A, Karimi N, Rouhani N. COVID 19 and Intra cerebral hemorrhage: Causative or Coincidental. New Microbes New Infect 2020;35:100669

Presentation ID / Sunum No= 401

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Dermatolojik Hastalığı Olan Hastalarda Oral Mukozal Bulguların Yayılımı

The Prevalence of The Oral Mucosal Findings in Patients With Dermatologic Diseases

Handan Bilen[1]*, Teoman Erdem[2]
[1]*Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, 25240, Erzurum, Türkiye*
[2]*Sakarya Üniversitesi, Adatıp Hastanesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye*
Corresponding Author
**Handan Bilen, MD Assist. Prof.*
Phone: +90 442 344 69 71, Fax: +90 442 344 65 28, E-mail: handanbilen@atauni.edu.tr

ÖZ

Giriş: Oral mukoza ektoderm kaynaklı olup, deri ile birçok benzerliği yanı sıra belirgin farklılıkları da vardır. Çoğu dermatolojik hastalık aynı zamanda oral mukozayı da tutmaktadır (pemfigus vulgaris, liken planus gibi). Oral mukozal lezyonlar, mukokutanöz hastalıkların başlangıç bulgusu, en dikkat çekici klinik özelliği veya tek belirtisi olabilir. Bu yüzden oral mukoza muayenesi dermatolojik muayenenin önemli bir parçasıdır.

Amaç: Bu çalışma, 3-89 yaş aralığındaki dermatolojik hasta populasyonunun oral mukozal bulgularını tespit etmek, bu bulguların sıklığını normal sağlıklı populasyondaki bireylerin oral mukozal bulguları ile karşılaştırmak ve dermatozlarla ilişkisini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

Yöntem: Çalışma grubu olarak 3000 dermatolojik hasta ile 3000 sağlıklı birey seçilmiştir. Çalışmaya alınan tüm bireylerden detaylı medikal hikaye alınmış ve tam bir dermatolojik muayene yapılmıştır. İntraoral muayenesi yapıldıktan sonra mukoza tutulumunun varlığına, lezyonun tipine ve yerleşim yerine bakılarak dermatolojik muayene sonuçları kaydedilmiştir.

Bulgular: Hasta grupta normal oral mukoza haricinde en sık gördüğümüz oral mukoza bulguları sırası ile; skrotal dil (% 22.20), coğrafik+skrotal dil (% 4.30), coğrafik dil (% 3.47) olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda ise bu sıralama skrotal dil (% 11.87), coğrafik+skrotal dil (% 5.87), kıllı dil (% 3.60) şeklinde olmuştur.

Skrotal dil, hem hasta hem de kontrol grubunda en sık rastlanan oral mukoza bulgusu olarak tespit edilmiştir. Hasta grup içerisinde Skrotal dil ile psöriazis, kserozis kutis, seboreik dermatit, egzemalar ve deri enfeksiyon hastalıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki ($p<0.01$) bulunmuştur. Aynı zamanda coğrafik dil ile atopi, psöriazis ve kserozis kutis arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki ($p<0.01$) bulunmuştur.

Sonuç: Dermatoloji polikliniğine başvuran hastaların mutlaka oral mukoza muayenelerinin eksiksiz yapılması, bazı oral mukozal bulgular ile spesifik dermatolojik hastalıkların bağlantılı olabileceği, mukokutanöz hastalıkların bazılarının yalnızca oral mukozayı tutabileceği veya ilk tutulum yeri olabileceği dikkate alınmalıdır. Belirlenen bulguların tanı koymada önemli ipucu oluşturabileceği sonucuna varılmıştır.

Anatar Kelimeler: Oral Mucosal Bulgular, Sublingual Varis, Coated Dil, Coğrafik Dil, Scrotal Dil, Coğrafik+Scrotal Dil, Fordyce Lekeleri, Kıllı Dil

THE PREVALENCE of ORAL MUCOSAL FINDINGS in PATIENTS with DERMATOLOGIC DISEASES

ABSTRACT

Background: Oral mucosa is derived from ectoderm and has many similarities with the skin. Nonetheless, there are significant differences. Most of the dermatological diseases involve not only the skin but also oral mucosa. Oral mucosal lesions may be the initial feature, the more prominent clinical feature, or the only symptom of mucocutaneous diseases. Therefore, the oral mucosal examination is an important part of the dermatologic examination.

Objective: This study was carried out for determining the oral mucosal findings in the population of patients with dermatologic diseases aged between 3 and 79, and for comparing the prevalence of these findings with those of the individuals of a normally healthy population as well as for investigating its relation with dermatoses.

Method: The study group constituted 3.000 healthy individuals and 3.000 patients with dermatologic diseases. All of the individuals included in the study carried out a thorough dermatological examination and a detailed clinical history has been recorded. The results of the dermatological examination have been recorded by taking into account the presence of mucosal involvement lesion type and its localization.

Results: The results indicated that the most frequently observed oral mucosal findings, apart from the normal oral mucosa, in the patient group were scrotal tongue (22.20%) geographic+scrotal tongue (4.30%), and geographic tongue (3.47%). In the control group, these proportions were as thus; scrotal tongue (11.87%), geographic+scrotal tongue (5.87%) hairy tongue (3.60%).

The scrotal tongue was the most frequently observed oral mucosal finding both in the patient and in the control group. In the patient group, there was a statistically significant correlation between scrotal tongue and psoriasis, xerosis cutis, seborrheic dermatitis eczemas, and dermatologic infections ($p<0.01$). Similarly, there was a statistically significant correlation between geographic tongue and atopy, psoriasis, xerosis cutis ($p<0.01$).

Conclusion: It has been concluded that patients referring to dermatology clinics should certainly undergo a complete oral mucosa examination, some oral mucosal findings are associated with specific dermatologic diseases, and some mucocutaneous diseases can only have an oral mucosa involvement or can be the first location of involvement. These findings can be beneficial clues for a much more adequate diagnosis.

Keywords: Oral Mucosal Findings, Sublingual Varicose, Coated Tongue, Geographic Tongue, Scrotal Tongue, Geographic+Scrotal Tongue, Fordyce Spots, Hairy Tongue

INTRODUCTION

In epidemiologic studies on the prevalence of oral lesions, different ratios were found in populations. The incidence of the oral mucosal disease has been reported as 25-50%. There is a need for some data on oral mucosal lesions of specific populations to establish an accurate oral health policy. In the literature, the frequency of oral mucosal or tongue lesions has been examined in a certain population or age group (1).

In addition to the specific diseases of the oral mucosa, some systemic diseases may also affect oral mucosa. Many well-known dermatological diseases also hold oral mucosa. Therefore, it is important to determine which criteria should be taken clinically to reach a diagnosis between similar features (2).

The tongue is the most affected organ from diseases that occur in the oral cavity. During clinical diagnosis, tongue examination is systemically important and gives clues about serious conditions. The tongue is usually an indication of various diseases affecting oral mucosa (3).

In recent years, epidemiological studies have shown that tongue lesions have a significant proportion within oral mucosal lesions and their prevalence rates have changed to different parts of the world (4, 5, 6).

In this study, oral mucosal findings of patients and their relation with dermatoses have been examined. The relationship between specific oral lesions, the incidence of oral mucosal findings, their relations with age and sex were investigated in 3.000 healthy individuals (control group) and 3.000 dermatology outpatients

MATERIAL AND METHODS

This study was carried out on 3.000 patients (between 3 and 79 years old, male and female) who applied to the Ataturk University Medical Faculty Dermatology outpatient clinic in 2007.

The three thousand voluntary healthy individuals (the control group; students of the Medicine Faculty and their family members) who did not have the dermatologic disease and whose age and gender characteristics were similar to the study group have been selected.

Oral mucosal lesions were diagnosed considering the typical clinical appearance and character of the lesions occurring in the patients. A diagram made by Bessa et al. (7) was used to determine the location of oral mucosal lesions (Fig. 1).

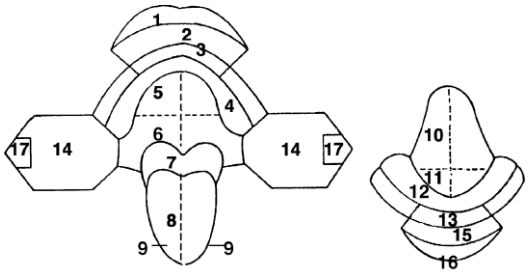


Figure 1. Clinical Examination of Oral Mucosa. 1: upper lip (vermillion); 2: upper labial mucosa; 3: upper alveolar mucosa; 4: upper gingival/alveolar bulge; 5: hard palate; 6: soft palate; 7: oropharynx; 8: dorsum of the tongue; 9: lateral borders of the tongue; 10: ventral tongue; 11: the floor of the mouth; 12: lower gingival/alveolar ridge; 13: lower alveolar mucosa; 14: right and left buccal mucosa; 15: lower labial mucosa; 16: lower lip (vermillion); 17: lip commissures

Oral mucosal lesions seen in patients were classified as sublingual varicose coated tongue, geographic tongue, geographic+scrotal tongue, scrotal tongue, Fordyce spots, hairy tongue and normal oral mucosa and other oral mucosa findings (erosion and bullae, candidiasis, oral aphthae, oral lichen planus, etc. or the others). The oral mucosal findings of the patients were collected under 16 headings in Table 1. Since the analysis of dental findings was not taken into account, gingival mucosa was not included in this study.

The data obtained from the research results were subjected to the Crosstabs: Pearson Chi-Square (difference between the ratios) analysis using the SPSS 16.0 for Windows statistical package program.

Table 1. Disease groups and subgroups of patients referred to the dermatology clinic.

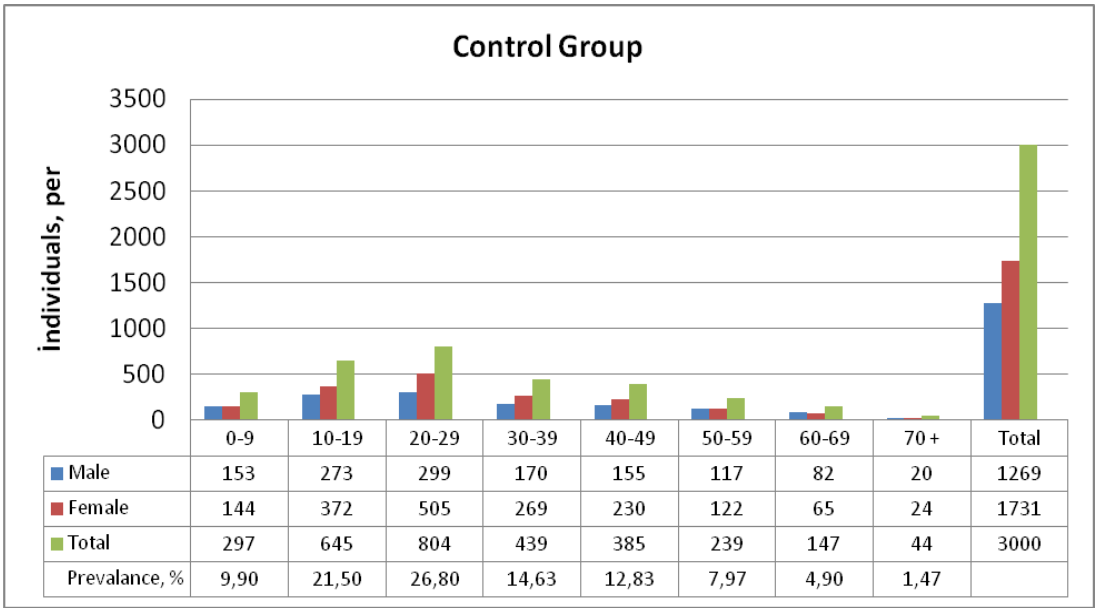
Disease Groups	**Disease Subgroups**
Acneiform Eruption	Acne vulgaris / Acne rosacea
Atopy	Atopic dermatitis / Asthma / Allergic rhinitis
Behçet's Syndrome	
Bullous diseases	Pemphigus vulgaris / Bullous pemphigoid Dermatitis herpetiformis / Erythema multiforme
Skin Infection Diseases	Fungal Diseases / Bacterial, viral and parasitic skin diseases
Diseases of lips and oral cavity	Oral mucosal aphthae / Lymphangioma / Candida / Cheilitis / Focal epithelial hyperplasia / Geographical tongue / Glossitis / Mucocel
Egzemas	Irritant contact dermatitis / Allergic contact dermatitis / Dyshidrotic eczema / Nummular eczema
Xerosis cutis	
Lichen Planus and Lichenoid Diseases	Lichen planus / Lichen spinulosus / Nail lichen planus / Lichen planopilaris / Lichenoid eruption
Pityriasis capitis	Pityriasis capitis simplex
	Pityriasis amiantacea
Pruritus, Prurigo and Psychiatric	Pruritus / Prurigo / Neurodermatitis
Psoriasis and Similar Dermatoses	Erythroderma / Psoriasis vulgaris / Psoriatic erythroderma / Pustular psoriasis / Nail psoriasis / Guttate psoriasis / İmpetigo herpetiformis / Pityriasis rubra pilaris
Seborrheic Dermatitis	
Urticaria + Angioedema	Angioedema / Acute urticaria / Aquagenic urticaria / Cold urticaria / Chronic urticaria / Contact urticaria Papular urticaria / Pressure urticaria
Other Skin Diseases	

RESULTS

Some Descriptive Properties of the Control (Healthy) and Patient Group

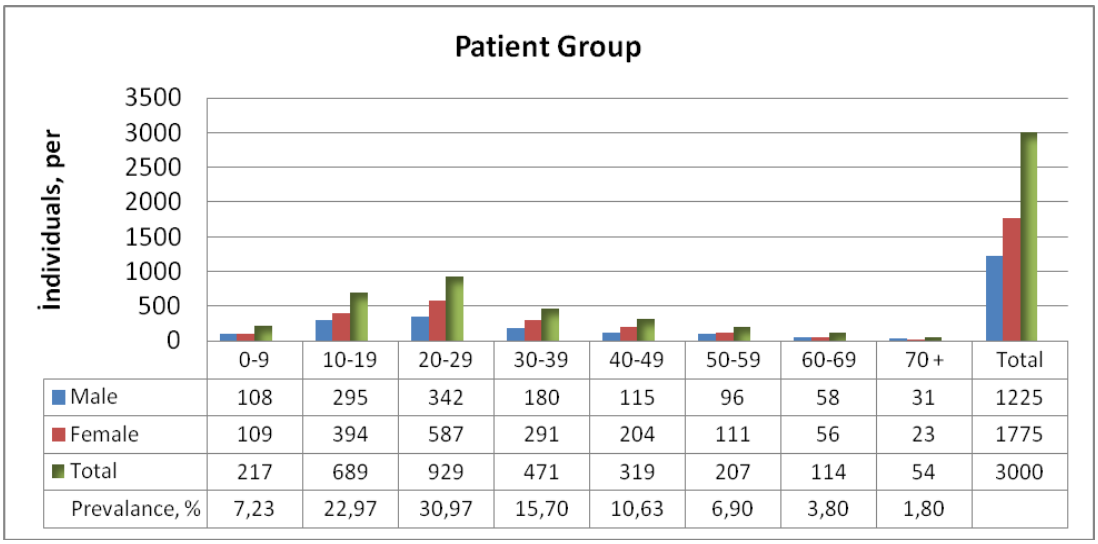
The ages between 3 and 89 in the control (healthy) and the patient group were divided into 10 groups and 8 groups were obtained. Group I: Between 0-9 years old, Group II: Between 10-19 years old, Group III: Between 20-29 years old, Group IV: Between 30-39 years old, Group V: Between 40-49 years old, Group VI: Between 50-59 years old, Group VII: Between 60-69 years old, Group VIII: Between 70+ years old and over. The numbers of the males and females of each age group and their % amounts are given in Figures 2 and 3.

There were 1.731 males (57.70%) and 1.269 females (42.30%) in the control (healthy) group (Table 1). The mean age of the males in this group was 30.85±18.07, the mean age of females was 30.18±15.90 and the mean age of the total group was 30.46±16.85. There were 1.225 men (40.80%) and 1.775 women (59.20%) in the patient group. The mean age of the males in this group was 29.58±16.90, the mean age of females was 29.45±14.84 and the mean age of the total group was 29.51±15.70.



	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70+	Total
Male	153	273	299	170	155	117	82	20	1269
Female	144	372	505	269	230	122	65	24	1731
Total	297	645	804	439	385	239	147	44	3000
Prevalance, %	9,90	21,50	26,80	14,63	12,83	7,97	4,90	1,47	

Figure 2. Age and Sex Distribution of the Control Group.



	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70+	Total
Male	108	295	342	180	115	96	58	31	1225
Female	109	394	587	291	204	111	56	23	1775
Total	217	689	929	471	319	207	114	54	3000
Prevalance, %	7,23	22,97	30,97	15,70	10,63	6,90	3,80	1,80	

Figure 3. Age and Sex Distribution of the Patient Group.

Prevalence of the Oral Mucosal Findings in the Control Group

The number and percentage distribution of oral mucosal findings by age group and sex, and Chi-square test values of the distribution of oral mucosal findings according to age group and sex in the healthy individuals (Control) groups were given in Table 2.

The presence of oral lesions by gender and age groups in the control group was evaluated (Table 2). In total, 3.000 of who had more than eight different types of lesions were detected. All these lesions were classified under 8 headings as shown in Table 1.

In the distribution by gender, it was determined that 42.30% (n=1.269) of females and 57.70% of males (n=1.731) had oral mucosal findings.

There was a significant difference in the incidence of sublingual varicose (SUB) (X^2: 16.015, $p<0.05$), Hairy tongue (HT) (X^2: 23.80, $p<0.01$), and Normal oral mucosa (NOM) (X^2: 23.80, $p<0.01$) between age groups in the control group.

There were no statistically significant relationships between Coated tongue (CT), Geographic tongue (GT), Geographic and Scrotal tongue (GST), Scrotal tongue (ST), Fordyce stains (FS), Hairy tongue (HT), and Normal oral mucosa (NOM) with gender in the control group.

The more common SUB has been observed in over-40-year-old individuals and the highest distribution has been observed in 60-year-olds (20 individuals, 0.67%). CT, ST, and FS in 20-50-year-old individuals and the highest distribution in 20-year-olds (17 individuals, 0.57%, 65 individuals, 2.17% and 17 individuals, 0.57%, respectively), GT and GST in 0-30-year-old individuals and the highest distribution in 10-year-olds (30 individuals, 1.00% and 46 individuals, 1.53%, respectively) and HT and NOM 20-40-year-old individuals and the highest distribution in 30-year-olds (33 individuals, 1.100% and 282 individuals, 9.40%, respectively).

Table 2. The prevalence and the Chi-square test values for oral mucosal findings in the control (healthy) groups considering age and sex.

		Age groups								**Total**	***Prv,**
		0-9	**10-19**	**20-29**	**30-39**	**40-49**	**50-59**	**60-69**	**70+**		
Sublingual Varicose (SUB)	**Male**	1	0	0	0	4	6	8	3	**22**	0.73
	Female	0	1	0	0	5	2	4	2	**14**	0.47
	Total	**1**	**1**	**0**	**0**	**9**	**8**	**12**	**5**	**36**	1.20
	Prv, %	0.03	0.03	0.00	0.00	0.30	0.27	0.40	0.17		
	Chi-	**Age Groups *X^2 : 157.15, p : 0.001**					**Gender Groups *X^2 : 6.201, p:**				
Coated Tongue (COA)	**Male**	0	3	3	1	4	2	2	2	**17**	0.57
	Female	0	5	1	4	4	1	0	0	**15**	0.50
	Total	**0**	**8**	**4**	**5**	**8**	**3**	**2**	**2**	**32**	1.07
	Prv, %	0.00	0.27	0.13	0.17	0.27	0.10	0.07	0.07		
	Chi-	**Age Groups *X^2 : 16.60, p : 0.021**					**Gender Groups *X^2 : 2.02, p: 0.155**				
Geographic Tongue (GT)	**Male**	13	5	15	4	1	3	1	1	**43**	1.43
	Female	13	14	20	4	4	3	1	2	**61**	2.03
	Total	**26**	**19**	**35**	**8**	**5**	**6**	**2**	**3**	**104**	3.47
	Prv, %	0.87	0.63	1.17	0.27	0.17	0.20	0.07	0.10		
	Chi-	**Age Groups *X^2 : 58.4, p : 0.001**					**Gender Groups *X^2 : 0.01, p: 0.914**				
Geographic + Scrotal Tongue (GST)	**Male**	3	7	16	7	4	1	2	1	**41**	1.37
	Female	2	18	33	17	11	4	3	0	**88**	2.93
	Total	**5**	**25**	**49**	**24**	**15**	**5**	**5**	**1**	**129**	4.30
	Prv, %	0.17	0.83	1.63	0.80	0.50	0.17	0.17	0.03		
	Chi-	**Age Groups *X^2 : 8.42, p : 0.301**					**Gender Groups *X^2 : 4.57, p: 0.033**				
Scrotal Tongue	**Male**	8	54	64	52	40	32	33	13	**296**	9.87
	Female	6	53	93	73	63	53	21	8	**370**	12.33

(ST)	**Total**	**14**	**107**	**157**	**125**	**103**	**85**	**54**	**21**	**666**	22.20
	Prv, %	0.47	3.57	5.23	4.17	3.43	2.83	1.80	0.70		
	Chi-	**Age Groups *X^2 : 181.11, p : 0.001**					**Gender Groups *X^2 : 4.62, p: 0.032**				
Fordyce Spots (FS)	**Male**	0	0	1	2	0	0	0	0	**3**	0.10
	Female	0	0	1	0	1	0	0	0	**2**	0.07
	Total	**0**	**0**	**2**	**2**	**1**	**0**	**0**	**0**	**5**	0.17
	Prv, %	0.00	0.00	0.07	0.07	0.03	0.00	0.00	0.00		
	Chi-	**Age Groups *X^2 : 4.57, p : 0.711**					**Gender Groups *X^2 : 0.76, p: 0.383**				
Hairy Tongue (HT)	**Male**	0	0	1	1	3	1	0	0	**6**	0.20
	Female	0	0	1	0	0	0	0	0	**1**	0.03
	Total	**0**	**0**	**2**	**1**	**3**	**1**	**0**	**0**	**7**	0.23
	Prv, %	0.00	0.00	0.07	0.03	0.10	0.03	0.00	0.00		
	Chi-	**Age Groups *X^2 : 9.94, p : 0.191**					**Gender Groups *X^2 : 5.58, p: 0.016**				
Normal Oral Mucosa (NOM)	**Male**	76	217	228	103	54	49	17	11	**755**	25.17
	Female	81	292	421	179	110	45	26	11	**1165**	38.83
	Total	**157**	**509**	**649**	**282**	**164**	**94**	**43**	**22**	**1920**	64.00
	Prv, %	5.23	16.97	21.63	9.40	5.47	3.13	1.43	0.73		
	Chi-	**Age Groups *X^2 : 152.9, p : 0.001**					**Gender Groups *X^2 : 5.04, p: 0.025**				

*Prv : Prevalence

Prevalence of the Oral Mucosal Findings in the Patient Group

The number and percentage distribution of oral mucosal findings and disease groups by age group and sex, and Chi-square test values of the distribution of oral mucosal findings according to age group and sex in the patient individuals were given in Table 3.

The prevalence of oral lesions by gender and age groups in the control group were evaluated in Table 3. In total, 3.000 of who had more than 13 different types of lesions were detected. All these lesions were classified under 8 headings as shown in Table I.

In the distribution by gender, it was determined that 59.20% (n=1.775) of females and 40.80% of males (n=1.225) had oral mucosal findings.

There was a significant difference in the prevalence of sublingual varicose (SUB) (X^2: 157.15, $p<0.01$), Coated tongue (HT) (X^2: 16.60, $p <0.05$), Geographic tongue (GT) (X^2: 58.40, $p<0.01$), Geographic and Scrotal tongue (GST) (X^2: 4.57, $p<0.05$), Scrotal tongue (ST) (X^2: 181.11, $p<0.01$), Hairy tongue (X^2: 5.85, $p<0.05$) and Normal Oral Mucosa (NOM) (X^2: 152.90, $p<0.01$) between age groups in the patient group. There were no statistically significant relationships between Geographic and Scrotal tongue (GST), Fordyce spots (FS), and Hair Hairy tongue (HT) with age groups in the patient group.

There was a significant difference in the prevalence of sublingual varicose (SUB) (X^2: 6.201, $p<0.05$), Scrotal tongue (ST) (X^2: 4.62, $p<0.05$), and Normal Oral Mucosa (NOM) (X^2: 5.036, $p<0.05$) between gender groups in the patient group. There were no statistically significant relationships between Coated tongue (CT), and Geographic tongue (GT), and Fordyce spots (FS) with gender in the patient group.

The more common SV has been observed in over 50-year-old individuals and the highest distribution in 60-year-old (12 individuals, 0.40%), CT and HT in 40-50-year-old individuals and the highest distribution in 40-year-old (8 individuals, 0.27% and 3 individuals, 0.10%, respectively), GT in 10-30-year-old individuals and the highest distribution in 20-year-old (35 individuals, 1.17%), GST and NOM in 10-30-year-old individuals and the highest distribution in 20-year-old (649 individuals, 21.63% and 49 individuals, 1.63%, respectively) and ST and FS 20-40-year-old individuals and the highest distribution in 20-year-old (153 individuals, 5.23% and 2 individuals, 0.07%, respectively).

Table 3. The prevalence and the Chi-square test values for oral mucosal findings in patients considering age and sex.

		Age groups								Total	Prv, %
		0-9	**10-19**	**20-29**	**30-39**	**40-49**	**50-59**	**60-69**	**70+**		
Sublingual Varicose (SUB)	**Male**	1	0	0	0	4	6	8	3	**22**	0.73
	Female	0	1	0	0	5	2	4	2	**14**	0.47
	Total	**1**	**1**	**0**	**0**	**9**	**8**	**12**	**5**	**36**	1.20
	Prv, %	0.03	0.03	0.00	0.00	0.30	0.27	0.40	0.17		
	Chi-Square	**Age Groups *X^2 : 157.15, p : 0.001**					**Gender Groups *X^2 : 6.201, p: 0.013**				
Coated Tongue (COA)	**Male**	0	3	3	1	4	2	2	2	**17**	0.57
	Female	1	5	1	4	4	1	0	0	**15**	0.50
	Total	**1**	**8**	**4**	**5**	**8**	**3**	**2**	**2**	**32**	1.07
	Prv, %	0.03	0.27	0.13	0.17	0.27	0.10	0.07	0.07		
	Chi-Square	**Age Groups *X^2 : 16.60, p : 0.021**					**Gender Groups *X^2 : 2.02, p: 0.155**				
Geographic Tongue (GT)	**Male**	13	5	15	4	1	3	1	1	**43**	1.43
	Female	13	14	20	4	4	3	1	2	**61**	2.03
	Total	**26**	**19**	**35**	**8**	**5**	**6**	**2**	**3**	**104**	3.47
	Prv, %	0.87	0.63	1.17	0.27	0.17	0.20	0.07	0.10		
	Chi-Square	**Age Groups *X^2 : 58.4, p : 0.001**					**Gender Groups *X^2 : 0.01, p: 0.914**				
Geographic + Scrotal Tongue (GST)	**Male**	3	7	16	7	4	1	2	1	**41**	1.37
	Female	2	18	33	17	11	4	3	0	**88**	2.93
	Total	**5**	**25**	**49**	**24**	**15**	**5**	**5**	**1**	**129**	4.30
	Prv, %	0.17	0.83	1.63	0.80	0.50	0.17	0.17	0.03		
	Chi-Square	**Age Groups *X^2 : 8.42, p : 0.301**					**Gender Groups *X^2 : 4.57, p: 0.033**				
Scrotal Tongue (ST)	**Male**	8	54	64	52	40	32	33	13	**296**	9.87
	Female	6	53	93	73	63	53	21	8	**370**	12.33
	Total	**14**	**107**	**157**	**125**	**103**	**85**	**54**	**21**	**666**	22.20
	Prv, %	0.47	3.57	5.23	4.17	3.43	2.83	1.80	0.70		
	Chi-Square	**Age Groups *X^2 : 181.11, p : 0.001**					**Gender Groups *X^2 : 4.62, p: 0.032**				
Fordyce Spots (FS)	**Male**	0	0	1	2	0	0	0	0	**3**	0.10
	Female	0	0	1	0	1	0	0	0	**2**	0.07
	Total	**0**	**0**	**2**	**2**	**1**	**0**	**0**	**0**	**5**	0.17
	Prv, %	0.00	0.00	0.07	0.07	0.03	0.00	0.00	0.00		
	Chi-Square	**Age Groups *X^2 : 4.57, p : 0.711**					**Gender Groups *X^2 : 0.76, p: 0.383**				
Hairy Tongue (HT)	**Male**	0	0	1	1	3	1	0	0	**6**	0.20
	Female	0	0	1	0	0	0	0	0	**1**	0.03
	Total	**0**	**0**	**2**	**1**	**3**	**1**	**0**	**0**	**7**	0.23
	Prv, %	0.00	0.00	0.07	0.03	0.10	0.03	0.00	0.00		
	Chi-Square	**Age Groups *X^2 : 9.94, p : 0.191**					**Gender Groups *X^2 : 5.58, p: 0.016**				
Normal Oral Mucosa (NOM)	**Male**	76	217	228	103	54	49	17	11	**755**	25.17
	Female	81	292	421	179	110	45	26	11	**1165**	38.83
	Total	**157**	**509**	**649**	**282**	**164**	**94**	**43**	**22**	**1920**	64.00
	Prv, %	5.23	16.97	21.63	9.40	5.47	3.13	1.43	0.73		
	Chi-Square	**Age Groups *X^2 : 152.9, p : 0.001**					**Gender Groups *X^2 : 5.04, p: 0.025**				

Prv : Prevalence

DISCUSSION

The results of this study indicated that the scrotal tongue was the most common oral mucosal finding in both the patients with the dermatological disease and the control group. Statistically significant correlations were obtained between scrotal tongue and psoriasis, xerosis cutis, seborrheic dermatitis, eczema, and skin infectious diseases in the patient group ($p<0.01$). Statistically significant ($p<0.01$) relationships were also found between geographical tongue and atopy, psoriasis, and xerosis cutis in the patient group.

The most common oral mucosal findings in the patient group, except normal oral mucosa, were scrotal tongue (22.20%), geographic+scrotal tongue (4.30%), and geographic tongue (3.47%). This order was scrotal tongue (11.87%), geographical+scrotal tongue (5.87%), and hairy tongue (3.60%) in the control group. The findings in the literature showed that geographical tongue has been seen in all age groups, even more frequently in individuals over 30-40 years of age (8, 9). While some researchers (2) have stated that Geographic tongue has been seen more often in women, other researchers have stated that geographic language is not related to race and gender (10).

According to Moscella and Bolognia, the geographical tongue has been seen in 1-3% of the general population and is more prevalent among children. Approximately 50% of patients with geographic tongue also have scrotal language (10, 11). Geographical tongue prevalence studies have indicated that geographic tongue findings are 2.0% in the USA, 6.835% in Jordan, 9.0% in Scandinavian countries, and 15% in children in Israel (12). The findings of this study indicated that 3.3% of the geographical tongue was in the control group, and no relation was found between gender and age groups. These results were similar to those of Moschella (10), Bolognia (11), and Banoczy et al., (13). Geographical tongue (3.47%) was observed in the patient group and founded a significant relationship ($p<0.01$) with the age group. These results were found to be consistent with the study performed by Aydıngöz et al (14).

In research, prevalence and risk factors associated with geographic tongue are hormonal imbalance, oral contraceptive use; psychological disorders; diabetes mellitus; allergic conditions such as atopy, hay fever, and rhinitis; pustular psoriasis; seborrhoeic dermatitis; dermatological diseases such as pityriasis rubra pilaris; and Reiter's syndrome. Down syndrome and scrotal language have also been reported (15).

According to the studies done, Scrotal tongue has seen in all age groups (4.1%) (16), even more frequently in children between 0-12 years of age (4.9%) (7), While some researchers[2] have stated that Skrotal tongue is seen more often in man (7, 17, 18). In this study, Skrotal tongue has been observed 4.90% of the control group, and 0.40% of the patient group. These results were similar to those of Yeniev (1986) (16) and Bessa et all. (2004) (7).

CONCLUSION

This study is the first study conducted in all age and gender groups in Turkey. Since this study includes patients from a single health center, the results may show differences from the results of the actual population. On the other hand, the presence of a variety of oral mucosal lesions in all age groups in this study should encourage the physicians to perform oral mucosal examinations carefully and to attach importance to the treatment of these lesions. It is believed that the results of this study will help to compensate for the lacking of epidemiological studies and to become a basis for future studies as an important source for studies on the incidence of oral mucosal findings in different populations and their association with diseases.

ACKNOWLEDGEMENTS: All authors contributed to the study. There was no conflict of interest.

REFERENCES

1- Andreasen J.O., Pindborg J.J., Hjorting-Hansen E., Axell T., (1986). oral health care: more than caries and periodontal disease. A survey of epidemiological studies on oral disease. Int Dent J. 36: 207-214.

2- Rogers R.S. Bruce A.J., (2004). The tongue in clinical diagnosis. J Eur Acad Dermatol Venerol. 18: 254-259.

3- Joseph K.B., Savage N.W., (2000). Tongue Pathology. Clin in Dermatol 18; 613-618.

4- Salonen I., Axell T., Hellden L., (1990). Occurrence of oral mucosal lesions, the influence of tobacco habits, and an estimate of treatment time in an adult Swedish population. J. Oral Pathol Med. 19: 170-176

5- Kleinman D.V., Swango P.A., Pindborg J.J., (1994). Epidemiology of oral mucosal lesions in United States schoolchildren: 1986-1987. Community Dent oral Epidemiol. 22: 243-253.

6- Gupta P.C., Murti P.R., Bhonsle R.B., Mehta F.S., Pindborg J.J., (1995). Effect of cessation of tobacco use on the incidence of oral mucosal lesions in a 10-yr follow-up study of 12,212 Ulser. Oral Dis. 1:54-58

7- Bessa C.F., Santos P.J., Aguiar M.C., Carmo M.A., (2004). Prevalence of oral mucosal alterations in children from 0 to 12 years old. J oral Pathol Med. 33(1): 17-22.

8- Corell R.W., Wescott W.B., Jensen J.L., (1984). Nonpainful, erythematous, circinate lesions of a protean nature on a fissured tongue. J Am Dent Assoc. 109: 90-91.

9- Fucci D., Petrosino L., Musto R., (1984). Towsend: Geographic tongue; Report of a case showing significant reduction in lingual tactile sensitivity. J Laryngol Otol. 98:321-324.

10- Roy S., Rogers III., David A., (1992). Mehregan. Disorders of the oral cavity. In Samuel L Moschella, Harry J Hurley (eds). Dermatology. USA: W.B. Saunders Company, 2087-2121

11- Kenneth M.A, Parish S., Carl M.A., Charles C., (2003). Hair, Nails, and Mucous Membranes: oral Disease. In Bolognia J.L., Jorizzo J.L., Rapini R.P., Dermatology. Spain: Mosby, 1079-1098.

12- Scully C., (1998). The oral cavity. In: Rook A, Wilkinson D.S., Ebling F.J.G., Champion R.H., Burton J.L., Burns D.A., Breathnach S.M., eds. Textbook of Dermatology, 6th ed. Oxford: Blackwell Science, 3102-3104.

13- Banoczy J., Rigo O., Albrecht M., (1993). Prevalence study of tongue lesions in a Hungarian population. Community Dent Ora Epidemiol. 21: 224-226.

14- Aydıngöz İ.E., Kocayan N., (2002). Dermatoloji polikliniğine başvuran hastalarda benign migratuvar glossit araştırması. T Klin Dermatoloji. 12: 85-90.

15- Shulman J.D., Carpenter W.M., (2006). Prevalence and risk factors associated with geographic tongue among US adults. Oral Diseases. 12(4): 381-386.

16- Yeniev F., (1986). 1000 dermatolojik hastada dil bulguları.SSK Şişli Etfal Hastanesi Deri ve Zührevi hastalıkları Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul.

17- Zargari O., (2006). The prevalence and significance of fissured tongue and geographical tongue in psoriatic patients. Clin Exp Dermatol. 31(2): 192-195.

18- Darwazeh A.M., Pillai K., (1993). Prevalence of tongue lesions in a Jordanian Dental Outpatients. Community Dent oral Epidemiol. 21(5): 323-324.

Presentation ID / Sunum No= 46

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Polivinilpirolidon Nanofiberleri ve Ankaferd Blood Stopper Kullanımına Yönelik in Vitro Bir Çalışma

An in Vitro Study For The Use of Ankaferd Blood Stopper And Polyvinylpyrrolidone Nanofibers

Yazarlar: Eda GÜNEŞ[1], Mehmet Okan ERDAL[2], Erhan ŞENSOY[3], Murat YILDIRIM[4]

[1] Department of Gastronomy and Culinary Arts, Faculty of Tourism, Necmettin Erbakan University, Konya 42000, Turkey

.[2] Meram Vocational School, Necmettin Erbakan University, Konya 42000, Turkey. [3]Department of Midwifery, Faculty of Health Science, Karamanoglu Mehmetbey University, Karaman 70000, Turkey.[4] Department of Biotechnology, Faculty of Science, Selcuk University, Konya 42300, Turkey.

Sorumlu Yazar: Dr. Öğr. Üyesi Erhan ŞENSOY

Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü

Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Yunus Emre Yerleşkesi KARAMAN

0505 0402140, 0338 2262000-4303

sensoyerhan42@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2989-459X.

Öz

Son yıllarda araştırmacılar, çevre dostu nanomalzemeler ve kullanımları ile daha fazla ilgilenmektedir. Çalışmada, polivinilpirolidon (PVP) polimer matrislerinden oluşan sargıya Ankaferd Blood Stopper (ABS) yüklenerek elektrospinning işlemi ile hazırlanmıştır. Amaç; elektrospinning tekniği ile üretilen nanoliflerin antimikrobiyal aktivitesi belirlenmesidir. ABS nanofierlerinin antibakteriyel aktiviteleri Gram-pozitif *Stphylococcus aureus* ve Gram-negatif *Escherichia coli* kullanılarak değerlendirilmiştir. İn vitro testlerle inhibisyon bölgeleri ölçülerek karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak ABS'nin % 90'ından fazlasının ilk 30 dakika içinde salındığı ve güçlü bir antibakteriyel etkiye sahip olduğu; Ancak ABS ile yüklü PVP'nin çözünmezliği nedeniyle salım oranını azalttığı gözlemlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Antibakteriyel, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, Nanomalzemeler, Bitkisel ilaç.

Abstract

In recent years, researchers have been more interested in eco-friendly nanomaterials and their uses. In this study, dressing composed of polyvinylpyrrolidone (PVP) polymer matrices was prepared via by electrospinning process, in which Ankaferd Blood Stopper (ABS) were loaded. The purpose of this study is to determine antimicrobial activity of this nanofibers fabricated via electrospinning technique. Antibacterial activities of ABS nanofiers were evaluated using Gram-positive *Stphylococcus aureus* and Gram-negative *Escherichia coli*. In vitro tests inhibition zones were measured and compared. The results showed that over 90 % of ABS was released within the first 30 min and a strong antibacterial effect, but the loaded of PVP with ABS reduced the rate of release due to the insolubility of PVP.

Keywords: Antibacterial, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, Nanomaterials, Herbal medicine.

1. Giriş

Ankaferd Blood Stopper (ABS); *Thymus vulgaris, Glycyrrhiza glabra, Alpinia officinarum, Vitis vinifera* ve *Urtica dioica*'dan üretilen ve % 100 Türk patentli olan, genellikle kanamalarda kullanılan bir ilaçtır (Purnak ve ark., 2011; Satar ve ark., 2014). Polivinil prolidon (PVP); gıda, güzellik, temizlik ürünleri, pansuman malzemesi, ilaçlarda kullanılan, proteinlere benzer organik sıvılarda çözünen ve nanomaterial haline getirilebilen bir maddedir (Mutlu, 2014; Taşdelen, 2018). Geniş yüzey alanı ve gözeneklere sahip olan, doğal hücre dışı matriks yapısını taklit edebilen ve kontrollü ilaç taşıyıcı olarak kullanılma imkanı sağlayan nanolifler; sıklıkla yara sargıları, kontrollü ilaç salınımı, doku iskeletleri, yapay damarlar gibi tıbbi ürünlerde biyouyumlu ve biyobozunur özelliklerinden dolayı kullanılmaktadır (Subbiah ve ark., 2005; Doğan ve Başal, 2009; Deveci, 2013; Thakkar ve Misra, 2017). Elektrospinning yöntemi;, nano boyutlu polimer çözeltileri veya eriyen plastikler üretmek için elektrik alanını kullanan güncel bir yöntemidir (Uslu, 2010).

Nanomateryallerin ve bitki özlerinin yaygın kullanımı ve üretimi nedeniyle, organizmalarda kullanılmadan önce güvenliklerini değerlendirmek önemlidir. Üretilen bu malzemenin kullanımında avantaj oluştursa da sağlık sorunlarına neden olabileceği ihmal edilmemelidir (Theodore ve Kunz, 2005; Barker ve ark., 2006; Nel ve ark., 2006; Demir, 2019).

Çalışmamızda %10 PVP ve ABS katkılı PVP'nin antibakteriyel kullanım potansiyelinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. Materyal ve Yöntem

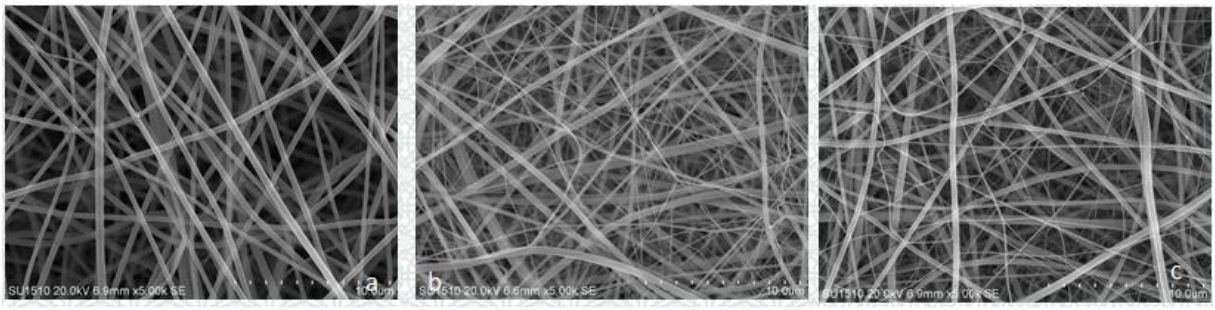
ABS ampul (90 µg / mL *G. glabra*, 80 µg / mL *V. vinifera*, 60 µg / mL *U. dioica*, 50 µg / mL *T. vulgarisve* 70 µg / mL *A. officinarum*) ticari olarak (Türk Patent No. 2007-0-114485) satın alınmıştır. Ticari olarak alınan PVP, Selçuk Üniversitesi biyoteknoloji laboratuarında Dr. Öğretim üyesi Mehmet Okan Erdal tarafından elektrospinleme yöntemi ile % 10'luk olarak (etanol ile) hazırlanmıştır. İdeal elyaf olma oranı yapılan ön çalışmalar sonucunda % 6-10 olarak belirlenmiştir. Kütlece % 10 PVP (Etanol ile hazırlanan iki ml polimer solüsyonu) hazırlanmış, iki farklı ABS (0,1 ml - 0,3 ml) katkı ile elektroeğirme sürecine tabi tutulmuş ve antimikrobiyal aktiviteleri test edilmiştir.

Çalşmada *E. coli* (ATCC 35218) ve *S. aureus* (ATCC 29213) suşları kullanılmıştır. Bakteriyel kültürler TSB besiyeri (Tryptic Soy Broth) içinde inoküle edilerek 37 ° C'de 12-18 saat inkübe edildikten sonra aktif kültür kullanılmıştır. Nutrient Agar (NA) üzerinde ABS miktarılarının belirlenmesi için sekiz mm çapında kuyular açılmış; PVP-ABS'li örnekler sekiz mm çapında diskler halinde kesilerek besiyeri üzerine üreme zonları birbirine karışmayacak belirli aralıklarla yerleştirilmiştir. Diskler beş dk besiyerinin emmesi beklendikten sonra diğer işleme geçilmiştir. Bu esnada diskler aktif kültürler oda ortamında 10 dk bekletilip % 0,9'luk NaCl çözeltisi dilüsyonları yapılıp NA besiyerlerine dökme plak yöntemi ile inokule edilmiştir. Negatif kontrol grubu olarak, beş ml NaCl; pozitif kontrol grubu olarak ise etanol ve 10 µg Amfisilin antibiyotik disk kullanılmıştır (Ferreira ve ark., 2006; Durmaz ve ark., 2018). Ekim yapılan petriler 3 °C'de 48 saat inkübe edilerek, disk difüzyon yöntemi ile PVP-ABS'nin antibakteriyel etkisi kalitatif olarak değerlendirilmiştir. İşlemlerin tümü aseptik ortam oluşturularak gerçekleştirilmiştir. Üç gün sonunda besiyeri üzerinde oluşan inhibisyon zonları mm olarak değerlendirilmiştir. Kullanılan materyal içeriğine bağlı önceki çalışmalar (Aydın, 2008; Demirkol, 2010; Uğur ve ark., 2016; Demirkapı, 2018) temel alındığı için ayrıca bir minimum inhibisyonu konsantrasyonunun belirlenmesine çalışılmamıştır.

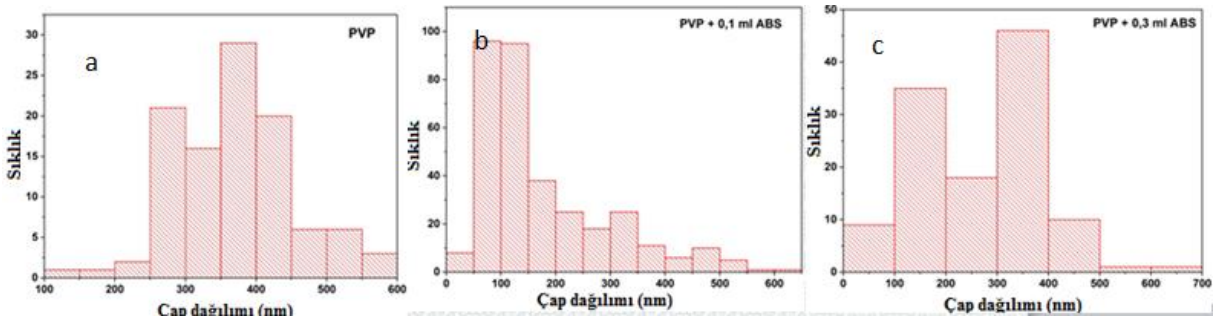
Parallel olarak üç kez gerçekleştirilen deneylerden elde edilen verilerin aritmetik ortalaması alınmış ve zon çapları ImageJ programı ile bir mm ölçek belirlenerek değerlendirilmiştir.

3.Bulgular ve Tartışma

Bitkisel ürünler ve çeşitli nanomateryaller ile yapılan sentezler "yeşil sentez" olarak da bilinen çevre dostu ve kimyasal yöntemlere bir alternatif sunan yaklaşımlar olarak araştırmacıların ilgisini çekmektedir (Sharma ve ark., 2014). Üretimi gerçekleştirilen elyaf matlardan alınan örneklerin taramalı elektron mikroskobu ile 5000X büyütmede resimleri çekilmiştir (Şekil 1). Elde edilen görüntülerden İmageJ dijital işleme programı ile elyaf çap dağılımları grafikleri çizilmiştir (Şekil 2).



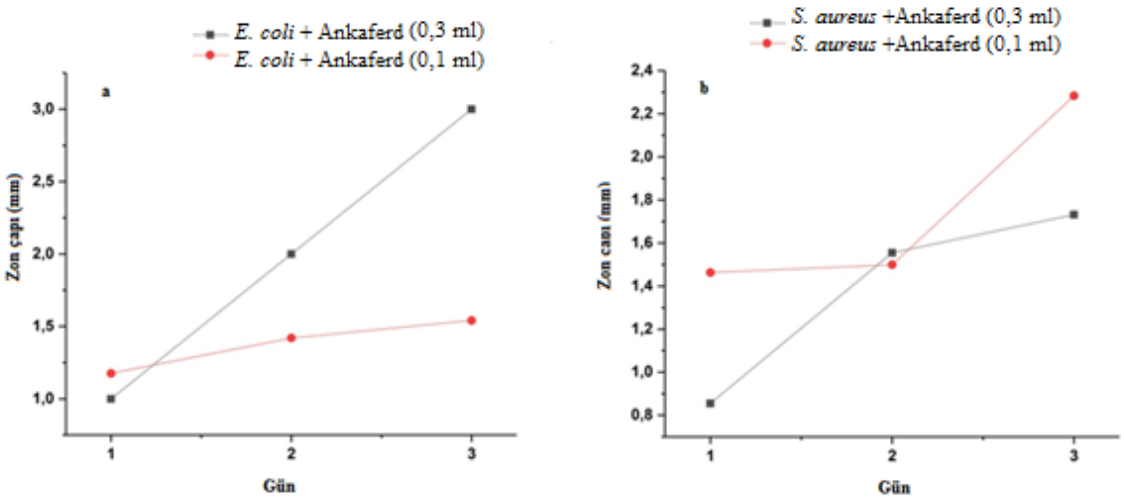
Şekil 1. Nanoelyafların 5000X taramalı elektron mikroskobu görüntüleri; a. PVP, b.PVP+0,1 ml ABS, c.PVP+0,3 ml ABS



Şekil 2. Nanoelyafların çap dağılımları; a. PVP, b.PVP+0,1 ml ABS, c.PVP+0,3 ml ABS

Çalışmamızda; katkısız PVP, 0.1 ml ABS katkılı PVP ve 0.3 ml ABS katkılı PVP olmak üzere üç adet elyaf mat başarılı bir şekilde elde edilmiştir. Elyaf yüzeylerin taramalı elektron mikroskobu görüntülerinde topaklanma veya damlacık yapısına rastlanmamıştır. Bu sonuç ABS katkısının solüsyonda çok iyi bir şekilde dağıldığını göstermektedir. Her bir elyaf yüzeyin ortalama fiber çapı 368 nm, 175 nm ve 269 nm olarak bulunmuştur. Katkılı örneklerde çok ince fiber yapılar olduğu belirlenmiştir. ABS içermeyen katkısız PVP nanoelyaflarda; anti bakteriyel faaliyet ve inhibisyon zonu oluşmamıştır. Süre sonunda besi yeri üzerinde bütün katkılı elyaflar için inhibisyon zonları oluşmuştur.

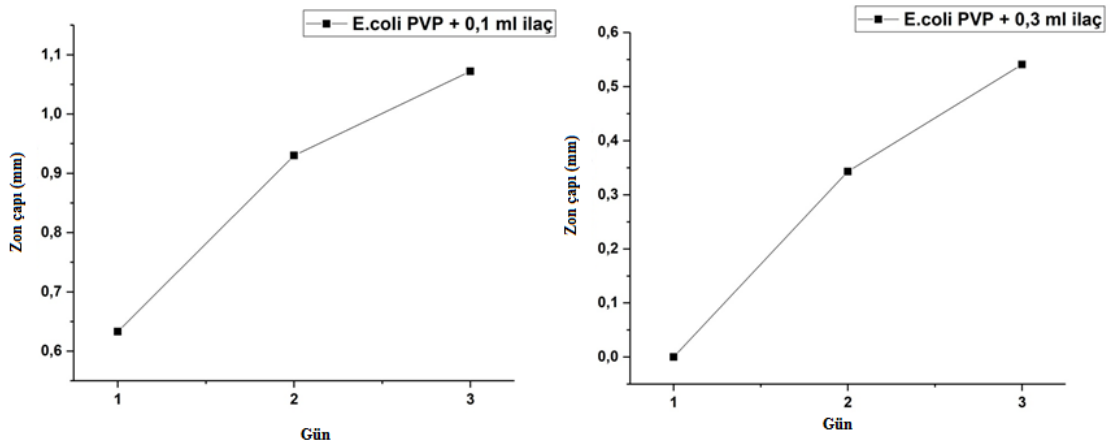
Çalışmamızda uygulama sonrası ABS'nin % 90'ından fazlasının ilk 30 dakika içinde salındığı ve güçlü bir antibakteriyel etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Uğur ve ark. (2016) yapmış oldukları çalışmada; 5 ml ABS uygulanmasının; % 38-51 inhibisyona sahip olduğu bildirilmiştir. Disk difüzyon yöntemi ile meyan kökü (*E.coli* 20; *S.aureus* 21 mm), ısırgan (*E.coli* 18, *S.aureus* 13 mm), kekik (*E.coli* 19, *S.aureus* 16 mm), havlıcan (*E.coli* 25, *S.aureus* 24 mm) ve etanol (*E.coli* 7, *S.aureus* 8 mm) zon çapları oluşturarak duyarlı suşlar oluşturarak bakteriler üzerinde anti mikrobiyal etkili oldukları belirtilmiştir (Demirkol, 2010). Yapılan başka bir çalışmada; meyan kökünün etanol ekstresinin *E.coli'*de *8,4*; *S.aureus'da* 5,5 mm, kekiğin her iki bakteride 1 mm'den daha az ve ısırganın *E.coli'*de 7,9, ; *S.aureus'da* 4,3 mm zon oluşturduğu belirtilmiştir (Aydın, 2008)..



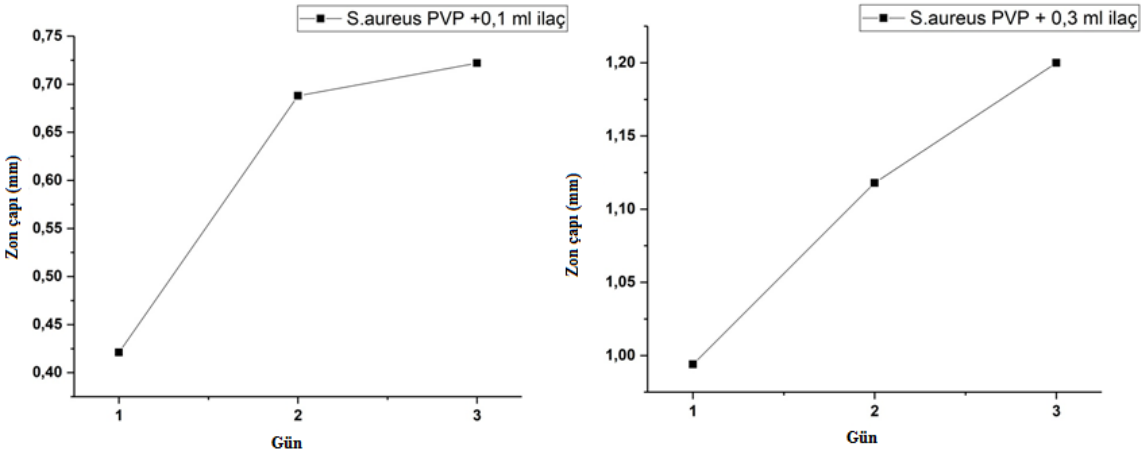
Şekil 3. ABS'nin *E.coli* ve *S. aureus*'ta üç günlük aktivite zon çapı değişimi.

a. *E.coli* ; b. *S.aureus*

b.



Şekil 4. Üretilen ilaçlı nano elyafların *E.coli'*de üç günlük aktivite zon çapı değişimi



Şekil 5. ABS katkılı nano elyafların *S.aureus*'ta üç günlük aktivite zon çapı değişimi (gün/mm).

Üç günlük deney sürecinin sonunda; 0,1 ml ABS uygulaması *E.coli* üzerinde üçüncü gün 1,5 ± 0,1 mm zon çapı oluştururken, ABS'nin 0,3 ml'ye artması ile zon çapının 3,0 ± 0,1 mm olduğu belirlenmiştir (Şekil 3-a). PVP uygulamasında aynı bakterinin üçüncü gün oluşturduğu zon çaplarının 0,1 ve 0,3 katkılı olan elyaflar için sırasıyla 1,1 ve 0,6 ± 0,2 mm olarak kaydedilmiştir (Şekil 4). Elyaflara ait zon çapları ABS damlatılan petrilere göre daha küçüktür. İlk ekim gününden itibaren ABS ile yüklü PVP'nin çözünmezliği nedeniyle ABS salım oranı azalarak mikrobiyal aktivitenin azaldığı belirlenmiştir. Bu sonuç ilaç salınımının yavaş olduğunu göstermektedir. Pozitif kontrol ve negatif kontrollerde beklenen sonuç görülmüştür (amfisilin 6 mm).

S.aureus ile yapılan deneylerde ise; 0,1 ml ABS'nin üçüncü gün sonunda 2,3 ± 0,2 mm, 0,3 ml ABS'nin ise 1,7 ± 0,1 mm zonlar oluşturmasına rağmen (Şekil 3-b); PVP katkılı ABS'nin (0,1 ml) oluşturduğu zonun 0,74 ve 0,3 ml ABS+ %10 PVP ile 1,2 ± 0,1 mm zon çapına sahip oldukları görülmüştür (Şekil 5). Bu sonuç *E. coli* üzerinde görülen ilaç salınımı hakkındaki düşüncenin *S. aureus*'da da benzer etkiye sahip olduğunu göstermektedir.

Sonuç

Tıbbi uygulamalarda PVP-ABS kullanılabilir, ancak kesin çıkarımlar yapmak için daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

Aydın, B.D. (2008). Bazı tıbbi bitki ve baharatların gıda patojenleri üzerine antibakteriyel etkisinin araştırılması. Kafkas Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi, 14(1), 83-87.

Barker, P., Butler, T., Dawley, J. M., Herran, P., King, B., Nathanson, K. L., Ziesmann, S. (2006). Nanotechnology briefing paper: clean water act. Section of Environment, Energy, and Resources, American Bar Association, Chicago, IL, 1-13.

Demir, E., (2016). Nanomateryallerin toksisite ve genotoksisite çalışmalarında bir in vivo model organizma olarak Drosophila melanogaster (meyve sineği)'in kullanılması. Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi, 9(1), 01-11.

Demirkapı Kalın, D. (2018). Ekstraksiyon yöntemlerinin bitkilerin antimikrobiyal aktivitesine etkisinin incelenmesi (Doktora Tezi, Kastamonu Üniversitesi).

Demirkol, G. (2010). Türkiye'de yaygın olarak kullanılmakta olan elli baharat türünün antibakteriyel, antifungal ve antioksidan aktivitelerinin araştırılması (Yüksek Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü).

Deveci, A., Coban, A. Y., Tanrıverdi, Y. Ç., Acicbe, O., Taşdelen, N. F., Akgüneş, A., Durupınar, B. (2013). In vitro effect of Ankaferd Blood Stopper®, a plant extract against Mycobacterium tuberculosis isolates. Mikrobiyoloji Bülteni, 47(1), 71-78.

Doğan, G. Başal, G. (2009) Elektrolif çekim yöntemine göre elde edilen biyopolimer nanoliflerin ilaç salınım sistemleri yara örtüsü ve doku iskelesi olarak kullanımları. Tekstil Teknolojileri Elektronik Dergisi, 3(2), 58-70.

Durmaz, H., Hülül, M., Celik, H. (2018). Meyan (Glycyrrhiza glabra L.) bitkisinin antibakteriyel ve antioksidan aktiviteleri. Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 7, 37-41.

Ferreira, A., Proenca, C., Serralheiro, M.L.M., Araujo, M.E.M., (2006). The in vitro screening for acetylcholinesterase inhibition and antioxidant activity of medicinal plants from Portugal. Journal of Ethnopharmacology, 108(1), 31-37.

Mutlu, G. (2014). Doku rejenerasyonunda kullanilmak üzere etken madde yüklü nanofibriler yapilarin hazirlanmasi ve karakterizasyonu. Department of Nanotechnology and Nanomedicine, in Department of Nanotechnology and Nanomedicine Hacettepe University: Ankara. p. 110.

Nel, A., Xia, T., Mädler, L., Li, N. (2006). Toxic potential of materials at the nanolevel. Science, 311(5761), 622-627.

Purnak, T., Ozaslan, E., Beyazit, Y., Haznedaroglu, I. C. (2011). Upper gastrointestinal bleeding in a patient with defective hemostasis successfully treated with ankaferd blood stopper. Phytotherapy Research, 25(2), 312-313.

Satar, N. G., Cangül, İ. T., Topal, A., Oktay, A., Inan, K., Akgül, M. B. (2014). Effects of Ankaferd Blood Stopper (ABS) and topical tripeptide copper complex (TCC) on wound healing in rats: An experimental study. Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi, 20(4), 545-551.

Sharma, G., Sharma, A. R., Bhavesh, R., Park, J., Ganbold, B., Nam, J. S., & Lee, S. S. (2014). Biomolecule-mediated synthesis of selenium nanoparticles using dried Vitis vinifera (raisin) extract. Molecules, 19(3), 2761-2770.

Subbiah, T., Bhat, G. S., Tock, R. W., Parameswaran, S., & Ramkumar, S. S. (2005). Electrospinning of nanofibers. Journal of Applied Polymer Science, 96(2), 557-569.

Taşdelen, B. (2018). Preparation, characterization and drug release properties of polyvinyl alcohol and polyvinyl pyrolidone blended hydrogels. European Journal of Engineering and Applied Sciences, 1(1), 27-30.

Thakkar, S., Misra, M. (2017). Electrospun polymeric nanofibers: New horizons in drug delivery. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 107, 148-167.

Theodore, L. and R.G. Kunz. (2005). Nanotechnology: Environmental implications and solutions, nanotechnology: Environmental implications and solutions. Oxford, Blackwell Science Publ. 1-378.

Uğur, A., Sarac, N., Cankal, D. A., & Özle, M. (2016). The antioxidant and antimutagenic activities of Ankaferd Blood Stopper, a natural hemostatic agent used in dentistry. Turkish Journal Of Medical Sciences, 46(3), 657-663.

Uslu, I., Elektrospinleme yöntemi ile seramik nano borkarbür üretimi ve karekterizasyonu. 2010, Yalçın Dijital, Konya.

Presentation ID / Sunum No= 57

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Saç Boyasına Bağlı Ürtiker

Cemil Kavalcı[1], Gülsüm Kavalcı[2]
[1]SB Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH, Acil Tıp Kliniği, Ankara
[2]SB Yenimahalle EAH, Anestezi Bölümü, Ankara

Giriş: Ürtiker ciltte aniden ortaya çıkan, kaşıntılı, kabarık ve ortası soluk kırmızı döküntülere yol açan bir hastalıktır. Genellikle vücudun belli bir bölgesini tutar, ancak tüm vücudu da kaplayabilir. Çeşitli allerjenler, sıcak, soğuk, enfeksiyonlar, bazı ilaçlar neden olabilir (1). Literatürde saç boyasına bağlı olarak gelişen birkaç ürtiker ve anjioödem vakası bildirilmiştir (2-4). Saç boyasında bulunan Parafenilendiamin'e karşı alerjik reaksiyon sonucu geliştiği düşünülmektedir (4).

Bu olgu sunumunda saç boyama sonrası gelişen bir ürtiker vakasının sunulması amaçlandı.

Olgu:

19 yaşında kadın hasta acile kaşıntı, döküntü şikayeti ile başvurdu. Öyküsünden 3 gün önce saçını boyadığı, ve sonra aniden vücudunda kaşıntı ve döküntü ortaya çıktığı öğrenildi. Bunun üzerine acile başvurduğu, tedavi sonrası şikayetlerinin gerilediği öğrenildi. Bugün akşam üzeri tekrar kaşıntısının olması üzerine acile başvurduğu öğrenildi. Hastanın FM'de Genel durumu iyi, bilinç açık, oryante ve koopere idi.TA:110/70 mmHg, Nb:78/dk, SS.12/dk idi. Hastanın boynunda, ensesinde, göğsünde ve sırtında ortası çökük ürtiker plakları vardı (Resim 1). Nefes darlığı ve uvula ödemi yoktu. Hastaya intravenöz yoldan 60 mg Metilprednizolon, 45.5 mg Feniramin maleat ve 100 mg Ranitidin uygulandı. Şikayetleri gerileyen hasta Setirizin 10 mg 1*1 başlanarak taburcu edildi.

Resim 1.Vücudda saç boyasına bağlı döküntüler

Tartışma:

Parafenilendiamin, paranitroanaline' den sentezlenen bir aromatik amin bileşiğidir, saç boyalarında yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır (2). Asya ve Afrikada yaygın olarak geleneksel olarak kullanılan kınada da Parafenilendiamin bulunmaktadır.

Yaşamakta olduğumuz Covid 19 pandemisi nedeniyle alınan tedbirler kapsamında kuaför ve güzellik merkezleri kapatılmıştır. İnsanlar saç kesme ve boyama gibi kişisel bakımlarını evlerinde kendileri yapmıştır. Biz de hastamızın öyküsünden 3 gün önce saçını evde kendisinin, saç boyası kullanarak boyadığını ve sonrasında vücudunda kaşıntılı, kızarık döküntülü lezyonların çıktığını öğrendik. Saç boyasının içeriğini incelediğimizde Parafenilendiamin içerdiğini gördük.

Akut ürtiker tedavisinde metilprednizolon ve feniramin maleat kullanılmaktadır (1,2). Biz de hastamıza literatüre uygun olarak bu tedavileri uyguladık. Sonrasında da kullanması için hastaya non sedatif etkili bir antihistaminik olan Setirizin tablet reçete ettik. Şikayetlerinin artması halinde en yakın acil servise başvurmasını söyleyerek hastayı taburcu ettik.

Sonuç: Saç boyandıktan sonra boyanın içinde bulunan allerjen maddelere karşı reaksiyon gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Boya kutusunun üzerindeki uyarı ikazlarına ve kullanma talimatlarına titizlikle uyulmalıdır.

Kaynaklar

1. Ateşçelik M. Ürtiker. In: Cander B (eds). Cander Acil Tıp. İstanbul Tıp Kitabevleri: İstanbul;2016.p.1358-64.
2. Patra AP, Shaha KK, Rayamane AP, Dash SK, Mohanty S. Paraphenylenediamine Containing Hair Dye. >An Emerging Household Poisonin. Am J Forensic Med Pathol 2015;36(3):167-71.
3. Iwata J, Inomata S, Miyakawa M, Kawaguchi T, Aihara M. Contact dermatitis with concomitant contact urticariasyndrome due to multiple ingredients of oxidative hair dye. AllergyInternational 2019;68:114-6.
4. Montgomery R, Wilkinson M.Allergic contact urticaria secondary to hair dye use. Contact Dermatitis 2017;77:250-267
5. Hashim M, Hamza YO, Yahia B et al. Poisoning fron henna dye and para-phynylenediamine mixtures in children in Khartoum. Ann Trop Pediatr 1992;12(1):3-6.

Presentation ID / Sunum No= 302

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Nörodejeneratif Hastalıkların Moleküler Mekanizmalarının Araştırılmasında Hayvandışı Bir Model Olan *Dictyostelium Discoideum*'un Kullanımı

[1]Fatma Nihan Cankara
[1]Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı

Özet

Dictyostelium Discoideum hücre biyolojisi ve moleküler tıp alanlarında çeşitli proteinlerin sinyal iletim mekanizmalarının aydınlatılması, yeni ilaç hedeflerinin belirlenmesi, hücre kemotaksisi ve fototaksisindeki biyokimyasal süreçlerin ve hücre-hücre etkileşim mekanizmalarının belirlenmesinde kullanılan ökaryotik bir model organizmadır. Eşsiz yaşam döngüsü sayesinde birçok yönden iyi bir model organizma olmaktadır. *D. discoideum* vejetatif, sosyal ve üreme olmak üzere 3 adet yaşam döngüsüne sahiptir. Vejetatif döngü içerisinde topraktaki bakterileri fagositoze ederek beslenir. Besin yokluğunda ise vejetatif döngüye girerek 'Slug' formuna dönüşür. 'Slug' form ise 'fruiting body' e dönüşerek spor oluşumunu sağlar. Üreme döngüsünde ise haploid sporlar füzyona uğrayarak diploid yaşam döngüsüne başlar ve kümelenerek aralarında rekombinasyon yapabilirler.

Parkinson, Alzheimer, epilepsi, Huntington gibi nörodejeneratif hastalıklarda mitokondrial defektlerin oluşumu önemli rol oynamaktadır. Spesifik bir otofaji çeşidi olan mitofaji ile defekte uğramış mitokondriler uzaklaştırılmaktadır. Fakat birçok nörodejeneratif hastalıkta otofaji seviyesinin düştüğü gözlenmiştir. *D.Discoideum* sahip olduğu geniş kinaz protein familyaları ve korunmuş enerji üretim mekanizmaları ile mitokondriyal defektlerin araştırılmasında model olarak kullanılmaktadır. Direkt olarak nöron ve sinapslara sahip olmamasına rağmen salgıladıkları cAMP ve feromonlar ile birbirine yaklaşarak agregatlar oluştururlar. Bu durum nörodejeneratif hastalıklarda dopaminerjik ve fibriler nöron agregatların oluşumunu sırasında gerçekleşen moleküler mekanizmaların açıklanmasında kullanılabilir.

Vejetatif döngüde bakterileri fagositoze ederek beslenmesi, insan vücudundaki makrofajların patojen mikroorganizmaları fagosite etmesine benzemektedir. İki durumda da patojen mikroorganizmalar hücre içine alındıktan sonra seri oksijen radikalleri üreten mekanizmalarla parçalanmaktadır. Makrofajların salgıladıkları sitokinler ile kan-beyin bariyerini aşarak glia hücrelerini aktif hale getirdiği bilinmektedir. Besinsiz ortamda girdiği tek hücreli sosyal döngü sonrası aktomiyozin hücre iskeletinin uzayarak slug formunu almasını sağlayan moleküler mekanizmalar, nöronlardaki anterograd ve retrograd protein taşınmalarının aydınlatılması ve aksonlarda oluşan deformasyonların aydınlatılmasında kullanılabilir.

D.Discoiedum hücreleri hareket edebilen hücrelerdir. Fototaktik, kemotaktik ve termotaktik uyaranlara karşı yanıt verebilirler. Bu durum nörodejeneratif hastalıklarda akson potansiyelindeki voltaj değişimlerinin oluşturduğu vücut hasarlarının temellerinin araştırılması, nörotransmitter iletim mekanizmalarının belirlenmesi, fototaktik ve termotaktik uyaranların nöronlar üzerindeki etkilerinin araştırılmasında kullanılabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Dictyostelium discoideum, Nörodejeneratif hastalıklar, Hayvan dışı model, hücre biyolojisi araştırmaları, moleküler araştırmalar

Giriş

Bir sosyal amip olan *Dictyostelium discoideum (D. discoideum)* uzun zamandır hücre ve gelişim biyolojisindeki temel süreçleri incelemek için bir model sistem olarak hizmet etmektedir. *D. discoideum* genomu, kanser ve nörodejenerasyon gibi insan hastalıkları ile ilişkili genlerin homologlarını kodladığı için bu ökaryotik mikroorganizma, aynı zamanda biyomedikal ve insan hastalıkları araştırmaları için bir model organizma olarak kabul edilmektedir. *D. discoideum*, tek hücreli bir büyüme fazından ve açlıktan kaynaklanan çok hücreli bir gelişim aşamasından oluşan benzersiz bir yaşam döngüsüne sahiptir. *D. discoideum*'un yaşam döngüsü boyunca hücre proliferasyonu, fagositoz, hücreler arası sinyalleşme, hücre adezyonu ve motilite, kemotaksis ve hücre farklılaşması dahil olmak üzere korunmuş hücresel işlemler geçirmekte olduğu için hastalıkların moleküler temellerinin araştırmalarında kullanılan ideal bir modeldir.

Nörodejeneratif hastalıkların altında yatan moleküler mekanizmaların anlaşılması, uygun tedavilerin geliştirilmesi için temel basamaktır. Bu olayların aydınlatılması, bilim insanları için hala zorluk teşkil etmektedir. Bu amaçla kullanılan deney hayvanları, biyomedikal araştırmalarda dünya çapında standart modeller sağlar. Ancak toplumun hayvan deneylerine olan tutumu da göz önünde bulundurulduğunda, araştırmalar için hayvan dışı alternatif modeller geliştirmek, önemli bir hedef haline gelmiştir.

D. discoideum sahip olduğu proteom ile hücresel ve gelişimsel biyoloji için yeni bir bakış açısı sağlayabilecek bir model organizmadır. Bu seminerlerde, nörodejeneratif hastalıkların tanı ve tedavisi için son yıllarda geliştirilen *D. discoideum* modeli tartışılacaktır.

D. discoideum'un yaşam döngüleri

D. discoideum, hareketli bir toprak amipidir (Sanders et al., 2017). Besine ulaşabildiği ortamlarda fagositoz yoluyla beslenir, mitotik olarak büyür-bölünür ve serbest yaşayan haploid hücreler şeklinde bulunur (Kobayashi, Marin, Tanaka, & Urushihara, 2005). Besin az olduğunda hücreler bölünmesi durur ve yirmi dört saatlik bir süre boyunca agregasyonu ve çok hücreli gelişimi tetiklemek için bir kemoatraktan olarak işlev gören cAMP salgılar (Loomis, 2014). Toplanan hücreler daha sonra çok hücreli tiplerden oluşan "slug" adı verilen ve migrasyon yeteneği olan birçok hücreli organizma oluşturur. Fototaksis ve termotaksis, slugların toprak yüzeyine doğru göçüne kılavuzluk eder. Slug içindeki hücrelerin terminal farklılaşması, ince bir sapın üzerine oturan bir canlı spor kütlesinden oluşan bir meyve gövdesi (fruiting body) oluşumuyla sonuçlanır. Yiyecek varlığında, sporlar filizlenir ve ortaya çıkan hücrelerin yaşam döngüsünü yeniden başlatmasına izin verir (Redi, 2013). *D. discoideum* hücreleri ayrıca cinsel yaşam döngüsü yoluyla diploid olma özelliğine de sahiptir. Bu alternatif yaşam döngüsü sırasında haploid amip, zıt çiftleşme türlerinin bir araya gelmesini ve kaynaşmasını sağlamak için siklik AMP (cAMP) ve cinsiyet feromonları salgılar (O'Day & Keszei, 2012). Kaynaşmış hücre daha sonra makrokist olarak adlandırılan dev bir diploid hücre oluşturan diğer hücreleri tüketir. Rekombinasyon ve mayozun ardından, makrokist yumurtadan amip salgılar ve daha sonra vejetatif döngüye girer.

D. discoideum'un doğadan izole edilmesi ve laboratuvar hücre hatlarının kurulması

D. discoideum, ilk olarak 1935 yılında Kenneth Raper tarafından bir Kuzey Carolina ormanından izole edilmiştir. NC-4 olarak bilinen bu orijinal suş ve ondan türetilen izolatlar birçok laboratuvarda kullanılmaktadır (Mathavarajah, Flores, & Huber, 2017). Raper, *D. discoideum*'un neredeyse her tür bakteri varlığında büyüyebileceğini keşfetti ve *Escherichia coli* ve *Klebsiella aerogenes* ile birlikte organizmayı büyütmek için protokoller oluşturdu. Raper'in keşfinden sonra diğer araştırmacılar cAMP'nin, *D. discoideum* gelişiminin erken aşamalarında hücre agregasyonunu indüklemek için kemotaktik bir madde olduğunu göstererek *D. discoideum* 'u hücre motilitesi ve kemotaksiyi incelemek amacıyla ökaryotik bir model olarak kullanmanın temellerini atmıştır (Loomis, 2014).

D. discoideum araştırmalarının ilk dönemlerinde birçok kişi *D. discoideum*'u aksenik olarak, yani canlı veya ölü bakterilerden arındırarak yapay besin ortamlarında çoğaltarak izole etmek için uğraşmışlardır. Bu sadece hücrelerin büyümesini ve kümeleşmesini kolaylaştırmakla kalmayıp, aynı zamanda daha sonraki yıllarda geliştirilecek olan moleküler yaklaşımların çeşitliliğinin de önünü açmıştır. İlk adım olarak aksenik olarak büyüyebilen bir NC-4 türü izole edilmiştir. AX1 olarak adlandırılan bu suş

karaciğer ekstraktı ve fetal buzağı serumunda çoğaltılmıştır (Kessin, 2006). Bu keşfin ardından fetal serum ve karaciğer ekstraktı olmadan büyüyen izolatın bildirilmesinin ardından bu yeni suş AX2 olarak anılmıştır. NC-4 hücrelerinde aksenik ortamda büyümeye izin veren mutasyonları indüklendiği AX3 türü ve ardından AX3'ten daha yüksek bir dönüşüm verimliliğine sahip olan AX4 suşunun ilk kullanımını bildirilmiştir. AX4 suşu, *D. discoideum* genom projesinde sekanslanmış ve genomu aydınlatılmıştır (Eichinger et al., 2005).

D. discoideum'u model oganizma olarak kullanmanın faydaları

D. discoideum hücreleri, bakteri içeren agar plateler üzerinde veya sıvı ortamda hızlı ve ucuz bir şekilde büyütülebilmektedir (Bozzaro, 2013). Hücreler, oda sıcaklığı 22°C±2 olan bir laboratuar ortamında veya aynı sıcaklıktaki standart bir mikrobiyoloji inkübatöründe çoğaltılabilir. İkiye katlanma sürelerinin çok hızlı olması nedeniyle (bakteri ortamında 3-4 saat ve sıvı kültür ortamında 8-12 saat), hücreler çok sayıda büyütülebilir ve deneyler için kısa sürede istenen sayıya ulaşmaktadır. Biyokimyasal testler için kolaylıkla parçalanan ve -80°C dondurucuda süresiz olarak saklanabilen hücreler, 5-15 µm boyutlarında oldukları için mikroskobi ile rahatlıkla görüntülenebilmektedir.

D. discoideum genomu 34Mb boyutundadır ve altı haploid kromozomda bulunur (Eichinger et al., 2005). Tahminen 12.500 proteini kodlayan genom, tamamen dizilenmiş ve açıklanmıştır, organizma genetik manipülasyona uygundur ve araştırmacıların, ilgi konusu bir proteini hücreler içinde kolayca eksprese etmelerini sağlayan ekspresyon yapıları geliştirilmiştir (Faix et al., 2013). Önemli olarak, *D. discoideum*'daki genleri mutasyona uğratmak, geni nakavt etmek veya aktivitesini ya da ekspresyonunu azaltmak için bir dizi yaklaşım geliştirilmiştir. Bunlar arasında restriksiyon enzim aracılı entegrasyon (REMI) mutagenezi, bölgeye yönelik mutagenez, RNA interferansı ve homolog rekombinasyon yoluyla gen nakavt yer almaktadır (Kuhlmann, Popova, & Nellen, 2006). Gen nakavtını takiben, *D. discoideum* yaşam döngüsü, hücre içi ve hücreler arası yolakların izlenebilmesi için oluşturulan protokoller, hücresel işlevlerin büyüme ve gelişmenin herhangi bir aşamasında değerlendirilmesini mümkün kılmaktadır (Kimmel & Faix, 2006). Bunun yansıra *D. discoideum*, tüm fizyolojik süreçlerin korunduğu çok hücreli gerçek bir organizmada protein fonksiyonunun incelenmesine olanak sağlamaktadır. *D. discoideum*, Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüleri tarafından biyomedikal ve insan araştırmaları için bir model organizma olarak kabul edilmektedir (Sarah J. Annesley & Fisher, 2009). *D. discoideum*, diğer organizmalarda gözlemlenen karmaşıklık olmadan temel hücresel süreçleri incelemek için kullanılabilir. Pek çok insan hastalığı mitokondriyal disfonksiyon, anormal lizozomal fonksiyon, yüksek protein agregasyonu ve otofajik vakuoller gibi ortak hücresel özellikleri paylaştığından, *D. discoideum*'daki çalışmalar, ölçülebilir fenotipik sonuçları olan bir organizmada hücresel disfonksiyon ve patogenez arasındaki potansiyel nedensel mekanizmaların incelenmesine izin verir (S. J. Annesley et al., 2014).

D. discoideum, hücre ve gelişim biyolojisindeki temel süreçleri incelemek için bir model sistem olarak kullanılmıştır. Örneğin, *D. discoideum*, sitokinez sırasında hücre şeklinin düzenlenmesini ve siklin-bağımlı kinazların ve bunlarla ilişkili siklinlerin hücre döngüsü kontrolüne katılımını incelemek için kullanılmıştır (Huber, 2014; Taira & Yumura, 2017). Ökaryotik hücrelerde hücre ölümünün başlangıcını düzenlemede DNA onarım mekanizmalarını ve nükleolusun korunmuş rolünü incelemek için de yararlı olmuştur (Giusti, Tresse, Luciani, & Golstein, 2009; Hsu, Gaudet, Hudson, Pears, & Lakin, 2006). Memelilerde embriyogenez ve yara iyileşmesi dahil olmak üzere birçok temel sürecin altında yatan hücre göçünü incelemek için bir model sistem olarak kullanılması en önemli katkısı, olmuştur (Pervin et al., 2018). Amip-tipi hücre göçü hakkında bildiklerimizin çoğu ilk olarak *D. discoideum*'da ortaya çıkmıştır. Örneğin, *D. discoideum*'da hücre göçü sırasında aktive olan sitoskeletal yeniden düzenlemeler, hücre polaritesindeki değişiklikler ve sinyal yolakları, memeli lökositlerinde meydana gelen olaylara oldukça benzerdir (Affolter & Weijer, 2005; Cheng, Felix, & Othmer, 2020). İlk koronin proteini *D. discoideum*'un hücre iskeletinde, hücre hareketliliğini incelemek için tanımlanmıştır (De Hostos, Bradtke, Lottspeich, Guggenheim, & Gerisch, 1991). Koronin proteinleri, aktin dinamiklerinin düzenlenmesi, kalsiyum sinyali ve cAMP sinyali dahil olmak üzere çeşitli işlevlere sahiptir. Otoimmun hastalıklar, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, nörolojik bozukluklar ve kanser dahil olmak üzere birçok hastalık koroninlerin anormal ekspresyonuyla ilişkilendirilmiştir (Mori, Mode, & Pieters, 2018). Son olarak, *D. discoideum* gelişiminin geç aşamaları, ekstraselüler matriksin yapısı ve işlevi, hücre tiplerinin özelleşmesi, çok hücreliğin evrimi ve epitel hücre polaritesini düzenleyen mekanizmalar hakkında bilgi edinmek için bu model organizma yararlı olmuştur (Grifone, 2020; Huber & O'Day, 2017; Romeralo et

al., 2013; Schaap, 2016). Ökaryotik hücrelerin işleyişi ve davranışı hakkında edindiğimiz bilgiler *D. discoideum*'un model olarak kullanıldığı çalışma alanlarının yalnızca bir kısmıdır.

Nörodejeneratif hastalıkların araştırılmasında model bir organizma olan *D. discoideum*

D. discoideum, hastalıklarla ilişkili proteinlerin işlevlerini incelemek için model sistem olarak da büyük bir başarıyla kullanılmıştır. Çünkü *D. discoideum* genomu bazı hastalıklar ile ilişkilendirilen neden olan genler için de homologları kodlar (Escalante, 2011). Merkezi sinir sistemine ya da bir beyine sahip olmamasına rağmen, *D. discoideum* genomu diğer model organizmalarda var olmayan şekilde nörolojik hastalık ve bozukluklar ile ilişkilendirilmiş bir dizi gen homologunu kodlar (Huber, 2016). Hem tek hücreli hem de çok hücreli aşamalar içeren bir yaşam döngüsüne sahip olduğu için *D. discoideum*, gen eksikliği veya mutasyonunun yol açtığı hücresel etkileri incelemek için oldukça elverişli bir sistem sunmaktadır. Örneğin, amiyotrofik lateral skleroza ile ilişkili olduğu bilinen p97'deki mutasyonlarının bu hastalığa nasıl yol açtığını araştırmak için yapılan çalışmalarda etkili bir şekilde kullanılmıştır (Rijal et al., 2016). Yapılan başka bir araştırmada ise insandaki p97'nin *D. discoideum* homologları ile otofagozom oluşumu için gerekli olan otofajiyle ilişkili protein-9 arasında karşılıklı inhibe edici bir etkileşim olduğunu ortaya çıkartmıştır (Arhzaouy et al., 2012).

D. discoideum ayrıca Alzheimer (Otto & Williams, 2014), Huntington (Wang et al., 2011), Parkinson (Chen et al., 2017), epilepsi (Perry et al., 2020) ve prion hastalıklarının (McLaren, Mathavarajah, & Huber, 2019) altında yatan hücresel ve moleküler mekanizmaları incelemek için de kullanılmıştır.

D. discoideum, bu hastalıkların tedavisi için kullanılan terapötik bileşiklerin taraması için de kullanılmaktadır (Schaf, Damstra-Oddy, & Williams, 2019). Örnek olarak migren, epilepsi ve bipolar bozukluğu tedavi etmek için kullanılan valproik asidin etki mekanizması ilk olarak *D. discoideum*'da aydınlatılmıştır (Terbach et al., 2011). Geleceğe uzanan ve ışık tutan bu araştırmalar, insan hastalığının altında yatan hücresel mekanizmaları anlamamıza büyük olasılıkla önemli katkılar sağlamaktadır.

Alzheimer hastalığı araştırmalarında *D. Discoideum*

Alzheimer hastalığı (AH) dünya çapında milyonlarca insanı etkilemektedir, ancak hastalığın altında yatan hücresel ve moleküler mekanizmalarla ilgili bilgimiz hala sınırlıdır (Bondi, Edmonds, & Salmon, 2017). Erken başlangıçlı ailesel AH, başlıca presenilin-1 ve presenilin-2 gibi bazı genler ve bu genlerde oluşan mutasyonlar ile bağlantılıdır. Bu genler tarafından sırasıyla kodlanan PS1 ve PS2 proteinleri, amiloid prekürsör proteini (APP)'ni proteolitik olarak işlemektedir (Cai, An, & Kim, 2015). APP'nin normal olmayan işlenmesi, AH hastalarının beyinlerinde gözlemlenen amiloid plaklarının ana bileşeni olan amiloid beta (Aβ) peptitlerinin oluşumu ve birikimi ile sonuçlanmaktadır (O'Brien & Wong, 2011). Böylece, APP'nin anormal işlenmesi, hastalığın altında yatan mekanizmaları anlamaya yönelik bir odak haline gelmiştir.

İnsanlarda PS1 proteini, APP'yi işleyen ve gama-sekretaz adı verilen çok alt birimli bir proteaz kompleksi oluşturur (Kimberly et al., 2003). APP ayrıca betasekretaz-1 tarafından da proteolitik olarak işlenmektedir (Durrant, Ruscher, Sheppard, Coleman, & Özen, 2020). *D. discoideum* genomunun avantajı tüm gama-sekretaz bileşenlerinin homologlarını kodlamasıdır (Sharma et al., 2019). Bununla birlikte APP ya da betasekretaz-1 *D. discoideum* genomu tarafından kodlanmaz (Eichinger et al., 2005). APP homologu olmaması bir dezavantaj gibi görünse de yapılan bir araştırma sonucunda *D. discoideum*'un, insana ait APP'yi, Aβ peptitleri oluşturmak için işleyebildiğini göstermiştir (McMains, Myre, Kreppel, & Kimmel, 2010). Sonuç olarak şu bilgiye ulaşılmıştır: Gama-sekretaz homologlarına sahip olmayan *D. discoideum*, Aβ peptitlerini üretememiş ancak APP'nin anormal şekilde işlenmesi sonucu oluşan ara ürünlerini ortaya çıkartmıştır.

Yine aynı çalışma ekibi elde edilen sonuçlardan hareket ederek yukarıda bahsedilen homologların her birini nakavt etmek için homolog rekombinasyonu yöntemi kullanarak *D. discoideum* büyümesi ve gelişimi üzerindeki etkisini değerlendirmişler. Bakterilerin besin olarak bulunduğu kültür ortamında *D. discoideum* hücrelerinin fagositoz yeteneklerinin azaldığı gözlemlenmiş ve buna bağlı olarak olarak nakavt edilen hücrelerin büyüme ve gelişmede bazı kusurlar sergiledikleri gösterilmiştir. Söz konusu

kusurlar; büyümede azalma, gelişmede gecikme, gelişimin orta-geç aşamalarında anormal morfoloji ve hücre farklılaşmasında bozulma şeklinde gözlenmiştir (McMains et al., 2010). Bu çalışma ile gama sekretaz işlevini fagositoza bağlayan ilk kanıtı bir model organizma üzerinde sunmuş oldu.

Aynı moleküler yaklaşım üzerine hipotezi kurulan başka bir çalışmada ise, *D. discoideum* gelişimi esnasında salgılanan bir molekül olan differansiasyon indükleyici faktör-1(Kubohara & Kikuchi, 2018) ele alınmıştır. Bu faktör memeli hücreleri üzerinde anti-proliferatif etkilere sahip olduğu bilinmektedir (Arioka et al., 2017) ve APP'nin işlenmesini ve Aβ peptidlerinin salgılanmasını azalttığı bu model organizmada gösterilmiştir (Kubohara & Kikuchi, 2018). Bahsedilen bu çalışmalar *D. discoideum*'un gama-sekretaz fonksiyonunu daha ayrıntılı araştırabilmek için kullanma potansiyelini işaret etmektedir.

Huntington hastalığı araştırmalarında *D. Discoideum*

Huntington hastalığı, genellikle 30 ila 50 yaşları arasında ortaya çıkan yıkıcı bir nörolojik bozukluktur. Günümüzde hastalığı yavaşlatacak veya önleyecek bir tedavi maalesef mevcut değildir (Jimenez-Sanchez, Licitra, Underwood, & Rubinsztein, 2017). Hastalığın klinik bulguları motor fonksiyon kaybı, hafızada ve bilişsel işlevlerde gerileme, kişinin duygularını düzenleme yeteneğinde azalma ve erken ölüm şeklinde görülür (Ghosh & Tabrizi, 2018). Beynin belirli bölgelerinde nöronal kayıp ve atrofi gözlenir (Reiner, Dragatsis, & Dietrich, 2011). Hastalığın altında yatan moleküler nedenler incelendiğinde nedenler arasında huntingtin (HTT) proteininde gerçekleşen mutasyonlar ve özellikle de çoklu glutamin rezidüleri ihtiva eden N-terminal bölgesinin genişlemesi yer almaktadır (polyQ; DNA düzeyinde CAG) (Huang, Chen, & Zhang, 2016). PolyQ bölgesinin genişlemesi hastalığın karakteristik bir özelliği olduğu için araştırmacılar bu bölgenin neden genişlediğini açıklamaya yönelik hücresel ve moleküler mekanizmalara odaklanmışlardır (McColgan & Tabrizi, 2018).

HTT proteininin işlevi henüz tam olarak anlaşılamamıştır ancak HTT N-terminal fragmanının full-length proteinden polyQ mutasyonunu etkili bir şekilde uzaklaştırdığı anlaşılmıştır. HTT'nin normal işlevini daha iyi anlamak için araştırmacılar, *D. discoideum*'daki HTT homologunu nakavt etmişlerdir. HTT açısından nakavt edilen *D. discoideum* hücreleri, diğer ökaryotik sistemlerde görülen embriyonik letalitenin aksine canlılığını devam ettirmiştir. *D. discoideum*, Htt bir polyQ bölgesi içermemesine rağmen HTT eksikliğinin hücresel etkilerini incelemek için çok yararlı olmuştur. *D. discoideum*'daki HTT eksikliğinin hücre büyümesi ve şeklini, sitokinezi, hücre hareketliliğini ve kemotaksiyi, hücre-hücre adezyonunu nasıl etkilediği ortaya konmuş olup insanlarda HTT'nin işlevi hakkında yeni bilgiler sağlamıştır (Bhadoriya, Jain, Kaicker, Saidullah, & Saran, 2019).

Prion hastalıkları araştırmalarında *D. Discoideum*

Prionlar, amiloid lifleri oluşturmak üzere kümelenen ve yanlış katlanan proteinlerdir. Doğal proteinlerin yanlış katlanması ve kümeleşmesi, nörodejenerasyona yol açan bir dizi olayı başlatmaktadır (Soto & Pritzkow, 2018). Protein yanlış katlanmasıyla ilişkili bölgeler, yüksek miktarlarda glutamin ve asparagin içerir ve doğal olarak düzensizdir (Okazawa, 2007). Yapılan araştırmalar *D. discoideum*'un bugüne kadar araştırılan tüm sekanslanmış organizmalar arasında en fazla sayıda prion benzeri protein içerdiğini ortaya koymuştur. *D. discoideum* proteomu, büyüme ve gelişme boyunca eksprese edilen 1,773 prion benzeri proteinden oluşmaktadır (Bozzaro, 2019). Diğer model sistemlerden farklı olarak, endojen ve eksojen olarak eksprese edilen prion benzeri proteinler, *D. discoideum*'da yanlış katlanıp agrege olmaz aksine çözünür halde kalır. Hücreler yalnızca ısı stresine maruz kaldığında agregatlar oluşturur. Bu durum, ısı şok proteinleri ve ubikitin-proteazom sistemini içeren bir mekanizma aracılığı ile çekirdekte etkin bir şekilde parçalanırlar (Santarriaga, Fikejs, Scaglione, & Scaglione, 2019).

Bu bulgular, *D. discoideum*'un agrege olmaya yatkın proteomunu tolere etmek için stratejiler geliştirdiğini gösterir ve bu model organizmada gelecekteki araştırmaların, prion hastalıklarının tedavisinde kullanılacak terapötiklerin geliştirilmesi için yeni bilgiler sağlayabileceğini öne sürmektedir.

Parkinson hastalığı araştırmalarında *D. Discoideum*

Parkinson hastalığı (PH), AH'den sonra en sık görülen ikinci nörodejeneratif hastalıktır. Substansia nigradaki dopaminerjik nöronların kaybı ve Lewy cisimciklerinin oluşumu ile karakterizedir Ortaya çıkan semptomlar arasında progresif sertlik, bradikinezi, istirahat tremoru ve postüral instabilite yer alır (Tysnes & Storstein, 2017).

Günümüze kadar sekiz genin PH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu genlere bir moleküler şaperon olan PINK1'i ve bir serin proteaz olan HTRA2'yi kodlayan genler de dahildir (Klein & Westenberger, 2012). Bu proteinler, mitokondriyal proteinlerin doğru şekilde birleştirilmesine ve katlanmasına yardımcı olur (Hernandez, Tikhonova, & Karamyshev, 2020). *Invivo* çalışmalar ile bu genlerdeki mutasyonların, ROS seviyelerinde artışa ve beyin hücrelerine ait mitokondrilerinde yanlış katlanmış proteinlerin birikmesine neden olduğu gösterilmiştir (Selvaraj & Piramanayagam, 2019).

PH ile ilişkili genlerin çoğu *D. discoideum*'da homologlara sahiptir (Bozzaro, 2019). Bu durum, sinyal iletim yollarının evrim boyunca korunduğu anlamına gelirken ve bu proteinleri *D. discoideum*'da incelemek, PH patolojisini anlamamıza yardımcı olabilmektedir. PH ile ilişkili genlerden biri olan LRRK2, ilk olarak *D. discoideum*'da tanımlanan Roco protein kinaz ailesinin bir üyesidir. Roco kinazlar birkaç korunmuş alan içerir: protein-protein etkileşimleri için bir lösin açısından zengin tekrar alanı (LRR), bir Ras GTPaz protein alanı (Roc), Roc alanının bir C-terminali (COR) ve bir MAP3 kinaz alanı (MAPKKK). LRR alanındaki (R1441C, R1441G, R1441H), COR alanındaki (Y1699C) ve kinaz alanındaki (G2019S, I2020T) çeşitli mutasyonların PH'ye dahil olduğu gösterilmişken, katalitik alanların dışındaki mutasyonlar PH ile ilgili değildir (Gilsbach et al., 2012). Sonuçlar LRRK2'nin kinaz ve GTPaz aktivitelerinin PH patogenezinde çok önemli olduğunu ifade etmektedir (Nguyen & Moore, 2017).

D. discoideum'da 11 Roco ailesi üyesi vardır ve bunlardan 5'i fonksiyonel olarak çalışılmıştır (Marín, Egmond, & Haastert, 2008). Roco1 olarak da adlandırılan GbpC, *D. discoideum*'da cGMP aracılı kemotaksiste yer alan çok alanlı büyük bir proteindir (van Egmond & van Haastert, 2010). Korunan Roco ailesi alanlarına ek olarak, GbpC, Roc alanının GDP/GTP değişimini hızlandıran bir RasGEF alanı ve GbpC'nin GTP'ye bağlanmasını uyaran iki cGMP bağlayıcı alan içerir. GbpC null mutantlar veya RasGEF, Roc, kinaz alanından yoksun mutantlar, kemotaksiste bazı defektler göstermştir. Dinlenme hücrelerinde, GbpC sitoplazmada lokalize olur, daha sonra cAMP ile stimülasyon üzerine veya ozmotik stres koşulları altında cGMP ve guanilil siklazdan bağımsız bir şekilde hücre korteksine yer değiştirir (Bosgraaf & Van Haastert, 2003). Lipit bağlanmasından sorumlu olan GRAM alanındaki bir mutasyon, kemotaksis sırasında hem membran ilişkisini hem de GbpC fonksiyonunun aktivasyonunu bozmuştur. Bu nedenle, hücre dışı cAMP stimülasyonunun, kemotaksis sırasında kinaz aktivitesinin hücre içi cGMP aracılı aktivasyonunu ortaya çıkardığı ve ayrı ayrı GbpC'nin GRAM-bağımlı translokasyonunu indüklediği öne sürülmüştür. Bu, sitoplazmada lokalize olan memeli hücrelerindeki LRRK2'ye benzerken, membranla ilişkili dimerik form fizyolojik olarak aktiftir ve kinaz ve GTP bağlanma aktivitelerini uygulayabilir (Kortholt et al., 2012).

Pats1 veya Roco2'nin sitokinezde rol oynadığı gösterilmiştir. Roco2 eksikliği olan mutantlar, wildtype hücrelerden daha hızlı büyür, ancak daha yavaş toplanır ve wildtype hücrelere kıyasla daha büyük agregatlar oluşturur. Roco 2 null hücreler ayrıca birçok çekirdek içerir (van Egmond & van Haastert, 2010). Roco2, kemotaksis ve rastgele hücre motilitesi sırasında psödopod uzaması için de önemlidir. Bunun nedeni, hücre polarizasyonu ve psödopodun genişlemesinde rol oynadığı gösterilen aktin bağlayıcı protein filaminiyle ve yaşam döngüsünün slug aşamasında fotosensoriyel sinyallemeden kaynaklanıyor olabilir (Marín et al., 2008). Filamin bir yapı iskeleti proteinidir ve AMPK dahil birçok proteini bağladığı, dolayısıyla PH ile *D. discoideum*'da mitokondriyal disfonksiyonda rol oynayan sinyal yolları arasındaki bağlantıyı desteklediği gösterilmiştir (Sarah J. Annesley, Bandala-Sanchez, Ahmed, & Fisher, 2007). Memelilerde, filamin 1 (FLN1) gelişen beyinde yüksek oranda eksprese edilir ve nöronal göç için gereklidir (Baldassarre et al., 2009).

PH ile ilişkili bir proteinin (α-sinüklein) *D. discoideum*'da homologu yoktur. Homologun bulunmaması bu proteinin incelenmesi için benzersiz bir yol sağlamaktadır. Proteinin çeşitli mutasyonları, *D. discoideum*'da ifade edilebilir ve işlevleri, endojen izoformlardan müdahale olmaksızın incelenebilmektedir (Fernando, 2012). α-Sinüklein, Parkinson hastalarında görülen karakteristik Lewy cisimlerinin ana bileşenidir (Fields, Bengoa-Vergniory, & Wade-Martins, 2019). α-sinüklein geninin

hiper ekspresyonu veya mutasyonlarının mitokondriyal anormallikler ve ailesel PH'nin başlangıcı ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır (Rocha, De Miranda, & Sanders, 2018).

α-sinükleinin işlevini incelemek için, *D. discoideum*'da wildtype ve insan α-sinükleininin hastalıkla ilişkili iki mutant formu eksprese edilmiştir. Her üç form da bakteri besin ortamında fagositozu ve büyümeyi bozdukları için sitotoksik etki gösterniştir. İki mutant formun ekspresyonu, aynı zamanda, mitokondriyal disfonksiyon ile tutarlı bir AMPK-bağımlı şekilde yaşam döngüsünün çok hücreli slug aşamasında fototaksiyi bozduğu tespit edilmiştir.

Mitokondriyal disfonksiyonun PH patogenezinde rol oynadığı bulunmuştur (Bose & Beal, 2016). Örneğin, mitokondriyal kompleks I aktivitesinin PH'li hastalarda azaldığı gösterilmiştir ve rotenon gibi Kompleks I inhibitörleri sıçanlarda PH'ye benzer özellikleri indükler (Heinz et al., 2017; Schapira et al., 1990). Bununla birlikte, daha fazla fenotipik karakterizasyon, α-sinükleinin neden olduğu anormal fenotip modelinin, genelleştirilmiş mitokondriyal bozukluklarda gözlenenden farklı olduğunu göstermiştir (Fernando, 2012). Ayrıca, α-sinüklein ekspresyonu, hücreleri Legionella enfeksiyonundan korurken, mitokondriyal disfonksiyon, enfekte hücreler içinde artmış Legionella proliferasyonuna neden olur. Bu sonuçlar, mitokondriyal disfonksiyonda AMPK aracılı sitopatoloji ile ilişkili olanlardan farklı α-sinüklein sitotoksisite yolakları olduğunu göstermektedir (S. J. Annesley et al., 2014).

Sonuç

D. discoideum genomunun homolog gen ve proteinler içermesi, bu model organizmayı yararlı bir biyomedikal sistem haline getirmektedir. Sekanslanarak dictyBase adlı veri tabanında araştırmacıların bilgisine açık olan *D. discoideum* genomu, bu alanda araştırma yapan araştırmacıların, gen işlevinin karmaşık çok işlevli yönlerini daha net bir şekilde incelemelerine olanak tanımaktadır. *D. discoideum*'daki çalışmaların, insan nörodejeneratif hastalıklarının altında yatan kusurların anlaşılmasını destekleyen, tamamlayan veya geliştiren ya da gelecekte bunu yapabilecek bilgileri sağladığı örnekler sunulmuştur. Bu organizma ile daha yüksek bir organizmada veya nöronal hücre modellerinde yürütülen translasyonel araştırmalar hem *D. discoideum*'un hücresel fizyolojisini hem de insan hastalıklarının hücresel mekanizmalarını anlamak için araştırmacılara daha fazla bilgi sağlayacak ve bilimsel katkıda bulunacaktır.

References

Affolter, M., & Weijer, C. J. (2005). Signaling to cytoskeletal dynamics during chemotaxis. *Developmental Cell*, *9*(1), 19–34. https://doi.org/10.1016/j.devcel.2005.06.003

Annesley, S. J., Chen, S., Francione, L. M., Sanislav, O., Chavan, A. J., Farah, C., … Fisher, P. R. (2014). Dictyostelium, a microbial model for brain disease. *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*, *1840*(4), 1413–1432. https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.10.019

Annesley, Sarah J., Bandala-Sanchez, E., Ahmed, A. U., & Fisher, P. R. (2007). Filamin repeat segments required for photosensory signalling in Dictyostelium discoideum. *BMC Cell Biology*, *8*. https://doi.org/10.1186/1471-2121-8-48

Annesley, Sarah J., & Fisher, P. R. (2009). Dictyostelium discoideum-a model for many reasons. *Molecular and Cellular Biochemistry*, *329*(1–2), 73–91. https://doi.org/10.1007/s11010-009-0111-8

Arhzaouy, K., Strucksberg, K. H., Tung, S. M., Tangavelou, K., Stumpf, M., Faix, J., … Eichinger, L. (2012). Heteromeric p97/p97R155C Complexes Induce Dominant Negative Changes in Wild-Type and Autophagy 9-Deficient Dictyostelium strains. *PLoS ONE*, *7*(10). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046879

Arioka, M., Takahashi-Yanaga, F., Kubo, M., Igawa, K., Tomooka, K., & Sasaguri, T. (2017). Anti-tumor effects of differentiation-inducing factor-1 in malignant melanoma: GSK-3-mediated inhibition of cell proliferation and GSK-3-independent suppression of cell migration and invasion. *Biochemical Pharmacology*, *138*, 31–48. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.05.004

Baldassarre, M., Razinia, Z., Burande, C. F., Lamsoul, I., Lutz, P. G., & Calderwood, D. A. (2009). Filamins regulate cell spreading and initiation of cell migration. *PLoS ONE*, *4*(11), e7830.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007830

Bhadoriya, P., Jain, M., Kaicker, G., Saidullah, B., & Saran, S. (2019). Deletion of Htt cause alterations in cAMP signaling and spatial patterning in Dictyostelium discoideum. *Journal of Cellular Physiology*, *234*(10), 18858–18871. https://doi.org/10.1002/jcp.28524

Bondi, M. W., Edmonds, E. C., & Salmon, D. P. (2017). Alzheimer's disease: Past, present, and future. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *23*(9-10 Special Issue), 818–831. https://doi.org/10.1017/S135561771700100X

Bose, A., & Beal, M. F. (2016). Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*, 216–231. https://doi.org/10.1111/jnc.13731

Bosgraaf, L., & Van Haastert, P. J. M. (2003). Roc, a Ras/GTPase domain in complex proteins. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*, *1643*(1–3), 5–10. https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2003.08.008

Bozzaro, S. (2013). The Model Organism Dictyostelium discoideum, 17–37. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-302-2_2

Bozzaro, S. (2019). The past, present and future of dictyostelium as a model system. *International Journal of Developmental Biology*, *63*(9–10), 321–331. https://doi.org/10.1387/ijdb.190128sb

Cai, Y., An, S. S. A., & Kim, S. (2015). Mutations in presenilin 2 and its implications in Alzheimer's disease and other dementia-associated disorders. *Clinical Interventions in Aging*, *10*, 1163–1172. https://doi.org/10.2147/CIA.S85808

Chen, S., Annesley, S. J., Jasim, R. A. F., Musco, V. J., Sanislav, O., & Fisher, P. R. (2017). The Parkinson's disease-associated protein DJ-1 plays a positive nonmitochondrial role in endocytosis in Dictyostelium cells. *DMM Disease Models and Mechanisms*, *10*(10), 1261–1271. https://doi.org/10.1242/dmm.028084

Cheng, Y., Felix, B., & Othmer, H. G. (2020). The Roles of Signaling in Cytoskeletal Changes, Random Movement, Direction-Sensing and Polarization of Eukaryotic Cells. *Cells*, *9*(6). https://doi.org/10.3390/cells9061437

De Hostos, E. L., Bradtke, S., Lottspeich, E., Guggenheim, H., & Gerisch, G. (1991). Coronin, an actin binding protein of Dictyostelium discoideum localized to cell surface projections, has sequence similarities to G protein β subunits. *EMBO Journal*, *10*(13), 4097–4104. https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1991.tb04986.x

Durrant, C. S., Ruscher, K., Sheppard, O., Coleman, M. P., & Özen, I. (2020). Beta secretase 1-dependent amyloid precursor protein processing promotes excessive vascular sprouting through NOTCH3 signalling. *Cell Death and Disease*, *11*(2). https://doi.org/10.1038/s41419-020-2288-4

Eichinger, I., Pachebat, J. A., Glöckner, G., Rajandream, M. A., Sucgang, R., Berriman, M., … Kuspa, A. (2005). The genome of the social amoeba Dictyostelium discoideum. *Nature*, *435*(7038), 43–57. https://doi.org/10.1038/nature03481

Escalante, R. (2011). Dictyostelium as a model for human disease. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, *22*(1), 69. https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2010.12.001

Faix, J., Linkner, J., Nordholz, B., Platt, J. L., Liao, X.-H., & Kimmel, A. R. (2013). The Application of the Cre-loxP System for Generating Multiple Knock-out and Knock-in Targeted Loci, 249–267. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-302-2_13

Fernando, S. G. (2012). *α-synuclein cytotoxicity in Dictyostelium: A model of Parkinson's disease.* La Trobe University. Retrieved from https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=PhD+Thesis&title=α-synuclein+cytotoxicity+in+Dictyostelium:+A+model+of+Parkinson%27s+disease&author=S.+G.+Fernando&publication_year=2012&

Fields, C. R., Bengoa-Vergniory, N., & Wade-Martins, R. (2019). Targeting Alpha-Synuclein as a Therapy for Parkinson's Disease. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *12*, 1–14. https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00299

Ghosh, R., & Tabrizi, S. J. (2018). Clinical features of huntington's disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, *1049*, 1–28. https://doi.org/10.1007/978-3-319-71779-1_1

Gilsbach, B. K., Ho, F. Y., Vetter, I. R., Van Haastert, P. J. M., Wittinghofer, A., & Kortholt, A. (2012). Roco kinase structures give insights into the mechanism of Parkinson disease-related leucine-rich-repeat kinase 2 mutations. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *109*(26), 10322–10327. https://doi.org/10.1073/pnas.1203223109

Giusti, C., Tresse, E., Luciani, M. F., & Golstein, P. (2009). Autophagic cell death: Analysis in Dictyostelium. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*, *1793*(9), 1422–1431. https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2008.12.005

Grifone, T. J. (2020). Cell polarity and oncogenesis: common mutations contribute to altered cellular polarity and promote malignancy. *Nucleus (India)*. https://doi.org/10.1007/s13237-020-00313-4

Heinz, S., Freyberger, A., Lawrenz, B., Schladt, L., Schmuck, G., & Ellinger-Ziegelbauer, H. (2017). Mechanistic Investigations of the Mitochondrial Complex i Inhibitor Rotenone in the Context of Pharmacological and Safety Evaluation. *Scientific Reports*, *7*. https://doi.org/10.1038/srep45465

Hernandez, S. M., Tikhonova, E. B., & Karamyshev, A. L. (2020). Protein-Protein Interactions in Alpha-Synuclein Biogenesis: New Potential Targets in Parkinson's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *12*. https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00072

Hsu, D. W., Gaudet, P., Hudson, J. J. R., Pears, C. J., & Lakin, N. D. (2006). DNA damage signaling and repair in Dictyostelium discoideum. *Cell Cycle*, *5*(7), 702–708. https://doi.org/10.4161/cc.5.7.2626

Huang, W. J., Chen, W. W., & Zhang, X. (2016). Huntington's disease: Molecular basis of pathology and status of current therapeutic approaches. *Experimental and Therapeutic Medicine*, *12*(4), 1951–1956. https://doi.org/10.3892/etm.2016.3566

Huber, R. J. (2014). The cyclin-dependent kinase family in the social amoebozoan Dictyostelium discoideum. *Cellular and Molecular Life Sciences*, *71*(4), 629–639. https://doi.org/10.1007/s00018-013-1449-3

Huber, R. J. (2016). Using the social amoeba Dictyostelium to study the functions of proteins linked to neuronal ceroid lipofuscinosis. *Journal of Biomedical Science*, *23*(1), 1–15. https://doi.org/10.1186/s12929-016-0301-0

Huber, R. J., & O'Day, D. H. (2017). Extracellular matrix dynamics and functions in the social amoeba Dictyostelium: A critical review. *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*, *1861*(1), 2971–2980. https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2016.09.026

Jimenez-Sanchez, M., Licitra, F., Underwood, B. R., & Rubinsztein, D. C. (2017). Huntington's disease: Mechanisms of pathogenesis and therapeutic strategies. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *7*(7), 1–22. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a024240

Kessin, R. H. (2006). The secret lives of Dictyostelium. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, *346*, 3–14. https://doi.org/10.1385/1-59745-144-4:3

Kimberly, W. T., LaVoie, M. J., Ostaszewski, B. L., Ye, W., Wolfe, M. S., & Selkoe, D. J. (2003). γ-Secretase is a membrane protein complex comprised of presenilin, nicastrin, aph-1, and pen-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *100*(11), 6382–6387. https://doi.org/10.1073/pnas.1037392100

Kimmel, A. R., & Faix, J. (2006). Generation of multiple knockout mutants using the Cre-loxP system. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, *346*, 187–199. https://doi.org/10.1385/1-59745-144-4:187

Klein, C., & Westenberger, A. (2012). Genetics of Parkinson's disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *2*(1). https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008888

Kobayashi, N., Marin, M., Tanaka, Y., & Urushihara, H. (2005). On the Development of an Analysis System for Upstream Sequences in Dictyostelium discoideum Genome. *Computer Software*, *22*(3), 167–172. https://doi.org/10.11309/jssst.22.3_167

Kortholt, A., Van Egmond, W. N., Plak, K., Bosgraaf, L., Keizer-Gunnink, I., & Van Haastert, P. J. M. (2012). Multiple regulatory mechanisms for the Dictyostelium Roco protein GbpC. *Journal of Biological Chemistry*, *287*(4), 2749–2758. https://doi.org/10.1074/jbc.M111.315739

Kubohara, Y., & Kikuchi, H. (2018). Dictyostelium: An Important Source of Structural and Functional Diversity in Drug Discovery. *Cells*, *8*(1), 6. https://doi.org/10.3390/cells8010006

Kuhlmann, M., Popova, B., & Nellen, W. (2006). RNA interference and antisense-mediated gene silencing in Dictyostelium. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, *346*, 211–226. https://doi.org/10.1385/1-59745-144-4:211

Loomis, W. F. (2014). Cell signaling during development of dictyostelium. *Developmental Biology*. https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2014.04.001

Marín, I., Egmond, W. N., & Haastert, P. J. M. (2008). The Roco protein family: a functional perspective. *The FASEB Journal*, *22*(9), 3103–3110. https://doi.org/10.1096/fj.08-111310

Mathavarajah, S., Flores, A., & Huber, R. J. (2017). Dictyostelium discoideum: A Model System for Cell and Developmental Biology. *Current Protocols in Essential Laboratory Techniques*, *15*(1), 14.1.1-14.1.19. https://doi.org/10.1002/cpet.15

McColgan, P., & Tabrizi, S. J. (2018). Huntington's disease: a clinical review. *European Journal of Neurology*, *25*(1), 24–34. https://doi.org/10.1111/ene.13413

McLaren, M., Mathavarajah, S., & Huber, R. (2019). Recent Insights into NCL Protein Function Using the Model Organism Dictyostelium discoideum. *Cells*, *8*(2), 115. https://doi.org/10.3390/cells8020115

McMains, V. C., Myre, M., Kreppel, L., & Kimmel, A. R. (2010). Dictyostelium possesses highly diverged presenilin/γ-secretase that regulates growth and cell-fate specification and can accurately process human APP: A system for functional studies of the presenilin/γ-secretase complex. *DMM Disease Models and Mechanisms*, *3*(9–10), 581–594. https://doi.org/10.1242/dmm.004457

Mori, M., Mode, R., & Pieters, J. (2018). From phagocytes to immune defense: Roles for coronin proteins in dictyostelium and mammalian immunity. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *8*(MAR). https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00077

Nguyen, A. P. T., & Moore, D. J. (2017). Understanding the GTPase activity of LRRK2: Regulation, function, and neurotoxicity. *Advances in Neurobiology*, *14*, 71–88. https://doi.org/10.1007/978-3-319-49969-7_4

O'Brien, R. J., & Wong, P. C. (2011). Amyloid precursor protein processing and alzheimer's disease. *Annual Review of Neuroscience*, *34*, 185–204. https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-061010-113613

O'Day, D. H., & Keszei, A. (2012). Signalling and sex in the social amoebozoans. *Biological Reviews*, *87*(2), 313–329. https://doi.org/10.1111/j.1469-185X.2011.00200.x

Okazawa, H. (2007). Glutamine/Asparagine-Rich Regions in Proteins and Polyglutamine Diseases. *Protein Misfolding, Aggregation, and Conformational Diseases*, 451–463. https://doi.org/10.1007/978-0-387-36534-3_22

Otto, G. P., & Williams, R. S. B. (2014). Social amoeba and dementia: Dictyostelium as an animal replacement model for research into Alzheimer's disease. *Biochemist*, *36*(3), 4–7. https://doi.org/10.1042/bio03603004

Perry, C. J., Finch, P., Müller-Taubenberger, A., Leung, K. Y., Warren, E. C., Damstra-Oddy, J., … Williams, R. S. B. (2020). A new mechanism for cannabidiol in regulating the one-carbon cycle and methionine levels in Dictyostelium and in mammalian epilepsy models. *British Journal of Pharmacology*, *177*(4), 912–928. https://doi.org/10.1111/bph.14892

Pervin, M. S., Itoh, G., Talukder, M. S. U., Fujimoto, K., Morimoto, Y. V., Tanaka, M., … Yumura, S. (2018). A study of wound repair in Dictyostelium cells by using novel laserporation. *Scientific Reports*, *8*(1). https://doi.org/10.1038/s41598-018-26337-0

Redi, C. A. (2013). Dictyostelium discoideum protocols. *European Journal of Histochemistry*, *57*(3), 9. https://doi.org/10.4081/ejh.2013.br9

Reiner, A., Dragatsis, I., & Dietrich, P. (2011). Genetics and neuropathology of huntington's disease. *International Review of Neurobiology*, *98*, 325–372. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381328-2.00014-6

Rijal, R., Arhzaouy, K., Strucksberg, K. H., Cross, M., Hofmann, A., Schröder, R., … Eichinger, L. (2016). Mutant p97 exhibits species-specific changes of its ATPase activity and compromises the UBXD9-mediated monomerisation of p97 hexamers. *European Journal of Cell Biology*, *95*(6–7), 195–207. https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2016.03.004

Rocha, E. M., De Miranda, B., & Sanders, L. H. (2018). Alpha-synuclein: Pathology, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, *109*, 249–257. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2017.04.004

Romeralo, M., Skiba, A., Gonzalez-Voyer, A., Schilde, C., Lawal, H., Kedziora, S., … Schaap, P. (2013). Analysis of phenotypic evolution in Dictyostelia highlights developmental plasticity as a likely consequence of colonial multicellularity. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, *280*(1764). https://doi.org/10.1098/rspb.2013.0976

Sanders, D., Borys, K. D., Kisa, F., Rakowski, S. A., Lozano, M., & Filutowicz, M. (2017). Multiple Dictyostelid Species Destroy Biofilms of Klebsiella oxytoca and Other Gram Negative Species. *Protist*, *168*(3), 311–325. https://doi.org/10.1016/j.protis.2017.04.001

Santarriaga, S., Fikejs, A., Scaglione, J., & Scaglione, K. M. (2019). A Heat Shock Protein 48 (HSP48) Biomolecular Condensate Is Induced during Dictyostelium discoideum Development . *MSphere*, *4*(3). https://doi.org/10.1128/msphere.00314-19

Schaap, P. (2016). Evolution of developmental signalling in Dictyostelid social amoebas. *Current Opinion in Genetics and Development*, *39*, 29–34. https://doi.org/10.1016/j.gde.2016.05.014

Schaf, J., Damstra-Oddy, J., & Williams, R. S. B. (2019). Dictyostelium discoideum as a pharmacological model system to study the mechanisms of medicinal drugs and natural products. *International Journal of Developmental Biology*, *63*(9–10), 541–550. https://doi.org/10.1387/ijdb.190228rw

Schapira, A. H. V., Cooper, J. M., Dexter, D., Clark, J. B., Jenner, P., & Marsden, C. D. (1990). Mitochondrial Complex I Deficiency in Parkinson's Disease. *Journal of Neurochemistry*, *54*(3), 823–827. https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1990.tb02325.x

Selvaraj, S., & Piramanayagam, S. (2019). Impact of gene mutation in the development of Parkinson's disease. *Genes and Diseases*, *6*(2), 120–128. https://doi.org/10.1016/j.gendis.2019.01.004

Sharma, D., Otto, G., Warren, E. C., Beesley, P., King, J. S., & Williams, R. S. B. (2019). Gamma secretase orthologs are required for lysosomal activity and autophagic degradation in Dictyostelium discoideum, independent of PSEN (presenilin) proteolytic function. *Autophagy*, *15*(8), 1407–1418. https://doi.org/10.1080/15548627.2019.1586245

Soto, C., & Pritzkow, S. (2018). Protein misfolding, aggregation, and conformational strains in neurodegenerative diseases. *Nature Neuroscience*, *21*(10), 1332–1340. https://doi.org/10.1038/s41593-018-0235-9

Taira, R., & Yumura, S. (2017). A novel mode of cytokinesis without cell-substratum adhesion. *Scientific Reports*, *7*(1). https://doi.org/10.1038/s41598-017-17477-w

Terbach, N., Shah, R., Kelemen, R., Klein, P. S., Gordienko, D., Brown, N. A., … Williams, R. S. B. (2011). Identifying an uptake mechanism for the antiepileptic and bipolar disorder treatment valproic acid using the simple biomedical model Dictyostelium. *Journal of Cell Science*, *124*(13), 2267–2276. https://doi.org/10.1242/jcs.084285

Tysnes, O. B., & Storstein, A. (2017). Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, *124*(8), 901–905. https://doi.org/10.1007/s00702-017-1686-y

van Egmond, W. N., & van Haastert, P. J. M. (2010). Characterization of the Roco protein family in Dictyostelium discoideum. *Eukaryotic Cell*, *9*(5), 751–761. https://doi.org/10.1128/EC.00366-09

Wang, Y., Steimle, P. A., Ren, Y., Ross, C. A., Robinson, D. N., Egelhoff, T. T., … Iijima, M. (2011). Dictyostelium huntingtin controls chemotaxis and cytokinesis through the regulation of myosin II phosphorylation. *Molecular Biology of the Cell*, *22*(13), 2270–2281. https://doi.org/10.1091/mbc.E10-11-0926

Presentation ID / Sunum No= 8

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Kanserli Çocuklarda Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Kullanımının İncelenmesi: Sistematik İnceleme

Aslı AKDENİZ KUDUBEŞ[1], Murat BEKTAŞ[2]

[1]Öğr. Gör. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği AD, İzmir, Türkiye, asliakdeniz@hotmail.com, 02324126973, 05432715190, ORCID ID: 0000-0002-0911-8182 (SORUMLU YAZAR)

[2]Doç. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği AD, İzmir, Türkiye, mbekta@gmail.com, 02324124782, 05326814737, ORCID ID: 0000-0003-3327-8204

Öz

Amaç: Bu sistematik incelemede, kanserli çocuklarda tamamlayıcı ve alternatif tıp (TAT) kullanımının incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kanserli çocuklarda TAT kullanımı ile ilgili 2005-2018 yılları arasında yapılan çalışmaları belirlemek için Medline/PubMed, EBSCO ve Cochrane veri tabanları taranmıştır. Tarama yapılırken, "pediatrik onkoloji hastası, kanserli çocuk, tamamlayıcı ve alternatif tıp" anahtar sözcükleri kullanılmıştır. Anahtar kelimelerle yapılan tarama sonucunda 1553 makaleye ulaşılmıştır. Bu makalelerden PRISMA Akış Şemasına göre kriterlere uyan on makale incelemeye alınmıştır.

Bulgular: Makalelerin %90'ının sistematik derleme türünde olduğu, %20'sinde amacın pediatrik onkoloji hastalarında TAT kullanımına yönelik yayınlanmış çalışmaları gözden geçirmek olduğu belirlenmiştir.

Sonuç: Kanserli çocuklarda TAT uygulamalarında sıklıkla kullanılan yöntemler arasında; hipnoterapi, sanat terapisi, müzik tedavisi, diyetler, masaj, müzik terapisi, yoga gibi uygulamaların bulunduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Pediatri, onkoloji, tamamlayıcı ve alternatif tıp, kanser, çocuk.

REVIEW OF COMPLEMENTARY AND ALTERNATIVE MEDICINE USAGE IN CHILDREN WITH CANCER: SYSTEMATIC REVIEW

Abstract

Objective: This systematic review aimed to investigate the use of complementary and alternative medicine (CAM) of children with cancer.

Method: Medline/PubMed, EBSCO, Cochrane databases were searched for cancer is to identify studies related to the use of complementary and alternative medicine in children between the years of 2005-2018. While browsing the literature, "pediatric oncology patients, children with cancer, complementary and alternative medicine" keywords are used.

Results: As a result of browsing carried out with the keywords 1553 articles were reached. Ten articles that met the criteria according to the PRISMA Flowchart were reviewed. It was determined that the articles were in the systematic review type (90%) and review the published studies on the use of CAM in pediatric oncology patients (20%).

Conclusion: CAM used methods in children with cancer; hypnotherapy, art therapy, music therapy, diets, massage, music therapy, yoga.

Keywords: Pediatric, oncology, complementary and alternative medicine, cancer, child.

Giriş

Son yıllarda tüm dünya genelinde tamamlayıcı ve alternatif tıp kullanımı giderek artış göstermektedir. Alternatif tıp, modern biyotıp ya da tedaviler tarafından kabul edilmeyen ve tıbbi tedavilerin yerine geçen her türlü sağlık hizmetidir. Tamamlayıcı tıp ise tıbbi tedaviye ek olarak uygulanan tedavi ve bakım sistemleridir [1]. Tamamlayıcı ve alternatif tıp (TAT), tıbbın kavramsal çerçevesini çeşitlendirme, geleneksel olarak karşılanamayan talepleri karşılama ya da temel tıbba bir bütünlük katma yoluyla oluşan tanı, tedavi ve koruma sistemidir [2]. Birleşmiş Milletler Ulusal Sağlık Enstitüsü tamamlayıcı ve alternatif tıbbı 'belirli bir zaman diliminde, belli bir toplum veya kültürdeki politik olarak baskın olan sağlık sisteminin dışında kalan bütün sağlık hizmetlerini, yöntemlerini, uygulamalarını ve bunlara eşlik eden teori ve inançları kapsayan geniş bir sağlık alanı' şeklinde tanımlamaktadır. Bu tanım alanında en çok kabul gören tanım olmuştur [3]. Ulusal Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Merkezi (National Center for Complementary and Alternative Medicine [NCCAM]), TAT uygulamalarını alternatif tıbbi sistemler (homeopati veya geleneksel Çin tıbbı), zihin-beden tıbbı (meditasyon, dua, sanat, dans ve müzik gibi aktiviteler), biyolojik temelli tedaviler (bitkiler, diyet takviyeleri), manipülatif ve vücut temelli terapiler (kiropraktik mesaj) ve enerji terapileri (Qi gong, Reiki, iyileştirici dokunuş) olmak üzere beş kategoride sınıflandırmaktadır [4].

Tamamlayıcı ve alternatif tedaviler yetişkinler tarafından geniş ölçüde kullanılmaktadır. Bu yöntemler tamamlayıcı ve alternatif tedavi ürünlerine kolayca erişilmesi, toplumun inançlarının alternatif tıbbın etkili olduğu yönünde olması, karşılanamayan sağlık gereksinimleri ve sosyokültürel özellikler nedeniyle hem yetişkinlerde hem de çocuklarda yaygın olarak kullanılmaktadır [5]. Ancak TAT'ın yetişkinlerdeki kullanımına ilişkin yeterli veri olmasına rağmen, bu tedavilerin çocuklarda kullanımına ilişkin veriler oldukça sınırlıdır [6]. Sınırlı sayıda olan çalışmalar ise çocukları tedavi etmek için TAT kullanım sıklığını saptamayı amaçlamıştır. Ayrıca, çalışmaların çoğu kronik hastalığı olan çocuklar üzerine odaklanmıştır. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite sorunu olan çocukların %19.5'unun [7], kronik hastalığı olan[8] çocukların %57'sinin, otizm spektrum bozukluğu olan[9] çocukların %70'inin ve astımlı çocukların[10] %26.7'sinin en az bir çeşit TAT kullandığı belirlenmiştir. Kanserli çocuklarda ise TAT tedavilerinin geleneksel tedaviye tamamlayıcı olarak kullanıldığı ve kulanım sıklığının % 24 ile % 90 arasında olduğu belirtilmektedir [11,12]. Karalı ve arkadaşları (2013) 0-18 yaş arası kanserli Türk çocuklarında TAT kullanımının %73.3 olduğunu belirlemiştir [13]. Kanserli hastaların önemli bir kısmı TAT'ı tercih etmektedir [11,12]. Ancak, TAT uygulamalarının büyük bir kısmı sıklıkla kullanılmasına rağmen henüz test edilmemiştir. Bu nedenle kanserli çocuklarda TAT kullanımına yönelik çalışmalar oldukça sınırlıdır [14,15].

TAT tedavileri sıklıkla geleneksel kanser tedavisinin yan etkilerini azaltmak için kullanılmaktadır. Elverişsiz prognoz, daha önce TAT tedavisi kullanımı, yüksek eğitim düzeyi olan ebeveynler, ileri yaş ve dini inanç, kanser olan çocuklarda TAT tedavisinin kullanımı ile ilişkili faktörleri oluşturmaktadır [12]. Çocukların tedavisinde ilaç kullanmak istemeyen aileler TAT uygulamalarını kullanarak çocuklarının sorunlarını giderme yolunu seçmektedirler. Ayrıca çocuklarında sağlık sorunu olan ailelere aile yakınları tarafından TAT yöntemlerinden birini kullanmaları önerilmektedir. Ailelerin bu uygulamaları kullanmadan önce kanıta dayalı olup olmadığını öğrenme konusunda bilinçlendirilmesi önem taşımaktadır [14,15]. Bu bilinçlendirmeyi yapacak kişilerin öncelikle çocuğun herhangi bir sağlık sorununda çocukla ilgilenen sağlık profesyonellerinin olması beklenir. Bu amaçla sağlık profesyonellerinin çalıştıkları toplumun bu tedavilere yaklaşımını, bu uygulamaların olası riskleri, yararları ve kısıtlamaları gibi konularda bilgi sahibi olmaları gerekmektedir. Ayrıca çocuk ile ebeveynlerini bilgilendirme ve onlardan gelecek tüm soruları yanıtlayabilme bilgi ve becerisine sahip olmaları önemlidir. Bu bilgiler doğrultusunda, bu sistematik incelemede, kanserli çocuklarda TAT kullanımını konu alan araştırmaların incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Araştırmanın Tipi

Araştırma tanımlayıcı tipte ve sistematik derleme çalışmasıdır.

Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Bu araştırmada kanserli çocuklarda TAT kullanımı ile ilgili Ocak 2005-Haziran 2018 yılları arasında yapılan çalışmaları belirlemek içi tıp alanında sıklıkla kullanılan arama motoru olan Medline/ PubMed, EBSCO ve Cochrane veri tabanları taranmıştır. Tarama yapılırken, "pediatrik onkoloji hastası (pediatric oncology patient), kanserli çocuk (children with cancer), tamamlayıcı ve alternatif tıp (complementary and alternative medicine)" anahtar sözcükleri kullanılmıştır.

Bu incelemede şu başlıklar irdelenmiştir:

1. Pediatrik onkoloji hastalarında tamamlayıcı ve alternatif tıp konulu yayınlanmış makalelerin veri tabanına göre dağılımı
2. Pediatrik onkoloji hastalarında tamamlayıcı ve alternatif tıp konulu yayınlanmış makalelerin yıllara göre dağılımı
3. Pediatrik onkoloji hastalarında tamamlayıcı ve alternatif tıp konulu yayınlanmış makalelerin araştırma tiplerine göre dağılımı
4. Pediatrik onkoloji hastalarında tamamlayıcı ve alternatif tıp konulu yayınlanmış makalelerin amaçlarının dağılımı
5. Pediatrik onkoloji hastalarında tamamlayıcı ve alternatif tıp konulu yayınlanmış makalelerin sonuçlarının dağılımı

Çalışmada ele alınan makalelerin çalışmaya katılma ölçütleri şu şekilde belirlenmiştir:

*Araştırma makalelerinin dilinin İngilizce veya Türkçe olması.

* Araştırmaların 2005-2018 yıllarında yapılmış olması

* Pediatrik onkoloji hastalarını kapsaması

* Pediatrik onkoloji hastalarında tamamlayıcı ve alternatif tıp kullanım durumlarını içermesi

* Makalelerin tam metnine ulaşılmış olması

* Çalışmaların kanıt düzeyi yüksek randomize kontrollü çalışma, sistematik inceleme, deney-kontrol, kontrolsüz deneysel çalışma ya da yarı deneysel araştırma deseni ile yürütülmüş olması

Çalışmada ele alınan makalelerin dışlanma ölçütleri ise; Araştırma makalelerinin İngilizce veya Türkçe dışında farklı bir dilde yazılmış olması, araştırmanın pediatrik onkoloji hastaları dışındaki pediatrik popülasyonla yürütülmüş olması, araştırmanın tam metnine ulaşılamaması, makalenin derleme, olgu sunumu, kalitatif çalışma, ölçek çalışması ya da tanımlayıcı çalışma olması ve araştırmanın diğer veri tabanında da bulunması (tek bir veri tabanındaki değerlendirilir) olarak belirlenmiştir.

Verilerin Toplanması

Çalışmaların sistematik derlemeye dahil edilme sürecini özetleyen akış diyagramı Şekil 1'de sunulmuştur. Yapılan taramada toplamda 1553 çalışmaya ulaşılmış, 223 tanesi dublikasyon nedeniyle elenmiş, 1330 çalışma incelenmiş ve 1258 çalışma başlıklara dayalı olarak elenmiştir. Kalan 72 çalışmanın özeti iki araştırmacı tarafından dahil edilme ve dışlama kriterlerine göre değerlendirilmiş, gerek duyulduğunda tam metin incelemesi yapılmış, dahil edilme kriterlerine uymayan 62 çalışma elenmiştir. Toplamda 10 çalışma sistematik derlemeye dahil edilmiştir. Eleme nedenleri arasında; tamamlayıcı ve alternatif tıp değişkenini içermemesi ve çalışma popülasyonun farklı olması yer almaktadır. Çalışmaların sistematik derleme için seçimi, iki araştırmacı tarafından ayrı ayrı yürütüldü. Daha sonra yapılan karşılaştırmada, dahil edilme kriterleri üzerinde %100 oranında anlaşma olduğu belirlendi. Analize dahil edilen çalışmalar "PRISMA Akış Diyagramı Yönergesi" doğrultusunda hazırlanmış olup Şekil 1'de verilmiştir [16].

Şekil 1. Çalışmaların seçimindeki akış şeması (Flow Diyagram)

İncelenen makalelerin tümünde TAT kullanımıyla ilgili çeşitli alanlarda yayınlanmış makaleler taranarak sistematik inceleme yapılmıştır. Bu sistematik incelemelerde; pediatrik onkoloji hastalarında TAT kullanımına yönelik yayınlanmış çalışmalar, müzik, yoga ve masaj terapisinin kanserli çocuklara etkisini inceleyen çalışmalar, iğne ile ilişkili prosedürel ağrı ve distres için TAT uygulamalarının etkinliğini değerlendiren çalışmalar ve TAT uygulamalarında kullanılan bazı ilaçların etkinliğini ve güvenliğini değerlendiren çalışmalar incelenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Kanserli Çocuklarda Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Kullanımına Yönelik Yayınlanmış Makaleler

İstatistiksel Analiz

Araştırmaya dâhil edilebilen makaleler yayınlanma tarihi, araştırma tipi, yer aldığı veri tabanı, araştırmanın amacı, yöntemi, bulguları ve sonuçları açısından değerlendirildi. Veriler SPSS 15.0 istatistik paket programı ile analiz edildi ve analizlerde yüzde dağılımı kullanıldı.

Araştırmanın Etik Yönü

Çalışmada literatür tarama modeli kullanıldığından doğrudan insan veya hayvanlar üzerinde bir etki içermemektedir. Bu nedenle etik kurul onay kararına gereksinim bulunmamaktadır.

Araştırmanın Sınırlılıkları

Bu sistematik derlemeye dahil edilen makalelerin çoğunlukla sistematik derleme türünde olması ve çalışmaların çoğunda randomizasyon yöntemi kullanılmaması, bu çalışmanın sınırlılıkları arasında yer almaktadır.

Bulgular

Kanserli çocuklarda tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamalarını konu alan araştırma makalelerinin değerlendirildiği bu çalışmada incelenen on araştırmanın sonuçları sunulmuştur.

Pediatrik onkoloji hastalarında tamamlayıcı ve alternatif tıp konulu yayınlanmış makalelerin veri tabanına göre dağılımı

Araştırma kapsamına alınan makalelerin veri tabanlarına göre dağılımları incelendiğinde, üç makalenin Pubmed'te (%30), iki makalenin EBSCHO'da (%20) ve beş makalenin ise Cochrane (%50) veri tabanlarında yayınlandığı belirlenmiştir.

Pediatrik onkoloji hastalarında tamamlayıcı ve alternatif tıp konulu yayınlanmış makalelerin yıllara göre dağılımı

Araştırma kapsamına alınan makalelerin yıllara göre dağılımları incelendiğinde, 2006, 2008, 2009, 2012, 2013, 2014, 2015 yıllarında birer makale (%10) yayınlandığı saptanmıştır. Ayrıca, 2016 yılında ise üç makalenin (%30) yayınlandığı belirlenmiştir.

Pediatrik onkoloji hastalarında tamamlayıcı ve alternatif tıp konulu yayınlanmış makalelerin araştırma tiplerine göre dağılımı

Araştırma kapsamına alınan makalelerin araştırma tiplerine göre dağılımları incelendiğinde, incelenen dokuz makalenin sistematik derleme türünde (%90) ve bir makalenin ise randomize kontrollü bir pilot çalışma (%10) olduğu belirlenmiştir.

Değerlendirmeye alınan on araştırmanın amaçları yedi başlık altında toplanmıştır. Çalışmaların %20'sinde amacın pediatrik onkoloji hastalarında TAT kullanımına yönelik yayınlanmış çalışmaları sistematik olarak gözden geçirmek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca makalelerin %20'sinde ise amaç, TAT uygulamalarında kullanılan bazı ilaçların etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmektir (Tablo 2).

Tablo 2. Pediatrik onkoloji hastalarında tamamlayıcı ve alternatif tıp konulu yayınlanmış makalelerin amaçlarının dağılımı

İncelenen on araştırmanın sonuçları değerlendirilerek bütün sonuçlar üç başlık altında toplanmıştır. Araştırmaya alınan çalışmaların sonuçlarının dağılımı Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3. Pediatrik onkoloji hastalarında tamamlayıcı ve alternatif tıp konulu yayınlanmış makalelerin sonuçlarının dağılımı

Çalışma kapsamına alınan on çalışmanın sonuçları açık bir şekilde belirtilmiştir. Çalışma kapsamına alınan makale sonuçları incelendiğinde, kanserli çocuklarda TAT uygulamalarında sıklıkla kullanılan yöntemler arasında; hipnoterapi, sanat terapisi, müzik tedavisi, oral takviyeler ve diyetler, alternatif tıbbi

sistemler ve dua-dini uygulamalar bulunduğu ve TAT kullanım oranının % 6 ile % 100 arasında değiştiği belirlenmiştir [17,25]. Ayrıca, kanserli çocuklarda masajın kullanım oranının % 7 ile % 66 arasında değiştiği ve kanserli çocuklarda yan etkiler ve psikolojik durumları yönetmek için ek bir müdahale olarak güvenli bir şekilde uygulanabildiği saptanmıştır [18]. Başka bir makalede, müzik müdahalelerinin kanserli çocuklarda anksiyete, ağrı, yorgunluk ve yaşam kalitesi üzerinde yararlı etkileri olduğu ve müziğin kalp hızı, solunum hızı ve tansiyon üzerinde küçük bir etkiye sahip olabileceği belirlenmiştir [19]. TAT uygulamalarının özellikle ağrılı işlemler sırasında çocukların iyilik halini olumlu yönde etkilediği, dikkati başka yöne çekme ve hipnozun işlemlere bağlı ağrı ve distresin azaltılmasında klinik olarak değerli bir müdahale olduğu saptanmıştır [15,26]. Başka bir çalışmada ise Ganoderma lucidum'un kanserli çocuklarda birinci basamak tedavi olarak kullanımını doğrulamak için yeterli kanıt olmadığı ancak alternatif bir yardımcı olarak uygulanabileceği belirtilmiştir [21]. Ayrıca, homeopatinin kemoterapiye bağlı gelişen stomatit ve radyoterapiye bağlı gelişen dermatit yönetiminde etkin olduğu, herhangi bir yan etkisinin bulunmadığı ve en yaygın Avrupa ülkelerinde kullanıldığı saptanmıştır [17,22]. Kanser gibi çeşitli kronik hastalıkların tedavisinde Pycnogenol® kullanımını destekleyen kanıtların ise yetersiz olduğu belirtilmiştir [23]. Diğer bir çalışmada ise yoğun kemoterapi alan yatarak tedavi gören çocuklar için bireyselleştirilmiş yoganın çocukların yorgunluk düzeylerinin azalttığı ve yaşam kalitelerini arttığı belirlenmiştir [24] (Tablo 1).

Tartışma

Kanserli çocuklarda TAT kullanımını konu alan makalelerin değerlendirildiği bu çalışmada, sık kullanılan arama motoru olan Medline/ PubMed, EBSCO ve Cochrane veri tabanlarında 2005-2018 yılları arasında yayınlanan makalelerin tamamına ulaşılmıştır.

Çalışmada değerlendirilen makalelerin büyük bir kısmının 2010 yılı sonrasında yayınlandığı görülmektedir. Kanserli çocuklarda TAT uygulamalarını konu alan çalışmaların hem sayı olarak az olmasının hem de son yıllarda artış göstermesinin önemli olduğu düşünülmektedir. Kanserli çocuklarda TAT kullanımına yönelik çalışmaların az sayıda olması ve randomize kontrollü çalışmalar olmaması nedeniyle literatürün bu konuya yönelik çalışmalara ihtiyacının olduğu, bu nedenle araştırmacıların son yıllarda kanserli çocuklarda TAT kullanımı konusuna yöneldikleri düşünülmektedir [27,28].

Çalışmaların çoğunun sistematik derleme olduğu görülmektedir. Taranan çalışmalarda tamamlayıcı ve alternatif tıp yöntemlerinin uygulanma sıklığı ve kullanılan yöntemlerin etkinliğine ilişkin veriler içermektedir. Ancak araştırma yöntemleri kanıt değeri yönünden önem sırasına, geçerlilik ve güvenilirlik düzeylerine göre sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırmada en üst düzeyde meta-analizler, sistematik derlemeler ve randomize kontrollü çalışmalar yer almaktadır [29-31]. Sistematik derlemenin sağlık alanındaki önemi, kanıta dayalı uygulamalarda en güçlü kanıtların üretildiği bir araştırma yöntemi olmasından dolayı artmaktadır. Bu bağlamda konuyla ilgili yapılan çalışmaların çoğunun sistematik derleme ve birinin randomize kontrollü çalışma modelinde olması ve sistematik derlemelerin raporlama kalitesinin iyileştirilmesi için hem ulusal hem de uluslararası dergilerde yayınlanmış olan sistematik derlemelerin incelenmesi önem taşımaktadır [30]. Konuya yönelik yapılacak çalışmaların da en üst düzeyde kanıt sağlayacak biçimde planlanması gerektiği düşünülmektedir.

Araştırmaya alınan on çalışmanın altısında (%60) kanserli çocuklara TAT uygulanmaları sonucunda, özellikle ağrılı işlemler sırasında çocukların iyilik halini olumlu yönde etkilediği ve çocuklarda anksiyete, ağrı, yorgunluk ve yaşam kalitesi üzerinde yararlı etkileri olduğu sonucuna ulaşılmıştır. İncelenen sistematik derlemelerde örneklem büyüklüğü ve analizlerde önyargıların bulunup bulunmadığı da değerlendirilmiştir. Makale bulgularının uygun epidemiyolojik yöntemlerle araştırılması sonuçların uygulanabilirliği ve genellenebilirliği açısından değerlidir [32,33]. TAT uygulamalarının randomize kontrollü çalışmalar ile uygulanabilir olduğunun kanıtlanmasının olumlu bir gelişme olduğu düşünülmektedir.

Araştırmaya alınan makalelerde, pediatrik onkoloji hastalarında kullanılan TAT yöntemleri arasında müzik, yoga ve masaj terapisi gibi uygulamaların olduğu ve iğne ile ilişkili prosedürel ağrı ve distres için kullanılan TAT uygulamalarının etkinliğinin değerlendirildiği saptanmıştır. Literatür incelendiğinde, kanserli çocuklarda TAT uygulamalarının güvenirliğini test eden çalışmaların oldukça sınırlı olmasına rağmen kanserli çocukların ailelerinin önemli bir kısmının semptomlarla baş etmek için TAT uygulamalarını tercih ettiği görülmektedir [11-15]. Kanserli çocukların ebeveynlerinin TAT uygulamalarını kullanmadan önce güvenilir ve kanıta dayalı olup olmadığını öğrenme konusunda yönlendirilmesi ve bilinçlendirilmesinin önemli olduğu düşünülmektedir.

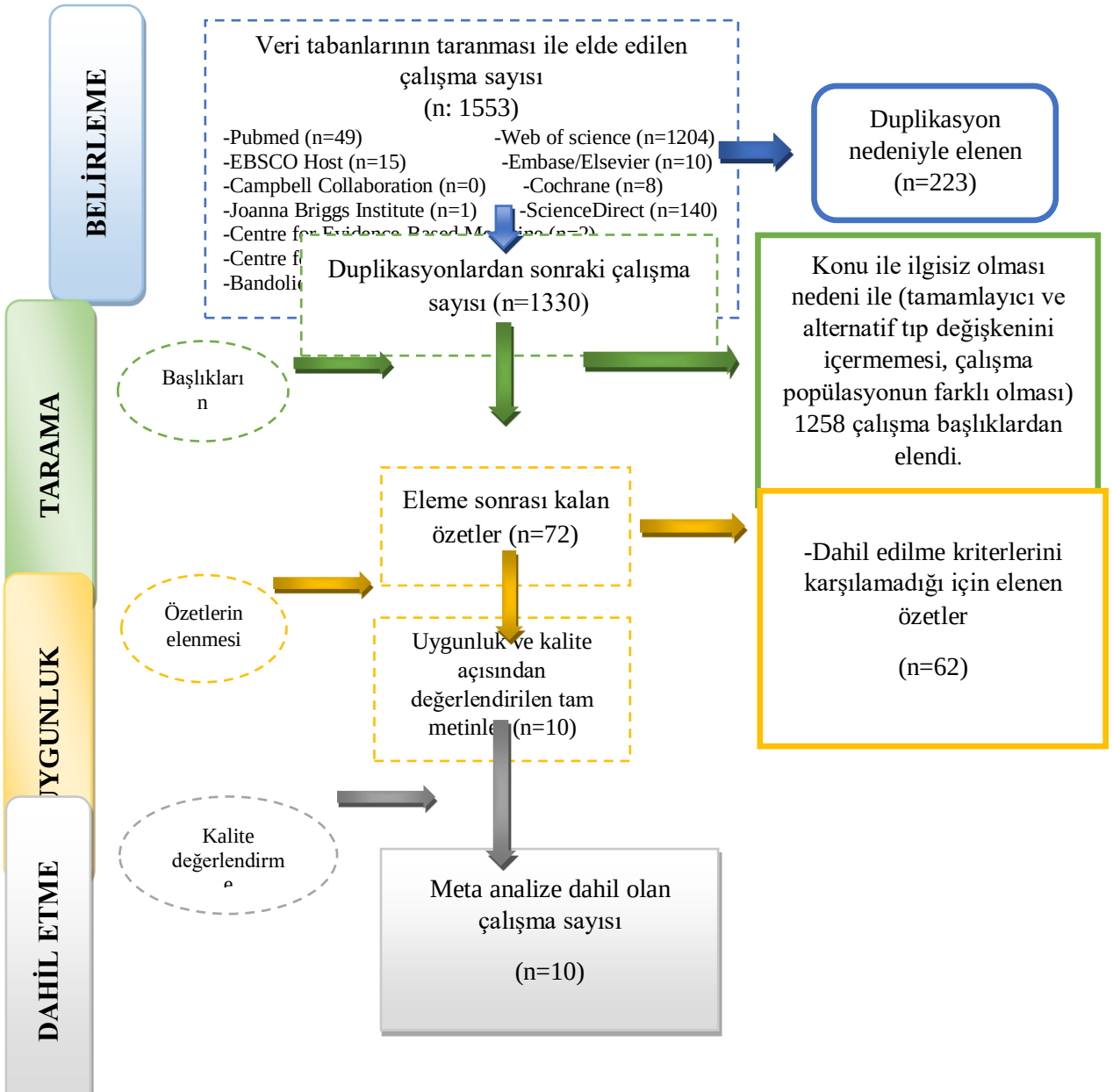
Sonuç

Kanserli çocuklarda tamamlayıcı ve alternatif tıp kullanımında yer alan yöntemleri inceleyen sistematik çalışmalara literatürde daha fazla yer verilmektedir. Aslında, tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamalarının etkilerini ve yan etkilerini gösteren ve kanıta dayalı araştırma bulgularını içeren randomize kontrollü çalışmalar oldukça sınırlı sayıdadır. Yurtdışında ve ülkemizde yaygın olarak kullanılan tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamalarına yönelik kanıta dayalı sonuçları içeren çalışmaların yapılmasına gereksinim bulunmaktadır.

Kaynakça

1. Kelly KM. Bringing evidence to complementary and alternative medicine in children with cancer: focus on nutrition-related therapies. Pediatr Blood Cancer 2008; 50:490-493.
2. Ernst E. Prevalence of use of complementary/alternative medicine: A systematic review. Bulletin World Health Organization 2000; 78:252-257.
3. O'Connor BB, Calabrese C, Cardeña E, Eisenberg D, Fincher J, Hufford DJ et al. Defining and describing complementary and alternative medicine. Alternative Therapies in Health and Medicine 1997; 3(2):49-57.
4. National Center for Complementary and Alternative Medicine. What Is Complementary and Alternative Medicine (2002). URL: http://nccam.nih.gov/health/whatiscam/D156.pdf. Accessed November 24, 2006
5. Zollman C, Vickers A. ABC of complementary medicine: Users and practitioners of complementary medicine. British Medical Journal 1999; 319:836-838
6. Muslu GK, Öztürk C. Tamamlayıcı ve alternatif tedaviler ve çocuklarda kullanımı. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2008; 51(1):62-67.
7. Huang A, Seshadri K, Matthews TA, Ostfeld BM. Parental perspectives on use, benefits, and physician knowledge of complementary and alternative medicine in children with autistic disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. The Journal of Alternative and Complementary Medicine 2013; 19(9):746-750.
8. Gottschling S, Gronwald B, Schmitt S, Schmitt C, Längler A, Leidig E et al. Use of complementary and alternative medicine in healthy children and children with chronic medical conditions in Germany. Complementary Therapies in Medicine 2013; 21:61-69.
9. Christon LM, Mackintosh VH, Myers BJ. Use of complementary and alternative medicine (CAM) treatments by parents of children with autism spectrum disorders. Research in Autism Spectrum Disorders 2010; 4(2):249-259.
10. Shen J, Oraka E. Complementary and alternative medicine (CAM) use among children with current asthma. Preventive Medicine 2012; 54(1):27-31.
11. Kelly KM. Complementary and alternative medical therapies for children with cancer. European Journal of Cancer 2004; 40:2041-2046.
12. Kelly KM. Complementary and alternative medicines for use in supportive care in pediatric cancer. Support Care Cancer 2007; 15:457-460.
13. Karalı Y, Demirkaya, M, Sevinir B. Use of complementary and alternative medicine in children with cancer: effect on survival. Pediatric Hematology and Oncology 2012; 29(4):335-344.
14. Richardson MA, Russell NC, Sanders T, Barrett R, Salveson C. Assessment of outcomes at alternative medicine cancer clinics: a feasibility study. The Journal of Alternative and Complementary Medicine 2001; 7:19-32
15. Risberg T, Vickers A, Bremnes RM, Wist EA, Kaasa S, Cassileth BR. Does use of alternative medicine predict survival from cancer? European Journal of Cancer 2003; 39:372-377.
16. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman D. The PRISMA group preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 2009; 6(7): e1000097.
17. Diorio C, Lam CG, Ladas EJ, Njuguna F, Afungchwi GM, Taromina K et al. Global use of traditional and complementary medicine in childhood cancer: A systematic review. Journal of Global Oncology 2016; 3(6):791-800.
18. Hughes D, Ladas E, Rooney D, Kelly K. Massage therapy as a supportive care intervention for children with cancer. Oncology Nursing Forum 2008; 35(3):431-442.
19. Dileo C, Bradt J, Grocke D, Magill L. Music interventions for improving psychological and physical outcomes in cancer patients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008; 1.

20. Uman LS, Chambers CT, McGrath PJ, Kisely S. Psychological interventions for needle-related procedural pain and distress in children and adolescents. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; (1).
21. Jin X, Ruiz Beguerie J, Sze DM, Chan GC. Ganoderma lucidum (Reishi mushroom) for cancer treatment. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012; *6*.
22. Kassab S, Cummings M, Berkowitz S, van Haselen R, Fisher P. Homeopathicmedicines for adverse effects of cancer treatments (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; 2.
23. Schoonees A, Visser J, Musekiwa A, Volmink J. Pycnogenol® (extract of French maritime pine bark) for the treatment of chronic disorders® for the treatment of chronic disorders. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012; 4.
24. Diorio C, Schechter T, Lee M, O'Sullivan C, Hesser T, Tomlinson D et al. A pilot study to evaluate the feasibility of individualized yoga for inpatient children receiving intensive chemotherapy. BMC Complementary and Alternative Medicine 2015; 15(1):2.
25. Poder TG, Lemieux R. How effective are spiritual care and body manipulation therapies in pediatric oncology? A systematic review of the literature. Global Journal of Health Science 2014; *6*(2):112.
26. Richardson J, Smith JE, McCall G, Pilkington K. Hypnosis for procedure-related pain and distress in pediatric cancer patients: a systematic review of effectiveness and methodology related to hypnosis interventions. Journal of Pain and Symptom Management 2006; 31(1):70-84.
27. Mertens AC, Yasui Y, Neglia J, Potter JD, Nesbit ME Jr, Ruccione K et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: The Childhood Cancer Survivor Study. Journal of Clinical Oncology 2001; 19:3163-3172.
28. Johnston DL1, Nagel K, Friedman DL, Meza JL, Hurwitz CA, Friebert S. Availability and use of palliative care and end-of-life services for pediatric oncology patients. Journal of Clinical Oncology 2008; 26:4646-4650.
29. Yılmaz E, Çöl M. Kanıta dayalı tıp. Journal of Clinical and Analytical Medicine 2014; 5(6):537-542.
30. Nahcivan N, İncirkuş K. Türkiye'de hemşirelik dergilerinde yayınlanan sistematik derlemelerin raporlama özellikleri. Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi 2018;15 (2): 106-116.
31. Karaçam Z. Sistematik derleme metodolojisi: Sistematik derleme hazırlamak için bir rehber. Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi 2013; 26-33.
32. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ et al. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians?. British Medical Journal 2008; 336(7651):995-998.
33. Babaoğlu MÖ, Yaşar Ü, Dost T, Kayaalp SO. Kanıta dayalı tıp: Kavramlar, örnekler ve görüşler. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences 2009; 29(5):1298-305.



Şekil 1. Çalışmaların seçimindeki akış şeması (Flow Diyagram)

Tablo 1. Kanserli Çocuklarda Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Kullanımına Yönelik Yayınlanmış Makaleler

Çalışma Künyesi	Amaç	Girişim	Sonuç
EBSCHO			
Global Use of Traditional and Complementary Medicine in Childhood Cancer: A Systematic Review 17 Journal of Global Oncology Diorio ve ark. 2016	Düşük, orta ve yüksek gelirli ülkelerde pediatrik onkoloji hastalarında TAT kullanımını açıklayan yayınlanmış çalışmaları sistematik olarak gözden geçirmektir.	MEDLINE, EMBASE, Küresel Sağlık, CINAHL, PsycINFO, Tamamlayıcı Tıp Veri Tabanı ve Cochrane Veri Tabanlarında 1977-2015 yılları arasında yayınlanan 65 makale incelenmiştir. Kullanım yaygınlığı, kullanım nedenleri, algılanan etkililik, kullanılan yöntemler, açıklanma oranları ve yarıda bırakılan tedavinin bildirilmesi oranları incelenmiştir.	34 ülkenin incelendiği çalışmada TAT kullanım oranı %6 ile100 arasında değişmektedir. TAT kullanımının düşük gelirli ülkelerde daha fazla olduğu belirlenmiştir. Yedi çalışmada yarıda bırakılmış TAT kullanımı bildirilmiştir. Kullanılan yöntemler arasında oral takviyeler ve diyetler, alternatif tıbbi sistemler (geleneksel şifacılar dâhil) ve dua-dini uygulamalar bulunmaktadır. Homeopati kullanımının en yaygın olarak Avrupa ülkelerinde olduğu belirlenmiştir.
Massage Therapy as a Supportive Care Intervention for Children With Cancer 18 Oncology Nursing Forum Hughes ve ark. 2008	Kanserli çocuklara destekleyici müdahale olarak uygulanan vücut temelli TAT uygulamalarından masaj tedavisi ile ilgili literatürü sistematik olarak incelemektir.	PubMed, çevrimiçi referanslar, yayınlanmış resmi raporlar, makalelerin bibliyografyaları, masaj ve kanser üzerine yorumlar ve kitapları içeren 70 kaynak gözden geçirilmiştir. 25 klinik ve 12 gözlemsel çalışma irdelenmiştir. Makalelerde masajın tarihi, tipi, çocuklarda kullanılan masaj teknikleri ve sonuçları incelenmiştir.	Kanserli çocuklarda masajın kullanım oranının %7 ile 66 arasında değiştiği belirlenmiştir. Masaj, immün baskılama dönemlerinde bağışıklık fonksiyonunu destekleyebildiği bulunmuştur. Kanserli çocuklarda fiziksel ve psikolojik semptomları yönetmek için masajın ek bir müdahale olarak güvenli bir şekilde uygulanabildiği saptanmıştır.
COCHRANE			

Music interventions for improving psychological and physical outcomes in cancer patients (Review) 19 Cochrane Database of Systematic Reviews Dileo ve ark. 2016	Müzik terapisi ve müzik tıbbı müdahalelerinin kanser hastaları üzerinde psikolojik ve fiziksel sonuçlara etkisini değerlendirmek ve karşılaştırmaktır.	Cochrane, MEDLINE, Embase, CINAHL, PsycINFO, LILACS, Science Citation Index, CancerLit, CAIRSS, Proquest Dijital Dokümanlar, Mevcut Kontrollü Denemeler, Müzik Edebiyatının Özetleri ve Ulusal Araştırma Kaydı veri tabanlarında yer alan ve başlangıç tarihlerinden Ocak 2016 tarihine kadar olan, hem yetişkin hem de pediatrik kanser hastaları ile yapılan çalışmalar incelenmiştir.	Toplam 3731 katılımcı ile 52 çalışmaya ulaşılmıştır. 23 çalışmada müzik terapisi ve 29 çalışmada müzik tıbbi denemeleri kullanılmıştır. Müzik müdahalelerinin kanserli kişilerde anksiyete, ağrı, yorgunluk ve yaşam kalitesi üzerinde yararlı etkileri olduğu saptanmıştır. Ayrıca, müzik, kalp hızı, solunum hızı ve tansiyon üzerinde küçük bir etkiye sahip olabileceği vurgulanmıştır.
Psychological interventions for needle-related procedural pain and distress in children and adolescents (Review) 20 Cochrane Database of Systematic Reviews Uman ve ark. 2013	Çocuklarda ve adölesanlarda iğne ile ilişkili prosedürel ağrı ve distres için psikolojik müdahalelerin etkinliğini değerlendirmektir.	Cochrane, MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, CINAHL ve Web of Science veri tabanlarında yer alan ve başlangıç tarihlerinden 2013 tarihine kadar olan çalışmalar incelenmiştir..	3394 katılımcı ile 39 çalışma incelenmiştir. Katılımcılar, iğne ile ilgili prosedürlere maruz kalan iki ve 19 yaş arasındaki çocukları ve adölesanlardan oluşmaktadır . Uygulanan işlemler çoğunlukla intravenöz damar yolu açma ve aşılamadır. En güçlü kanıtlar 12 yaş altında yer alan çocuklar için yer almaktadır. İğne ile ilişkili prosedürleri sırasında kullanılan yöntemler dikkat dağıtma, hipnoz ve bilişsel davranışçı terapidir. Çocuklarda ve adölesanlarda iğne ile ilgili ağrı ve distres için dikkati başka yöne çekme ve hipnozun etkinliğini destekleyen güçlü kanıtlar vardır.
Ganoderma lucidum (Reishimushroom) for cancer treatment (Review) 21 Cochrane Database of	G. lucidum'un kanser hastalarında uzun süreli sağkalım, tümör yanıtı, konak immün fonksiyon göstergeleri ve yaşam kalitesi üzerindeki klinik etkilerini ve kullanımla	Cochrane, MEDLINE, EMBASE, NIH, AMED, CBM, CNKI, CMCC ve Çin Bilimsel Dergileri veri tabanında yer alan ve başlangıç tarihlerinden 2013 tarihine kadar olan çalışmalar randomize olarak incelenmiştir. Kullanılan diğer stratejiler, alınan makalelerin referanslarını, Uluslararası Tıbbi Mantarlar Dergisi'ni	Veri tabanında yer alan 257 çalışmadan beş çalışmanın kriterlere uygun olduğu saptanmıştır. Primer çalışmaların metodolojik kalitesi ve sonuçları bir çok açıdan yetersiz olarak rapor edilmiştir. Meta analiz sonuçları, G. Lucidum/kemoterapi/radyoterapi ile tek başına kemoterapi/radyoterapi verilmiş olan

Systematic Reviews Jin ve ark. 2016	ilişkili olumsuz olayları değerlendirmektir.	araştırmak ve bitkisel ilaç uzmanları ve G. lucidum üreticileri ile temasları taramaktır.	hastaları karşılaştırıldığında G. Lucidum verilmiş olan hastalardan daha olumlu yanıt alındığı saptanmıştır. Konak immün fonksiyon göstergelerinin sonuçları incelendiğinde, G. lucidum'un aynı anda CD3, CD4 ve CD8'in yüzdesini arttırdığı ve lökosit, natural killer hücre etkinliği ve CD4 / CD8 oranını marjinal arttırdığı tespit edilmiştir. Dört çalışma, G. lucidum grubundaki hastaların kontrollere kıyasla yaşam kalitesinin nispeten iyileştiğini göstermektedir. Önemli hematolojik veya hepatolojik toksisite bildirilmemiştir. G. lucidum'un kanserde birinci basamak tedavi olarak kullanımı için yeterli kanıt yoktur. G. lucidum'un uzun süreli kanser sağkalımına etkisi belirsizliğini korumaktadır. Bununla birlikte, G. lucidum'un tümör tepkisini arttırıcı ve konakçı bağışıklığını uyarma potansiyeli göz önüne alındığında alternatif bir yardımcı olarak uygulanabilineceği bildirilmiştir.
Homeopathicmedicines for adverse effects of cancer treatments (Review) 22 Cochrane Database of Systematic Reviews Kassab ve ark. 2009	Kanser tedavilerinin yan etkilerini önlemek veya tedavi etmek için kullanılan homeopatik ilaçların etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmektir.	Cochrane, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, BNI, Clinical Trials, Liga Medicorum Homeopathica Internationalis, konferans tutanakları, ilgili çalışmaların referans listeleri kontrol edilmiş ve homeopatik üreticiler, önde gelen araştırmacılar ve uygulayıcılar ile iletişime geçilmiştir.	Toplam 664 katılımcı ile sekiz kontrollü çalışma (yedi plasebo kontrollü ve aktif bir tedaviye karşı bir deneme) incelenmiştir. Düşük önyargı riski taşıyan iki çalışmadaki 254 katılımcının biri, radyoterapi dermatitinin önlenmesinde topikal calendula'nın trolamine (kortikosteroid içermeyen bir ajan) olan üstünlüğü bulunmuştur. 32 katılımcı kemoterapi kaynaklı stomatitte ağız gargarası olarak kullanılan Traumeel S'nin (tescilli bir kompleks homeopatik ilaç) plaseboya karşı üstünlüğünü göstermiştir. Diğer iki çalışmanın önyargı riski açık değildir ve dört tane çalışmada negatif sonuç bildirilmiştir. Kullanılan homeopatik ilaçların ciddi yan

			etkileri bildirilmemiştir.
Pycnogenol (extract of Frenchmaritime pine bark) for the treatment of chronic disorders (Review) 23 Schoonees ve ark. 2012 Cochrane Database of Systematic Reviews	Kronik hastalıkların tedavisinde Pycnogenol 'un etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmektir.	Cochrane (18 Eylül 2010'a kadar), MEDLINE (18 Eylül 2010'a kadar) ve EMBASE (13 Ekim 2010'a kadar) incelenmiştir. Yetişkinlerde veya herhangi bir kronik bozukluğu olan çocuklarda Pycnogenol'un etkinliğini değerlendiren randomize kontrollü çalışmalar dâhil edilmiştir. Hastalıkla doğrudan ilişkili olan klinik sonuçlar değerlendirilmiştir (katılımcı ve araştırmacı tarafından bildirilmiş olarak sınıflandırılmıştır). Ayrıca, oksidatif stresin yan etkilerini ve biyobelirteçleri değerlendirilmiştir.	Yedi farklı kronik bozukluğun yer aldığı toplam 791 katılımcının yer aldığı 15 çalışmayı içermektedir. Bunlar arasında astım (iki çalışma; n = 86), hiperaktivite bozukluğu (bir çalışma; n = 61), kronik venöz yetmezlik (iki çalışma; n = 60), diabetes mellitus (dört çalışma; n = 201), erektil disfonksiyon (bir çalışma; n = 21), hipertansiyon (iki çalışma; n = 69) ve osteoartrit (üç çalışma; n = 293) yer almaktadır. Çalışmaların ikisi sadece çocuklarda yapılmıştır. Mevcut kanıtlar, herhangi bir kronik bozukluğun tedavisinde Pycnogenol® kullanımını desteklemek için yetersizdir.
PUBMED			
A pilot study to evaluate the feasibility of **individualized yoga for inpatient children receiving intensive chemotherapy** 24 BMC Complementary and Alternative Medicine Diorio ve ark. 2015	Hastanede yatarak yoğun kemoterapi alan çocuklar için bireyselleştirilmiş yoganın uygulanabilirliğini belirlemektir.	Yoğun kemoterapi veya hematopoietik kök hücre transplantasyonu alan, 7-18 yaşları arasındaki, İngilizce bilen 11 çocuk ve ergenle gerçekleştirilmiştir. Yoga üç hafta boyunca haftada üç kez planlanmıştır. Yoganın uygulanabilirliği için oturumların en az %60'ına katılma durumuna bakılmıştır. Ayrıca yaşam kalitesi ve yorgunluk düzeyleri incelenmiştir.	Yoga uygulanabilirliği kapsayan 10 kişi ile gerçekleştirilmiştir. Yoganın hiçbir yan etkisi saptanmamıştır. Yogaya katılan çocukların yorgunluk düzeylerinin azaldığı ve yaşam kalitelerinin arttığı belirlenmiştir. Yoğun kemoterapi alan yatarak tedavi gören çocuklar için bireyselleştirilmiş yoganın kullanılması önerilmiştir.
How Effective Are Spiritual Care and	TAT'ın özellikle manevi bakım ve tedavilerinin,	1975 ve 2012 yılları arasında Embase, CINALH, AMED, OVID Healthstar, OVID, Medline,	İncelenen çalışmalar, örneklem büyüklüğünün az olması ve analizlerinde önyargıların olması

Body Manipulation Therapies in Pediatric Oncology? A Systematic Review of the Literature 25 Global Journal of Health Science Poder & Lemieux 2014	kanser hastası çocukların sağlık ve iyilik halini artırma olasılığını incelemektir.	Mantis, Pubmed ve ScienceDirect veri tabanlarındaki 42 çalışma incelenmiştir. Bu literatür taramasında manevi bakım (meditasyon, imge, dua, sanat, müzik terapisi, akupunktur ve hipnoz) ve vücut manipülasyonuna dayalı tedaviler (osteopati, ayak masajı, masaj) iki ilgi alanı olarak planlanmıştır.	nedeniyle yeterli kalitede olmadığı saptanmıştır. Bununla birlikte, çalışmaların sonuçları ve önerilerinin tutarlı olduğu belirlenmiştir. TAT uygulamalarının özellikle ağrılı işlemler sırasında çocukların iyilik halini etkilediği belirlenmiştir. Kanserli çocuklarda hipnoterapi, sanat terapisi ve müzik tedavisini önerildiği saptanmıştır. Ancak, akupunktur, ayak bakımı veya osteopati kullanımı için çok az kanıt olduğu belirlenmiştir.
Hypnosis for Procedure-Related Pain and Distress in Pediatric Cancer Patients: A Systematic Review of Effectiveness and Methodology Related to Hypnosis Interventions 26 Journal of Pain and Symptom Management Richardson ve ark. 2006	Bu çalışmanın amacı, pediatrik kanser hastalarında işlemlere bağlı oluşan ağrı ve distres için hipnozun etkinliği hakkındaki kanıtları sistematik olarak gözden geçirmek ve eleştirel olarak değerlendirmektir.	Veri tabanlarının başlangıç yılından Mart 2005 yılına kadar biyomedikal, hemşirelik ve tamamlayıcı ve Alternatif tıp (TAT) veri tabanları, MEDLINE, EMBASE, AMED, CISCOM, CINAHL, PsycINFO ve Cochrane Library veri tabanlarında gerçekleştirildi.	12 çalışmaya ulaşılmış ve 3ü incelenme kriterlerine uymadığı için dışlanmıştır. Yedi randomize kontrollü klinik çalışma ve bir kontrollü klinik çalışmaya ulaşılmıştır. Çalışmalar, hipnozun istatistiksel olarak ağrıyı azalttığını bildirilmiş ancak distres için bir takım metodolojik sınırlamalar tespit edilmiştir. Sistematik araştırma hipnozun pediatrik kanser hastalarında işlemlere bağlı ağrı ve distres için klinik olarak değerli bir müdahale olduğunu göstermiştir.

Tablo 2. Pediatrik onkoloji hastalarında tamamlayıcı ve alternatif tıp konulu yayınlanmış makalelerin amaçlarının dağılımı

Makalelerin Amaçları	**n**	**%**
Pediatrik onkoloji hastalarında TAT kullanımına yönelik yayınlanmış çalışmaları sistematik olarak gözden geçirmek	2	20
Müzik terapisinin kanser hastalarına etkisini değerlendirmek	1	10
Masaj tedavisi ile ilgili literatürü sistematik olarak incelemek	1	10
İğne ile ilişkili prosedürel ağrı ve distres için TAT uygulamalarının etkinliğini değerlendirmek	2	20
Bireyselleştirilmiş yoganın kanserli çocuklarda uygulanabilirliğini belirlemek	1	10
G. lucidum'un kanser hastalarında klinik etkilerini ve kullanımla ilişkili olumsuz olayları değerlendirmek	1	10
TAT uygulamalarında kullanılan bazı ilaçların etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek	2	20

1 Yüzdeler makale sayısı (10) üzerinden alınmıştır.

Tablo 3. Pediatrik onkoloji hastalarında tamamlayıcı ve alternatif tıp konulu yayınlanmış makalelerin sonuçlarının dağılımı

Makalelerin Sonuçları		**n**	**%1**
Kullanılan TAT yöntemleri	Kanserli çocuklarda TAT uygulamalarında sıklıkla kullanılan yöntemler arasında; hipnoterapi, sanat terapisi, müzik tedavisi, oral takviyeler ve diyetler, alternatif tıbbi sistemler ve dua-dini uygulamalar bulunmaktadır.	2	16.7
Çeşitli TAT uygulamalarının kanserli çocuklar üzerine etkisi	Masaj terapisi semptom yönteminde ek bir müdahale olarak güvenli bir şekilde uygulanabilir. Müzik müdahalelerinin ve bireyselleştirilmiş yoganın kanserli çocuklarda anksiyete, ağrı, yorgunluk ve yaşam kalitesi üzerinde yararlı etkileri vardır.	6	50
	TAT uygulamaları özellikle ağrılı işlemler sırasında çocukların iyilik halini olumlu yönde etkilemektedir. Dikkati başka yöne çekme ve hipnoz kanserli çocuklarda işlemlere bağlı ağrı ve distres için klinik olarak değerli bir müdahaledir.		
TAT uygulamalarından alternatif tıbbi sistemlerin ve biyolojik temelli tedavilerin kullanımı	G. lucidum kanserli çocuklarda birinci basamak tedavi olarak kullanımını doğrulamak için yeterli kanıt yoktur ancak alternatif bir yardımcı olarak uygulanabilir.	4	33.3
	Homeopati stomatit ve dermatit yönetiminde etkin olduğu, herhangi bir yan etkisinin bulunmadığı ve en yaygın Avrupa ülkelerinde kullanılmaktadır.		
	Kanser gibi çeşitli kronik hastalıkların tedavisinde Pycnogenol® kullanımını destekleyen kanıtlar yetersizdir		

1 Yüzdeler bir makalenin birden fazla sonucu bulunduğu için (12) üzerinden alınmıştır.

Presentation ID / Sunum No= 46

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Hemşirelik Öğrencilerinin Gonore (Bel Soğukluğu) ve Sifiliz (Frengi) Hakkındaki Bilgi Düzeylerinin Araştırılması

Investigation of Nursing Students' Knowledge Levels About Gonorrhea and Syphilis

Dr. Öğr. Üyesi Erhan ŞENSOY
Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü
Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Yunus Emre Yerleşkesi KARAMAN
0505 0402140, 0338 2262000-4303
sensoyerhan42@gmail.com
ORCID: 0000-0003-2989-459X.

Öz

Giriş: Gonore ve Sifiliz gençler arasında en az bilinen Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar arasında yer almaktadır. Toplumun genç nüfusunun bir kısmını oluşturan ve yakın gelecekte sağlık sektöründe görev alacak olan hemşirelik öğrencileri doğal olarak bu hastalıklar bakımından risk grubunda yer alır. Hemşirelik öğrencilerinin Gonore ve Sifiliz hakkında doğru ve yeterli bilgi sahibi olmaları, bu hastalıklarla mücadelede başarı sağlanmasının ön şartıdır.

Amaç: Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi hemşirelik bölümü öğrencilerinin Gonore ve Sifiliz hakkındaki bilgi düzeylerinin araştırılmasıdır.

Yöntem: Araştırma 1 - 31 Mayıs 2019 tarihlerinde gerçekleştirilmiş olup çalışma evreni; 163 kız (%79.5), 42 erkek (%20.5) toplam 205 öğrenciden oluşmaktadır. Öğrencilerin yaş ortalaması 21.00 ± 1.76 (Min 18 – Max 26)'dır. Çalışmanın verileri; ″Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar Bilgi Testi″ ve araştırıcı tarafından literatür bilgisiyle hazırlanan sorulardan oluşan anket formuyla elde edilmiştir. Analizler SPSS - 21 programında gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı analizlerin yapılmasında, frekans ve betimsel istatiksel analiz teknikleri kullanılmıştır. Ölçek maddelerinin sınıf, yaş ve cinsiyet değişkenleriyle ilişkisi One-Way ANOVA ve Ki - kare testi ile belirlenmiştir.

Bulgular: Yapılan istatistiksel değerlendirmede; Kaiser - Meyer - Olkin (KMO) örneklem test değerinin .868 olması anketin geçerlilik durumunu sağladığını göstermektedir. Cronbach Alpha değerinin: .82 olması ise anket formunun güvenirliğinin kabul edilebilir seviye olduğu anlamına gelmektedir. Öğrencilerin %68.3'ünün ″Sifiliz hastalığının başlıca risk faktörleri; çok eşlilik ve korunmasız cinsel ilişkide bulunmaktır″, %64.9'unun ″Gonore cinsel yolla bulaşan bir hastalıktır″ sorularına doğru cevap verdikleri belirlenmiştir. Sınıf değişkeniyle tüm önermelere katılım arasında ilişki belirlenirken; yaş ve cinsiyetin değişkenleriyle bazı önermeler arasında ilişki belirlenmiştir ($p<.05$).

Sonuç ve Öneriler: Öğrencilerin konuyla ilgili görüşleri ve sorulara verdikleri cevaplar dikkate alındığında; Gonore ve Sifiliz hakkındaki görüşlerinin kısmen olumlu olduğu belirlenmiştir. Buna karşın, hastalıkların bulaşma yolları ve tedavi süreçleri hakkında doğru bilgiye sahip olmadıkları saptanmıştır. Bu hastalıklara derslerde daha çok zaman ayrılması, korunma önlemleri hakkındaki bilgilendirmenin titizlikle ve eksiksiz olarak yapılması önerilir.

Anahtar Sözcükler: Gonore, Sifiliz, Cinsel yolla bulaşan hastalıklar, Hemşirelik öğrencisi, Bilgi.

Abstract: Gonorrhea and Syphilis are among the least known sexually transmitted diseases among young people. Nursing students, who constitute a part of the young population of the society and will take part in the health sector in the near future, are naturally in the risk group for these diseases. It is a prerequisite for nursing students to have accurate and sufficient information about Gonorrhea and Syphilis to be successful in combating these diseases.

Objectives: Karamanoğlu Mehmetbey University Health Sciences Faculty Nursing Department students' knowledge level about Gonorrhea and Syphilis.

Methods: The research was carried out between 1 - 31 May 2019. Working universe; It consists of 163 girls (79.5 %), 42 boys (20.5 %), a total of 205 students. The average age of the students is 21.00 ± 1.76 (Min 18 - Max 26). The Reason of the study; ″ The Sexually Transmitted Diseases Knowledge Test″ was obtained by the researcher with a questionnaire form from the questions about the literature knowledge. The analyzes were carried out in the SPSS - 21 program. Frequency and descriptive statistical analysis format are used for descriptive analysis. The relationship of scale items with class, age and gender variables is about One Way ANOVA and Chi - square test.

Results: In the statistical evaluation made; the fact that Kaiser - Meyer - Olkin (KMO) sample test value is .868 indicates that the questionnaire is valid. A Cronbach Alpha value of .82 means that the reliability of the questionnaire is at an acceptable level. 68.3 % of the students ″The main risk factors of syphilis disease; It was determined that polygamy and having unprotected sexual intercourse″ 64.9 % of them gave correct answers to the questions ″Gonorrhea is a sexually transmitted disease″. While determining the relationship between the class variable and participation in all propositions; A relationship was determined between the variables of age and gender and some propositions ($p<.05$).

Conclusion: Considering the students' views on the subject and their answers to the questions; It was determined that his views on Gonorrhea and Syphilis were partially positive. On the other hand, it was determined that they did not have accurate information about the transmission routes and treatment processes of the diseases. It is recommended to allocate more time for these diseases in the lessons and to make the information about preventive measures meticulously and completely.

Key Words: Gonorrhea, Syphilis, Sexually transmitted diseases, Nursing student, Knowledge.

Giriş

Cinsel temas veya kan yoluyla bulaşan, önlenebilir nedenleri olmasına rağmen tedavi edilmediği takdirde ciddi komplikasyonlara, hatta ölüme yol açan hastalıklara ″Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar″ denir. Bu hastalıkların görülme sıklığı dünya genelinde giderek artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre 20 adölesandan biri her yıl HIV/AIDS, gonore, sifiliz, klamidya enfeksiyonu ve herpes gibi hastalıklara yakalanmakta olup (Demir, 2006); 2005 yılında dünya genelinde 15-49 yaş arası 448 milyon kişinin gonore, sfiliz, klamidya, trikomonas gibi tedavi edilebilen cinsel yolla bulaşan hastalıklara yakalandığını bildirmiştir (Pamuk ve Can, 2016). Bu hastalıkların görülme sıklığı; eğitim yetersizliği, cinsel ilişki yaşının giderek düşmesi, evlilik öncesi cinsel ilişkinin yaygınlaşması, çok eşlilik, farklı cinsel tercihler, doğum kontrol yöntemi olarak kondom kullanımının azalması, gelişen yöntemler sayesinde hastalık tanısının daha doğru ve sık tespit edilmesi gibi faktörlerden dolayı artmaktadır (**Aral ve Holmes, 1999; Zarakolu ve Akın, 2004**).

Cinsel yolla bulaşan hastalıklar arasında günümüzde en sık görülenlerden birisi olan Gonore (Bel Soğukluğu); cinsel temasla, perinatal yolla, kontamine eller ve eşyalarla bulaşır (Pamuk ve Can, 2016). İnkübasyon süresi 2-10 gündür. Etkeni 0.6-0.8 mikro metre çapında, hareketsiz, sporsuz, gram negatif - oksidaz pozitif bir diplokok olan ve sadece insanlarda hastalık yapan *"Neisseria gonorrhoeae"* bakterisidir (**Hook ve Hansfield, 1999; Handsfield ve ark., 2009**). Yüzeyinde bulunan lipooligosakkarit ve peptidoglikan yapısındaki pilileri sayesinde, konak mukozasında üretra, endo serviks, rektum, skene bezleri, vulva, orofarenks, konjuktivanın müköz membranına yapışarak fagositozdan korunur (Pamuk ve Can, 2016). Pili içermeyenler hastalık yapmaz. Dünya genelinde yılda 250 milyon kişinin Gonore etmeni ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (Demir, 2006). 15-25 yaş arası gençler, sağlık çalışanları, askeri personeller, sosyoekonomik düzeyi ve eğitim seviyesi düşük kırsal kesimde yaşayan bireyler, bekarlar, uyuşturucu madde kullananlar, homoseksüel ve HIV (+) olan bireyler ile seks işçileri Gonore açısından risk grubunda yer alır (**Akarsu ve ark., 2005; Kent ve ark., 2005; Fenton ve Imrie, 2005;** CDC, 2006). Hastalık tanısı özgül laboratuar test teknikleri kullanılarak yapılır. Üretral, rektal veya farenks sürüntüsü, serviks salgısı ya

da eklem sıvısından alınan örnekler mikroskop altında incelenir. Metilen mavisi ya da Gram ile boyanan preparatlardaki polimorf çekirdekli lökositlerde, kahve çekirdeği şeklinde G (-) diplokokların görülmesiyle tanı konulur (Workowski, 2015; Yiğit, 2016).

Gonore kadınlarda genelde asemptomatik seyretmesine rağmen; pürülan akıntıya, adet düzensizliğine, dizüriye, dismenoreye, disparöni, vulvada yanma ve kızarıklığa yol açar (Yiğit, 2016). Bu nedenle tubal infertilitenin en önemli nedenlerinden birisi olarak kabul edilmekle birlikte, pelvik inflamatuar hastalıklara ve yenidoğanda oftalmitine neden olur (Yiğit, 2016; Pamuk ve Can, 2016). Yeni doğanlarda; Gonokokkal konjunktiviteye, Oftalmia neonataruma, Korneal skar ile körlüğe neden olabileceği için doğumdan hemen sonra göze % 1'lik gümüş nitrat damlatılmalıdır (**Hook ve Hansfield, 1999; Handsfield ve ark., 2009**). Erkeklerde; beyazımsı ya da yeşil bol pürülan akıntı, dizüri ve meatusta eritem gibi septomlarla karakterizedir. (Pamuk ve Can, 2016). Bildirimi zorunlu bir hastalık olan Gonore'nin tedavisi; semptoma dayalı olarak 3. kuşak sefalosporinler, makrolid ya da tetrasiklin ile yapılır (**Töreci ve Sabri, 1987**). Hastalığın enfekte olmuş bir erkekten kadına bulaşma riski % 50-70 iken, enfekte olmuş bir kadından erkeğe bulaşma riski % 20'dir (Yiğit, 2016). Bu nedenle Gonore tanı ve tedavisinde eşler mutlaka sürece dahil edilmelidir (Lin ve ark., 1998; CDC, 2006). Bazı hastalarda çoklu antibiyotik direnci gelişebileceği için buna uygun tedavi yöntemleri uygulanmalıdır (Yiğit, 2016). Korunma; tek eşlilik, şüpheli cinsel ilişkiden kaçınma veya kondom kullanımı, bireysel ve toplumsal sağlık eğitiminin tam ve nitelikli olarak verilmesi ve akılcı antibiyotik kullanımı ile sağlanabilir (Yiğit, 2016).

Sık görülen cinsel yolla bulaşan hastalıklardan birisi olan Sifiliz (Frengi); birçok sistemi etkileyebilen, kronik sistemik bir insan hastalığıdır (Demir, 2006). Tarihte birçok insanın ölüm neden olan Sifiliz'e, DSÖ'nün verilerine göre yılda yaklaşık 50 milyon kişi yakalanmaktadır (Demir, 2006). Kazanılmış veya konjenital enfeksiyon şeklinde görülen hastalığın insidansı dünya genelinde giderek artmaktadır (Appak ve ark., 2019). Sifiliz her yaşta görülmesine rağmen; özellikle 20-25 yaş arasındaki gençler, uygun olmayan sosyal koşullarda yaşayanlar, sağlık çalışanları, seks işçileri, bekarlar, uyuşturucu madde kullananlar yüksek risk grubundadır (Demir, 2006). Bu nedenle Sifiliz toplum genelini ilgilendiren bir sağlık sorunudur (Workowski, 2015). Sifiliz'in etmeni; 5-15 mikrometre uzunluğunda ve 0.2 mikrometre eninde, 7-14 adet sık ve dik spiralleri olan *"Treponema pallidum"* spiroket bakterisidir (Topçuoğlu ve Bez, 2005; Demir, 2006). Dik ekseni etrafında dönebilen, bir uçtan diğerine dalgalanarak veya pandül şeklinde hareket edebilen bakterinin spiralleri karanlık alan mikroskobu ve immunofloresan boyamalar haricinde görülemez. Konak olarak sadece insanda yaşayabilen bakterinin vücut direnci oldukça düşük olduğu için, fiziksel ve kimyasal etmenlerden kolayca etkilenir (Büke, 1982; Tuncer, 1998). Sifiliz klinik olarak; edinsel ve konjenital sifiliz olarak ikiye ayrılır. Edinsel sifiliz kendi içinde; erken (primer), latent (sekonder) ve geç (tersiyer) sifiliz olarak gruplandırılır (Pamuk ve Can, 2016). Hastalık tanısı; erken olgularda ülser bölgesinin tabanından alınan numunede karanlık bölge incelemesiyle yapılır. Sifiliz taramasında başvurulan non-treponemal testler, Rapid Plazma Reagin (RPR) ve Veneral Diseases Research Laboratory (VDRL) iken; doğrulayıcı testler, Floresan Treponema Antikoru Absorbsiyon testi (FTA-ABS) ve Treponema Pallidum Hemaglutinasyon testleridir (CDC, 2009; Şimşek ve ark., 2014). Semptom göstermeyen latent sifiliz durumda serolojik testler kullanılır (Pamuk ve Can, 2016). En sık görülen semptomlar arasında; primer dönemde ülser veya şankr, sekonder dönemde mükokütanöz lezyonlar ve adenopati, tersiyer dönemde kardiyak, nörolojik, oftalmolojik ve işitsel lezyonlar gelmektedir (Pamuk ve Can, 2016). Gebelik döneminde tedavi edilmeyen vakalar; düşük doğum ağırlığına, prematüre ya da ölü doğuma yol açabileceği için gebelerde sifiliz taraması erken tanı için gereklidir (Morshed ve Singh, 2015; Appak ve ark., 2019). Tedavi süreci; hastalığın evresine göre değişmekte olup; erken ve geç dönemde farklı doz ve sürelerde benzatin penisilin G tedavisi uygulanır (Şimşek ve ark., 2014).

Amaç

Araştırmamızda hemşirelik öğrencilerinin Gonore ve Sifiliz hakkındaki bilgi düzeylerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem

Araştırmanın tipi

Araştırmamız epidemiyolojik tanımlayıcı bir çalışmadır.

Araştırmanın yapıldığı tarih ve yer

Araştırmamız; 1 - 31 Mayıs 2019 tarihlerinde Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi'nde gerçekleştirilmiştir.

Araştırma evreni/örneklemi

Araştırmamızın evrenini; Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü öğrencileri oluşturmaktadır. Araştırmamızda örneklem metodu olarak kolayda örnekleme yöntemiyle çalışılmıştır. Kolayda örnekleme yöntemi; ana kütleden seçilen örneğin araştırmacı yargılarıyla belirlenen tesadüfî olmayan örnekleme yöntemi olarak bilinir (Benoot ve ark., 2016; Yağar ve Dökme, 2018). Örneklem; aynı bölümün birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü sınıf öğrencilerinden meydana gelmiştir. Hemşirelik bölümünde; 324 kız ve 109 erkek toplamda 433 öğrenci öğrenim görmektedir. Evrenin tamamına ulaşılması hedefiyle yola çıkılmış olmasına rağmen, araştırmanın gerçekleştirildiği tarihte öğrencilerin bir kısmının stajda olması, bir kısmının çalışmaya katılmak istememesinden dolayı araştırma 163 kız ve 42 erkek olmak üzere toplam 205 öğrenciyle gerçekleştirilmiştir.

Veri toplama aracı

Araştırmamızın verileri; 79 madde ve iki bölümden oluşan anket formuyla toplanmıştır. Birinci bölüm; katılımcıların sosyo - demogratif özelliklerinin belirlenebilmesi için araştırmacının hazırladığı beş maddeden oluşmaktadır. İkinci bölüm; iki aşama ve 74 maddeden meydana gelmektedir. İlk aşama, 36 maddelik ″Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar Bilgi Testi″ 'ni; ikinci aşama, araştırıcının literatür bilgisi (Alberta Health and Wellness and the Calgary Health Region, 2008; Chao ve ark., 2010; Yazganoğlu ve ark., 2012; Demir ve Şahin, 2014; Çalışkan, 2015; Elkin, 2015; Evcili ve Gölbaşı, 2017; Karasu ve ark., 2017; Aydemir ve ark., 2018) kullanarak özgün olarak hazırladığı 38 maddeyi içermektedir.

Orijinal adı; ″Dexually Transmitted Infection (STI) / HIV Pre-test″ olan bilgi ölçeği (Alberta Health and Wellness and the Calgary Health Region, 2008), Siyez tarafından Türkçe'ye ″Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar Bilgi Testi″ şeklinde uyarlanmıştır (Siyez ve Siyez, 2009). ″Canada Calgary Health Region, Eğitim ve Sağlık Bilimleri Merkezi″' nde eğitimcilerin ve sağlık profesyonellerinin geliştirdiği, geçerliliği ve güvenilirliği olan ölçek; öğrencilerin cinsel sağlık eğitim seviyelerini değerlendirmek için kullanılmaktadır (Alberta Health and Wellness and the Calgary Health Region, 2008). Sorulara ″Doğru″, ″Yanlış″, ″Bilmiyorum″ şeklinde cevap verilebilen test ile katılımcıların Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar konusundaki bilgi seviyelerinin belirlenmesi amaçlanmaktadır (Siyez ve Siyez, 2009). Katılımcıların verdikleri cevaplar yüzdelik olarak hesaplanmış ve Crombact alfa güvenirlik kat sayısı belirlenmiştir. Çalışmada; anketin ikinci bölümünün ilk aşamasındaki ″Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar Bilgi Testi″' nin bir bölümünün değerlendirildiği veriler kullanılmıştır.

Verilerin toplanması

Araştırmamızın verileri yüz yüze görüşme tekniğiyle elde edilmiştir. Gönüllü katılım prensibiyle gerçekleştirilen araştırmada, öğrencilerden isim - soy isim gibi kişisel bilgilerini formlara yazmamaları istenmiştir.

Etik boyut

Araştırmamız için yazarın kurumundan yazılı izin, katılımcılardan sözlü onam ve Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan gerekli izinler alınmıştır (Karar No: 04 - 2019 / 21). Testin kullanımı için; Orijinali ″(STI) / HIV pre-test″ olan testi, Türkçe'ye ″Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar Bilgi Testi″ adıyla uyarlayan araştırıcıdan (Siyez ve Siyez, 2009) yazılı izin alınmıştır.

Verilerin değerlendirilmesi

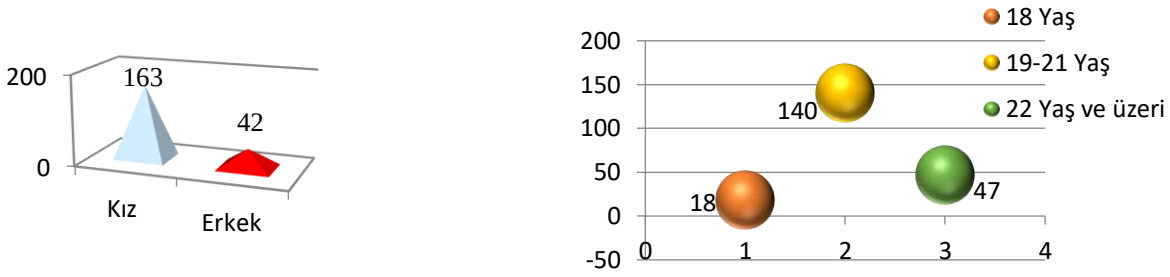
Analizlerin yapılması için veriler SPSS 21 programına aktarılmıştır. Tanımlayıcı analizler frekans, yüzdelik, ortalama ve standart sapma ile gruplar arasındaki farklılıklar One-Way ANOVA ve Ki - kare testi ile yapılmıştır. Örneklem yeterliliği için Kaiser - Meyer - Olkin (KMO) testi, güvenilirlik analizi için Cronbach alfa güvenilirlik katsayısı belirlenmiştir (Evcili ve Gölbaşı, 2017; Aydemir ve ark., 2018). Veriler araştırmanın amacı dışında kullanılmamıştır.

Bulgular

163 kız (% 79.5) ve 42 erkek (% 20.5) olmak üzere toplam 205 öğrenciden oluşan katılımcılarınızın; 45'i birinci, 65'i ikinci, 51'i üçüncü ve 44'ü dördüncü sınıfta öğrenim görmektedir. Katılımcıların % 69'unun 19

- 21 yaş aralığında olduğu çalışmada, yaş ortalaması 21.00 ± 1.76 (Min 18 - Max 26) olarak belirlenmiştir (Grafik 1).

Grafik 1. Öğrencilerin cinsiyetleri ve yaş aralıkları



Örneklem yeterlilik durum tespiti için, ölçekteki maddelerinin faktör yüklerine bakılmış, Kaiser - Meyer - Olkin (KMO) test değeri: .868 olarak belirlenmiştir (Tablo 2). Faktör analizi için KMO test değerinin .5 - 1 arasında olması gerektiği ifade edilmiştir (Balogun ve ark., 2010; Najarkolaei ve ark., 2014). Araştırmamızdan elde edilen değerin 0.50'nin üzerinde olması anketin geçerli olduğu anlamına gelmektedir (Balogun ve ark., 2010; Najarkolaei ve ark., 2014). Ölçek maddelerinin Cronbach Alpha değerinin: .883 olduğu (Tablo 2), bu değerin bire yakın olmasından dolayı anket formunun güvenilir olduğu söylenebilir (Evcili ve Gölbaşı, 2017; Aydemir ve ark., 2018).

Tablo 2. Örneklem yeterliliğinin ölçümü, küresellik testi ve anketin güvenilirlik analizi*

Kaiser-Meyer-Olkin test değeri:		.868
Bartlett testi	**Ki-Kare:**	931.874
	df:	45
	Sig:	.000
Cronbach alfa değeri:		.883
n=		205

*Kaiser-Meyer-Olkin; KMO, Bartlett ve Cronbach alfa testi kullanılarak oluşturuldu.

Öğrencilerin "Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar'dan hangisi hakkında bilgi sahibisiniz?" sorusuna % 62.9 AIDS, % 20 Hepatit, % 10.7 İdrar yolu iltihapları, % 3.9 Gonore, % 1.5 Sifiliz ve % 1 diğer hastalıklar şeklinde cevap verdikleri belirlenmiştir. Öğrencilerin % 68.3'ünün "Sifiliz hastalığının başlıca risk faktörleri; çok eşlilik ve korunmasız cinsel ilişkide bulunmaktır.", % 53.7'sinin "Sifiliz doğum anında anneden bebeğe geçebilir.", % 41.5'inin "Sifiliz hastalığının tedavisinde antibiyotik kullanılır." önermelerini evet olarak cevapladıkları belirlenmiştir. Öğrencilerin % 44.4'ünün " Sifiliz tanısı VDRL testi ile konur.", % 64.9'unun "Gonore cinsel yolla bulaşan bir hastalıktır.", % 63.9'unun "Gonore hastaları eşleri ile birlikte tedavi edilmelidir." önermelerini evet olarak cevapladıkları saptanmıştır. Öğrencilerin % 56.6'sının "Gonore hastalığının kesin tanısı kültür örneği ile yapılır.", % 44.9'unun "Gonore hastalığının tedavisinde antibiyotik

kullanılır.″ ve % 38.0'ının ″Gonore kontamine eşyalarla bulaşır.″ önermelerine evet olarak cevap verdileri belirlenmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Öğrencilerin bazı önermelere katılım yüzdeleri (n= 205).*

	Evet		**Hayır**		**Bilmiyorum**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Sifiliz hastalığının başlıca risk faktörleri; çok eşlilik ve korunmasız cinsel ilişkide bulunmaktır.	140	68.3	23	11.2	42	20.5
Sifiliz doğum anında anneden bebeğe geçebilir.	110	53.7	31	15.1	64	31.2
Sifiliz hastalığının tedavisinde antibiyotik kullanılır.	85	41.5	37	18.0	83	40.5
Sifiliz tanısı VDRL testi ile konur.	91	44.4	23	11.2	91	44.4
Gonore cinsel yolla bulaşan bir hastalıktır.	133	64.9	20	9.8	52	25.4
Gonore kontamine eşyalarla bulaşır.	78	38.0	65	31.7	62	30.7
Gonore hastalığının tedavisinde antibiyotik kullanılır.	92	44.9	27	13.2	86	42.0
Gonore hastaları eşleri ile birlikte tedavi edilmelidir.	131	63.9	15	7.3	59	28.8
Gonore hastalığının kesin tanısı kültür örneği ile yapılır.	116	56.6	20	9.8	69	33.7

*****Tanımlayıcı istatistik tekniği ile oluşturuldu.

Sınıf değişkeni ile tüm önermeler arasında anlamlı ilişki belirlenmiştir ($p<.05$). Öğrenim görülen sınıf seviyesi yükseldikçe, doğru cevap oranı da artmaktadır. Derslerden ve stajlardan edinilen bilgilerin sorulara doğru cevap verilmesine olumlu katkı sağladığı söylenebilir (Tablo 4). Yaş değişkeni ile ″Gonore hastaları eşleri ile birlikte tedavi edilmelidirler.″ ($p=.002$), ″Gonore cinsel yolla bulaşan bir hastalıktır.″ ($p=.003$), ″Sifiliz hastalığının başlıca risk faktörleri; çok eşlilik ve korunmasız cinsel ilişkide bulunmaktır.″ ($p=.007$) ve ″Sifiliz doğum anında anneden bebeğe geçebilir.″ ($p=.011$) önermeleri arasında ilişki belirlenmiştir ($p<.05$). Diğer önermelerle yaş değişkeni arasında anlamlı ilişki belirlenmemiştir (Tablo 5). Bu durumun; ders tekrarı yapan ve üniversite sınavını ileri yaşlarda kazanan öğrencilerin olmasından kaynaklandığı söylenebilir. Cinsiyet değişkeni ile ″Gonore hastalığının kesin tanısı kültür örneği ile yapılır.″ ($p=.000$), ″Gonore hastalığının tedavisinde antibiyotik kullanılır.″ ($p=.020$), ″Sifiliz tanısı VDRL testi ile konur.″ ($p=.001$) ve ″Gonore cinsel yolla bulaşan bir hastalıktır.″ ($p=.021$) önermeleri arasında ilişki belirlenmiştir ($p<.05$). Diğer önermelerle cinsiyet değişkeni arasında anlamlı ilişki belirlenmemiştir (Tablo 6). Katılımcıların % 79.5'inin kız öğrencilerden oluştuğu çalışmamızda, kız öğrencilerin önermelere verdikleri cevapların doğruluk oranlarının ve konuyla ilgili bilgi düzeylerinin erkek öğrencilerden daha fazla olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4. Sınıf değişkeni ile önermeler arasındaki ilişki*

Sınıf Değişkeni	**Grup**	**n**	**Standart Sapma**	***F***	**p**
Sifiliz hastalığının başlıca risk faktörleri; çok eşlilik ve korunmasız cinsel ilişkide bulunmaktır.	1. sınıf	45			
	2. sınıf	65			
	3. sınıf	51	.065	37.32	.000
	4. sınıf	44			
Sifiliz doğum anında anneden bebeğe geçebilir.	1. sınıf				
	2. sınıf	65	.064	44.65	.000
	3. sınıf	51			
	4. sınıf	44			
Sifiliz hastalığının tedavisinde antibiyotik kullanılır.	1. sınıf	45			
	2. sınıf	65			
	3. sınıf	51	.067	46.55	.000
	4. sınıf	44			
Sifiliz tanısı VDRL testi ile konur.	1. sınıf	45			
	2. sınıf	65			
	3. sınıf	51	.067	18.53	.005
	4. sınıf	44			
Gonore cinsel yolla bulaşan bir hastalıktır	1. sınıf	45			
	2. sınıf	65			
	3. sınıf	51	.061	49.95	.000
	4. sınıf	44			
Gonore kontamine eşyalarla bulaşır.	1. sınıf	45			
	2. sınıf	65	.068	32.67	.000
	3. sınıf	51			
	4. sınıf	44			
Gonore hastalığının tedavisinde antibiyotik kullanılır.	1. sınıf	45			
	2. sınıf	65			
	3. sınıf	51	.067	49.55	.000
	4. sınıf	44			
Gonore hastaları eşleri ile birlikte tedavi edilmelidirler.	1. sınıf	45			
	2. sınıf	65			
	3. sınıf	51	.069	38.80	.000

	4. sınıf	44			
Gonore hastalığının kesin tanısı kültür örneği ile yapılır.	1. sınıf	45			
	2. sınıf	65			
	3. sınıf	51	.069	33.94	.000
	4. sınıf	44			

*Ki-kare testleri yapılarak, p değerleri elde edildi.

*Tablo 5. Yaş değişkeni ile önermeler arasındaki ilişki**

Yaş Değişkeni	Grup	n	Standart Sapma	*F*	p
Sifiliz hastalığının başlıca risk faktörleri; çok eşlilik ve korunmasız cinsel ilişkide bulunmaktır.	18 yaş	18			
	19-21 yaş	140	.067	17.59	.007
	22 yaş ve üzeri	47			
Sifiliz doğum anında anneden bebeğe geçebilir.	18 yaş	18			
	19-21 yaş	140	.066	16.65	.011
	22 yaş ve üzeri	47			
Sifiliz hastalığının tedavisinde antibiyotik kullanılır.	18 yaş	18			
	19-21 yaş	140	.070	9.41	.151
	22 yaş ve üzeri	47			
Sifiliz tanısı VDRL testi ile konur.	18 yaş	18			
	19-21 yaş	140	.070	5.45	.487
	22 yaş ve üzeri	47			
Gonore cinsel yolla bulaşan bir hastalıktır	18 yaş	18			
	19-21 yaş	140	.670	19.60	.003
	22 yaş ve üzeri	47			
Gonore kontamine eşyalarla bulaşır	18 yaş	18			
	19-21 yaş	140	.068	5.35	.500
	22 yaş ve üzeri	47			
Gonore hastalığının tedavisinde antibiyotik kullanılır.	18 yaş	18			
	19-21 yaş	140	.640	11.29	.080
	22 yaş ve üzeri	47			
Gonore hastaları eşleri ile birlikte tedavi edilmelidirler.	18 yaş	18			
	19-21 yaş	140	.640	21.26	.002
	22 yaş ve üzeri	47			
Gonore hastalığının kesin tanısı kültür örneği ile yapılır.	18 yaş	18			
	19-21 yaş	140	.670	12.09	.060
	22 yaş ve üzeri	47			

*Ki-kare testleri yapılarak, p değerleri elde edildi.

*Tablo 6. Cinsiyet değişkeni ile önermeler arasındaki ilişki**

Cinsiyet Değişkeni	Grup	n	Standart Sapma	*F*	p
Sifiliz hastalığının başlıca risk faktörleri; çok eşlilik ve korunmasız cinsel ilişkide bulunmaktır.	Kız	163			
	Erkek	42	.068	8.80	.064
Sifiliz doğum anında anneden bebeğe geçebilir.	Kız	163			
	Erkek	42	.065	2.36	.668
Sifiliz hastalığının tedavisinde antibiyotik kullanılır.	Kız	163			
	Erkek	42	.067	4.37	.358
Sifiliz tanısı VDRL testi ile konur.	Kız	163			
	Erkek	42	.062	17.68	.001
Gonore cinsel yolla bulaşan bir hastalıktır	Kız	163			
	Erkek	42	.064	11.51	.021
Gonore kontamine eşyalarla bulaşır	Kız	163			
	Erkek	42	.063	4.64	.325
Gonore hastalığının tedavisinde antibiyotik kullanılır.	Kız	163			
	Erkek	42	.064	11.61	.020
Gonore hastaları eşleri ile birlikte tedavi edilmelidirler.	Kız	163	.071	6.50	.164
	Erkek	42			
Gonore hastalığının kesin tanısı kültür örneği ile yapılır.	Kız	163			
	Erkek	42	.063	28.31	.000

*Ki-kare testleri yapılarak, p değerleri elde edildi.

Tartışma

Çalışmamızda katılımcıların Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıkları bilme durumları sırasıyla; AIDS (% 62.9), Hepatit (% 20.0), İdrar yolu iltihapları (% 10.7), Gonore (% 3.9) ve Sifiliz (% 1.5) ve diğer (% 1.0) olarak belirlenmiştir. Bilinirlik oranı en yüksek olan hastalık AIDS olurken, Gonore ve Sifiliz en az bilinen hastalıklar olarak göze çarpmaktadır. Ekuklu ve ark., (2004) tıp fakültesi öğrencilerinde, Elkin (2015), Demir ve Şahin (2014), Demir (2006), Deniz ve ark (2004), Özdemir ve ark., (2003) üniversite öğrencilerinde en çok bilinen Cinsel Yolla Bulaşan Hastalığın AIDS; en az bilinenin Sifiliz, Gonore ve Hepatit olduğunu bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada öğrencilerin AIDS harici Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar hakkında düşük oranda bilgi sahibi oldukları ifade edilmiştir (Uzun ve Kişioğlu, 2007). Dünya genelinde AIDS'in öğrenciler arasında; Papua Yeni Gine'de % 97, Romanya'da % 96.5, Amerika'da % 91 oranında bilinir olduğu ifade edilmiştir (Friesen ve ark., 1996; Kapamadzija ve ark., 2001; Clark ve ark., 2002). Buna karşın; üniversite öğrencileri arasında Sifiliz ve Gonore'nin AIDS'ten sonra en çok bilinen hastalıklar olduğunu ifade eden çalışmalar vardır (Filiz ve ark., 2004; Kaymak ve ark., 2006; Anwar ve ark., 2010; Yazganoğlu ve ark., 2012). Ozguler ve ark (2020), Sifilis'in bilinme oranının hemşirelik birinci sınıf öğrencilerinde % 17.1, dördüncü sınıf öğrencilerinde % 38.5 olduğunu; Gonore'nin bilinme oranının hemşirelik birinci sınıf öğrencilerinde % 18.8, dördüncü sınıf öğrencilerinde % 38.5 olduğunu bildirmişlerdir. Sınıf seviyesi ile Sifilis ve Gonore hakkında öğrencilerin bilgi düzeylerinin artması, çalışmamızla uyumludur.

Çalışmamızda AIDS'in en fazla bilinen; Sifiliz ve Gonore'nin ise en az bilinen hastalıklar olduğu belirlenmiştir. Ayrıca; Sifiliz ve Gonore'nin bulaşma yolları, teşhis, tedavi, korunma yolları gibi konularda katılımcıların bilgilerinin yetersiz olduğu tespit edilmiştir. Literatürle uyumlu olan bu durumun; AIDS'in ölümcül olmasından ve medyada daha fazla yer almasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Sifiliz ve Gonore tedavi edilebilir hastalıklar olmasına karşın, önlem alınmadığı takdirde komplikasyonlara yol açabilir. Bu nedenle Sifiliz ve Gonore hakkında medyada daha fazla bilgilendirme yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda Sifiliz'e neden olan risk faktörlerinin bilinme oranı % 68.3 iken, Elkin ve ark (2015) göre üniversite öğrencilerinin % 69.6'sının konuyla ilgili bilgisinin olmadığı belirtilmiştir. Çalışmamızda Sifiliz tanısının VDRL testi ile konulduğunu bilenlerin oranı % 44.4 iken, bu oranın üniversite öğrencilerinde % 14.3 olduğu ifade edilmiştir (Elkin ve ark., 2015). Çalışmamızda öğrencilerimizin % 41.5'i Sifiliz hastalığının tedavisinde antibiyotik kullanıldığını bilmesine rağmen, üniversite öğrencilerinin % 84.4'ünün Sifiliz tedavisi hakkında bilgi sahibi olmadıkları belirtilmiştir (Elkin ve ark., 2015).

Çalışmamızda Gonore'nin kontamine eşyalarla bulaşabileceğinin bilinme oranı % 38.0 iken, Elkin ve ark (2015) göre üniversite öğrencilerinde bu oran % 14.7'dir. Çalışmamızda Gonore hastalığının kesin tanısının kültür örneği ile yapıldığını bilenlerin oranı % 56.6 iken, üniversite öğrencilerinin % 74.1'inin konu hakkında bilgi sahibi olmadıkları ifade edilmiştir (Elkin ve ark., 2015). Çalışmamızda Gonore tedavisinde antibiyotik kullanıldığını bilenlerin oranı % 44.9 iken, hemşirelik yüksek lisans öğrencilerinde Gonore'nin tedavi edilebilir bir hastalık olduğunu bilenlerin oranı % 42.9 olarak bildirilmiştir (Dantas ve ark., 2015). Buna karşın diğer bir çalışmada üniversite öğrencilerinin % 80.4'ünün Gonore tedavisinde antibiyotik kullanıldığını bilmediği belirtilmiştir (Elkin ve ark., 2015). Çalışmamızda Sifiliz tedavisinde antibiyotik kullanıldığını bilenlerin oranı % 41.5 iken, hemşirelik yüksek lisans öğrencilerinde Sifilis'in tedavi edilebilir bir hastalık olduğunu bilenlerin oranı % 36.6 olarak bildirilmiştir (Dantas ve ark., 2015). Sifiliz ve Gonore hakkında hemşirelik öğrencilerinin diğer üniversite öğrencilerinden daha fazla bilgi sahibi olmalarının; hemşirelik eğitimi ders müfredatından kaynaklandığı tartışılmazdır. Öğrencilerimizde Sifiliz ve Gonore'nin teşhisi, tedavisi ve korunma yollarının bilinirlik oranının yüksek olarak belirlenmiş olması önemli ve olumlu bir sonuçtur. Bu sonuç diğer çalışmalarla benzerlik göstermekle beraber literatürden yüksektir. Bu durumun öğrencilerin akademik başarısından kaynaklandığı söylenebilir.

Sonuç ve Öneriler

Toplumsal sağlık bilincinin oluşturulmasında, yakın gelecekte önemli görevler üstlenecek olan hemşire adaylarının teorik bilgilerinin davranışa dönüşebilmesi için; Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar'a yönelik eğitimler sık tekrarlanmalı ve bilgi eksiklikleri doğru bir şekilde belirlenmelidir. Gonore ve Sifilis başta olmak üzere, Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar'ın önlenmesi ve kontrol planlamasında; sağlık çalışanları öncelikli risk grubu olarak ele alınmalı, topluma erken tanı ve tedavide ulaşılabilir ve nitelikli hizmet verilmesi konusunda çalışmalara ağırlık verilmesi önerilir.

Kaynaklar

Akarsu, S., Bayar, Ü., Öksüzoğlu, A, Bilgili, N. 2005. Analysis of responsible factors in the etiology of cervicitis, Türkiye Klinikleri J Gynecol Obs, 15, (1), 6-14.

Alberta Health and Wellness and the Calgary Health Region. Studying STI: CALM: STI/HIV. 2008. Lesson 1: STI/HIV Pre-test. http=//www.teachingsexualhealth. ca/media/lessons/CALM_STDLess1.pdf. (Erişim tarihi: 27.12.2019).

Anwar, M., Sulaiman, S.A., Ahmadi, K., Khan, T.M. 2010. Awareness of school students on sexually transmitted infections (STIs) and their sexual behavior: A cross-sectional study conducted in Pulau Pinang, Malaysia, BMC Public Health, 10, 40-47.

Appak, Ö., Manyasli, M., Cengiz, M.M., Deliloglu, B. 2019. Konjenital Sifilis olgusu ve prozon fenomeni, Mikrobiyol Bul, 53, (3), 336-342.

Aral, S.O., Holmes, K.K. 1999. Social and behavioral determinants of the epidemiology of STDs. "Sexually transmitted diseases" in. (eds) Holmes KK, Sparling PF, Mardh PA, et al. New York, Mc Graw Hill, 39-77.

Aydemir, N., Yakın, İ., Aslan HS. 2018. AIDS bilgi ve tutum ölçeklerinin geliştirilmesi ve psikometrik özelliklerinin sınanması, Psikoloji Çalışmaları, 38, (1), 73-93.

Balogun, J.A., Abiona, T.C., Lukobo-Durrell, M., 2010. Evaluation of the content validity, internal consistency and stability of an instrument designed to assess the hıv/aıds knowledge of university students, Health Education Journal, 23, (3), 400-407.

Benoot, C., Hannes, K., Bilsen, J. 2016. The use of purposeful sampling in a qualitative evidence synthesis: A worked example on sexual adjustment to a cancer trajectory, BMC Med Res Methodol, 16, (1), 15-21.

Büke, M. 1982. Cinsel ilişki ile bulaşan hastalıklar, Cinsel ilişki ile bulaşan hastalıklar (içinde), Bilgehan, H. (edit), Türk Mikrobiyoloji Derneği Yayını, No: 3.

CDC (US Centers for Disease Control and Prevention). 2006. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 55, (RR-11), 1-94.

CDC **(US Centers for Disease Control and Prevention). 2009.** Laboratory diagnostic testing for Treponema pallidum, Expert Consultation Meeting Summary Report, January 13-15, Atlanta, GA.

Chao, J., Chang, E.T., So, S.K. 2010. Hepatitis B and liver cancer knowledge and practices among healthcare and public health professionals in china: A cross-sectional study, BMC Public Health, 10, (1), 98-109.

Clark, L.R., Jackson, M., Allen-Taylor, L. 2002. Adolescent knowledge about sexually transmitted diseases. Sex Transm Dis, 29, (8), 436-443.

Çalışkan, T., Çevik, C., Ergün, S. 2015. Üniversite öğrencilerinin cinsel yolla bulaşan hastalıklar konusundaki bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi, Balıkesir Sağlık Bil Derg, 4, (1), 27-31.

Dantas, K.T., Spindola, T., Teixeira, S., Lemos, A., Ferreira, L. 2015. Young academics and the knowledge about sexually transmitted diseases: Contribution to care in nursing, Revista de Pesquisa: Cuidado é Fundamental Online, 7, (3), 3020-3036.

Demir, G. 2006. Selçuk Üniversitesi öğrencilerinin cinsel yolla bulaşan hastalıklar (CYBH) konusundaki bilgi düzeylerinin belirlenmesi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Konya.

Demir, G., Şahin, K.T. 2014. Selçuk Üniversitesi öğrencilerinin cinsel yolla bulaşan hastalıklar konusundaki bilgileri, Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Derg, 4, (3), 19-24.

Deniz, Ü., Kurt, M., Önder, Ö.R., Acuner, A.M. 2004. Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar konusundaki üniversite öğrencilerinin görüşleri, Türk HIV/AIDS Derg, 7, (2), 63-68.

Ekuklu, G., Tuğrul, H., Gül, H., Eskiocak, M., Saltık, A. 2014. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinin HIV/AIDS konusundaki bilgi tutumları ve 1996'dan bu yana değişimi, Türk HIV-AIDS Derg, 7, (4), 139-140.

Elkin, N. 2015. Üniversite öğrencilerinin cinsel yolla bulaşan hastalıklar konusundaki bilgilerinin araştırılması, Mersin Ün Sağlık Bil Derg, 8, (1), 1-14.

Evcili, F. Gölbaşı, Z. 2017. Cinsel sağlık bilgi testi: Geliştirme, geçerlik ve güvenirlik çalışması, ACU Sağlık Bil Derg, 1, (1), 29-33.

Fenton, K.A, Imrie, J. 2005. Increasing rates of sexually transmitted diseases in homosexual men in Western Europe and the USA; why? Infect Dis Clin North Am, 19, 311-331.

Filiz, T.M, Topallı, R., Topsever, P., Görpelioğlu, S. 2004. Karamürsel Denizcilik Yüksekokulu son sınıf öğrencilerinin cinsel yolla bulaşan hastalıklar hakkında bilgileri, tutumları ve cinsel davranışları, T Klin J Med Sci, 24, 345-349.

Friesen, H., Danaya, R., Doonar, P., Kemiki, A., Lagani, W., Mataio, G., Rongap, T., Vince, J. 1996. Assessment of HIV/AIDS knowledge, attitudes and behaviour of highschool students in Papua New Guinea, PNG Med J, 39, (3), 208-213.

Handsfield, H.H., Sparling, P.F., Marrazzo, J.M. 2009. Neisseria gonorrhoeae. "Principles and practice of ınfectious disease" (in). (eds) Mandel, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R. 7th ed. New York, Churchill Livingstone, 212, 2753-2770.

Hook, E.W., Hansfield, H.H. 1999. Gonococcal infections in the adult. "Sexually Transmitted Diseases" (in). (eds) Holmes, K.K., Mardh, P.A., Sparling, P.F., Wiesner, P.J., et al. New York, McGraw Hill. 451-463.

Kapamadzija, A., Bjelica, A., Segedi, D. 2001. Adolescent knowledge of sex behaviour and contraception, Novi Sad Med Preg, 54, (1-2), 53-57.

Karasu, F., Göllüce, A., Güvenç, E., Dadük, S., Tunçel, T. 2017. Hemşirelik öğrencilerinin cinsel yolla bulaşan hastalıklar hakkındaki bilgilerinin incelenmesi, İ.Ü. Sağlık Hizm M.Y.O. Derg, 5, (1), 1-15.

Kaymak, Y., Açıkel, C.H., Göçgeldi, E., Güleç, M., Şimşek, I. 2006. Üniversite öğrencilerinin cinsel yolla bulaşan hastalıklar hakkında bilgi düzeylerinin saptanması, T Klin J Dermatol, 16, 153-159.

Kent, C.K., Chaw, J.K., Wong, W. 2003. Prevalence of rectal, urethral and pharyngeal Chlamydia and gonorrhea detected in 2 clinical settings among men who have sex with men: San Francisco, California, Clin Infect Dis, 41, 67-74.

Lin, J.S., Donegan, S.P., Heeren, T.C. 1998. Transmission of C.trachomatis and N.gonorrhoeae among men with urethritis and their female sex partners. J Infect Dis, 178, 1707-1712.

Morshed, M.G., Singh, A.E. 2015. Recent trends in the serologic diagnosis of syphilis. Clin Vaccine Immunol, 22, (2), 137-147.

Najarkolaei, F.R., Niknami, S., Shokravi, F.A., Tavafian, S.S., 2014. Sexual behavioral abstine HIV/AIDS questionnaire: Validation study of an Iranian questionnaire. J Edu Health Promot, 3, (10), 1-5.

Ozguler, M., Bulut, A., Celik, G. 2020. Comparison of first and fourth-year nursing students in terms of their knowledge on methods for preventing infectious diseases. Ann Med Res, 27, (5), 1403-1408.

Özdemir, L., Ayvaz, A., Poyraz, Ö. 2003. Cumhuriyet Üniversitesi öğrencilerinin cinsel yolla bulaşan hastalıklar konusundaki bilgi düzeyleri. C.Ü. Tıp Fakültesi Derg, 25, (1), 10-14.

Pamuk, G., Can, H. 2016. Cinsel yolla bulaşan hastalıklar, Derman Medical Publishing. 1, 1-27.

Siyez, D.M., Siyez, E. 2009. Üniversite öğrencilerinin cinsel yolla bulaşan hastalıklara ilişkin bilgi düzeylerinin incelenmesi. Turk J Urol, 35, (1), 49-55.

Şimşek, F., Oktar, M., Yıldırmak, M.T. 2014. İlaç bağımlılarında görülen infeksiyonlar, Okmeydanı Tıp Derg, 30, (2), 115-119.

Topçuoğlu, V., Bez, Y. 2005. Madde kullanımına bağlı enfeksiyonlar, Bağımlılık Derg, 6, (2), 89-96.

Töreci, K., Sabri, M. 1987. Penisilinaz oluşturan Neisseria gonorrhoeae suşu, Ankem Derg, 3, 247-252.

Tuncer, A. 1998. Toplum sağlığında infeksiyon hastalıkları ve korunma, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 43 (A), 213-229.

Uzun, E., Kişioğlu, M. 2007. SDU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Keçiborlu eğitim ve araştırma bölgesi çalışmaları. Bir meslek yüksekokulunda okuyan öğrencilerin cinsel yolla bulaşan hastalıklarla ilgili bilgi durumları. SDÜ Tıp Fak Derg, 14, (3), 7-12.

Workowski, K.A. 2015. Centers for disease control and prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, MMWR Recomm Rep, 64, 1-7.

Yağar, F., Dökme, S. 2018. Niteliksel araştırmaların planlanması: Araştırma soruları, örneklem seçimi, geçerlik ve güvenirlik, Gazi Sağlık Bilimleri Derg, 3, (3), 1-9.

Yazganoğlu, K.D., Özarmağan, G., Tozeren, A., Özgülnar, N. 2012. Üniversite öğrencilerinin cinsel yolla bulaşan infeksiyonlar hakkında bilgi, tutum ve davranışları, Turk Derm, 46, (1), 20-25.

Yiğit, G. 2016. Neisseria gonorrhoea: Gonore ve antibiyotik direnci, The Journal of Turkish Family Physician, 7, (1), 7-15.

Zarakolu, P., Akın, A. 2004. Cinsel yolla bulaşan hastalıklar: Epidemiyoloji ve risk faktörleri. "Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar ve Tedavisi" (içinde). (edit.) Arman, D., Ünal, S., Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 9-25.

Presentation ID / Sunum No= 168

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Sanal Gerçeklik Teknolojisinin Opere Edilen Yetişkin Hastalarin Operasyon Öncesi Anksiyete Düzeylerine Etkisi: Randomize Kontrollü Çalişmalarin Sistematik Derlemesi

Arş. Gör. Dr., Fatma Dilek TURAN
ORCID: *0000-0001-6130-6896*
Aksaray Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Fatmadilek_32@hotmail.com

ÖZET

Giriş: Sanal gerçeklik teknolojisi, sanal ve fiziksel gerçeklik arasındaki farkı en aza indirmeye çalışan en güncel teknolojidir. Anksiyete nedeni belli olmayan endişedir. Operasyonu planlanan hastalarda yaşanan en yoğun, zorlayıcı parametrelerdendir.

Amaç: Sanal gerçeklik teknolojisinin opere edilen yetişkin hastaların operasyon öncesi anksiyete düzeylerine etkisinin incelenmesidir.

Yöntem: Tarama yıl sınırlaması yapılmaksızın, Akdeniz Üniversitesi CINAHL, Medline, Sciencedirect, Ulakbim, Web of Science ve Cochrane Library elektronik veritabanlarından; "virtual reality", "anxiety", "patient", "randomized control trial" anahtar kelimeleri ve ilgili MeSH terimleri ile Haziran-Ağustos 2020 tarihinde gerçekleştirilmiştir. Tarama sonucunda elde edilen makalelerin tamamının manuel olarak incelenip bu alanda yapılanlar gruplandırılmış, EndNote X7 programı ile dublikasyonlar belirlenmiştir.

Bulgular: Tarama sonucunda toplam 212 çalışma (CINAHL: 39, Medline: 53, Sciencedirect: 17, Ulakbim: 4, Web of Science: 99 ve Cochrane Library: 0) bulunmuştur. Tüm duplikasyonları kaldırdıktan sonra başlık ve özetlerin gözden geçirilmesi için 92 çalışma kalmıştır. Özet ve başlıklardan 21 çalışma daha elenerek, kalan 71 çalışma ayrıntılı olarak değerlendirilmiş, 65 makale daha çıkarılarak (54: çalışma tipi uymayan ve 11: tam metnine ulaşılamayan), çalışmanın amacına ve dahil etme kriterlerine uygun altı randomize kontrollü çalışma dahil edilmiştir. Hendrinks ve ark. (2020), Haisley ve ark. (2020), Lahti ve ark. (2020), Yang ve ark. (2019), Noben ve ark. (2019) yaptıkları çalışmalarında sanal gerçeklik uygulamasının opere öncesinde hastaların anksiyete düzeylerini düşürmede istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkili olduğunu ifade ederken; Bekelis ve ark. (2017) bu yöntemin operasyon öncesindeki anksiyeteyi yükselttiğini belirtmiştir.

Sonuç: Sanal gerçeklik teknolojisi anksiyetenin düşürülmesinde kullanılabilecek önerilebilir bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: sanal gerçeklik, anksiyete, hasta, randomize kontrollü çalışma, hemşire

THE EFFECT OF VIRTUAL REALITY TECHNOLOGY ON THE ANXIETY LEVELS OF ADULT PATIENTS AT PRE-OPERATION TIME: A SYSTEMATIC REVIEW OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS

ABSTRACT

Introduction: Virtual reality technology is the most up-to-date technology that tries to minimize the difference between virtual and physical reality. Anxiety is fear of unknown cause. It is one of the most intense and challenging parameters experienced in patients to be operated.

Objective: To examine the effect of virtual reality technology on the anxiety levels of the operated adult patients at pre-operation time.

Metod: Search was conducted with the keywords “virtual reality”, “anxiety”, “patient”, “randomized control trial”, the related MeSH terms in electronic databases of Akdeniz University CINAHL, Medline, Sciencedirect, Ulakbim, Web of Science, Cochrane Library, without the limitation of the search year in June-August 2020. As a result of the analysis, all of the articles obtained as a result of the general search were examined grouped in this field. Duplications were determined with the EndNote X7 program.

Results: A total of 212 studies (CINAHL: 39, Medline: 53, Sciencedirect: 17, Ulakbim: 4, Web of Science: 99, Cochrane Library: 0) were found as a result of the search. After removing all duplications, 92 studies remain for reviewing titles-abstracts. 21 more studies were eliminated from the abstract and titles, the remaining 71 studies were evaluated in detail, 65 articles were removed (54: study type did not fit and 11: full text could not be reached), and six randomized controlled studies were included in accordance with the purpose of the study and the inclusion criteria. While Hendrinks et al. (2020), Haisley et al. (2020), Lahti et al. (2020), Yang et al. (2019), Noben et al. (2019) stated in their studies that the virtual reality application was statistically significant in reducing the anxiety levels; Bekelis et al. (2017) stated that this method increased pre-operative anxiety.

Conclusion: Virtual reality technology is a recommended method that can be used in reducing anxiety.

Keywords: virtual reality, anxiety, patient, randomized controlled trial, nurse

GİRİŞ

Yenilikçi, güncel ve özgün bir teknoloji olan “Sanal Gerçeklik” teknolojisi kendi içinde farklı şekillerde oluşturulabilmektedir (Şimşek ve Can, 2019; Lin ve Lan, 2015). En sık kullanılanı ise teknolojik altyapıları destekleyen ve teknolojik gözlüklerin kullanılması aracılığıyla bireylerin sanal ortamın içine daldırıldığı, bu ortam içinde bulunma hissinin gerçek gibi algılanmasının sağlandığı sanal gerçeklik gözlüklerinin kullanılabildiği sanal gerçeklik ortamlarıdır (Huang, Hsiu-Mei ve Liaw, 2018). Bu sayede sanal gerçeklik ortamında uygulama yapan bir bireyin o ortamda bulunma hissi çevrenin işitsel ve görsel olarak desteklenmesi ile artırılabilmektedir. Dolayısıyla sanal gerçeklik teknolojileri içinde, gerçeğe en yakın, en hissedilir ve sağlıklı beceri kazandırma ve değerlendirme yöntemi, sanal gerçeklik gözlükleri ile kurgulanan sanal gerçeklik teknolojileridir. Bu nedenle sanal gerçeklik teknolojisinin bugün geldiği noktada (özellikle 2016 yılından itibaren) bilgisayar ekranı da ortadan kaldırılmış olup sanal gerçeklik gözlükleri kullanılarak uygulayıcı sanal gerçeklik uygulamalarının içine dalabilmekte ve ortamı gerçekmiş gibi hissedebilmektedir. Görüldüğü üzere sanal gerçeklik teknolojisi, tam daldırma, etkileşim ve güçlü bir şeklide ortamda bulunma algısı için etkili çözümler sunarak sanal ve fiziksel gerçeklik arasındaki farkı en aza indirmeye çalışmaktadır. Bu yenilikçi teknolojik yöntemini değerlendirmek üzere yapılan çalışmalar; sanal gerçeklik teknolojisi ile etkileşim, bağlılık, motivasyon, aktif öğrenme, deneyimsel öğrenme ve iş birliğinin desteklendiğini ortaya koymuştur (Barab ve ark., 2005; Dickey, 2005; De Jong ve ark., 2005; Minocha ve Roberts, 2008). Ayrıca bu ortamlar güvenli ve gerçekçi bir öğrenme atmosferi sağlayarak (Brasil ve ark., 2011), senkron iletişimi ve sosyal etkileşimi destekleyerek öğrencileri öğrenmeye motive etmektedir (Delucia ve ark., 2009; Barab ve ark., 2005). Sanal Gerçeklik teknolojisinin en önemli katkısı her tür sosyoekonomik düzeyde olan katılımcı için eş bir durum ve çevrenin oluşturulması olarak görülmektedir. Sosyo-demografik özelliklerden etkilenmemesi dolayısıyla eğitimde fırsat eşitliğini getirmektedir. Görme, işitme ve müdahale anında kullanacağı elinde motor bir problemi olmayan her birey yöntemden eşit olarak yararlanmakta ve sosyo-demografik özellikler vb. diğer özellikleri bakımından gruplar arası fark beklenmemektedir.

Anksiyete (bunaltı/kaygı); gözlenebilen var olan bir tehlike olmadan ortaya çıkan tedirginlik hissidir (Müberra ve ark., 2020; Köroğlu, 2013; McClure-Tone ve ark., 2009). Korkuya benzeyen fakat doğası itibari ile korkudan farklı, nedensiz olumsuz/kötü bir şey olacakmış hissi ve endişe halidir. Parametreler arasında ise; sağlık bilimleri alanında hastalar tarafından yaşanan en yoğun ve zorlayıcı parametrelerden biridir. Özellikle operasyonlar gibi hastaların belirsiz durumların yükünü yaşadıkları dönemlerde oldukça yüksek olabileceği düşünülmektedir. Hastaların bilinmezlik yaşamaları anksiyetenin tam olarak nedeni ve zemini durumunda iken; gerçek hayata en yakın görseli sağlayarak kolaylaştırıcı bir etkiye sahip ve dünya üzerinde en güncel teknoloji olan sanal gerçeklik teknolojisinin özellikle de ameliyat öncesi hastalrın yer aldığı populasyon ile buluşturulması oldukça hem hastalar ve aileleri hem de klinikler ve klinisyenler için aydınlatıcı bir durum olacaktır. Tüm bu durumların ışığında bu sistematik derlemeye “sanal gerçeklik teknolojisi ameliyat öncesi dönemde olan yetişkin hastaların anksiyete düzeylerini düşürmede etkili midir?” sorusu ile başlanmıştır.

AMAÇ

Bu sistematik derlemenin amacı;

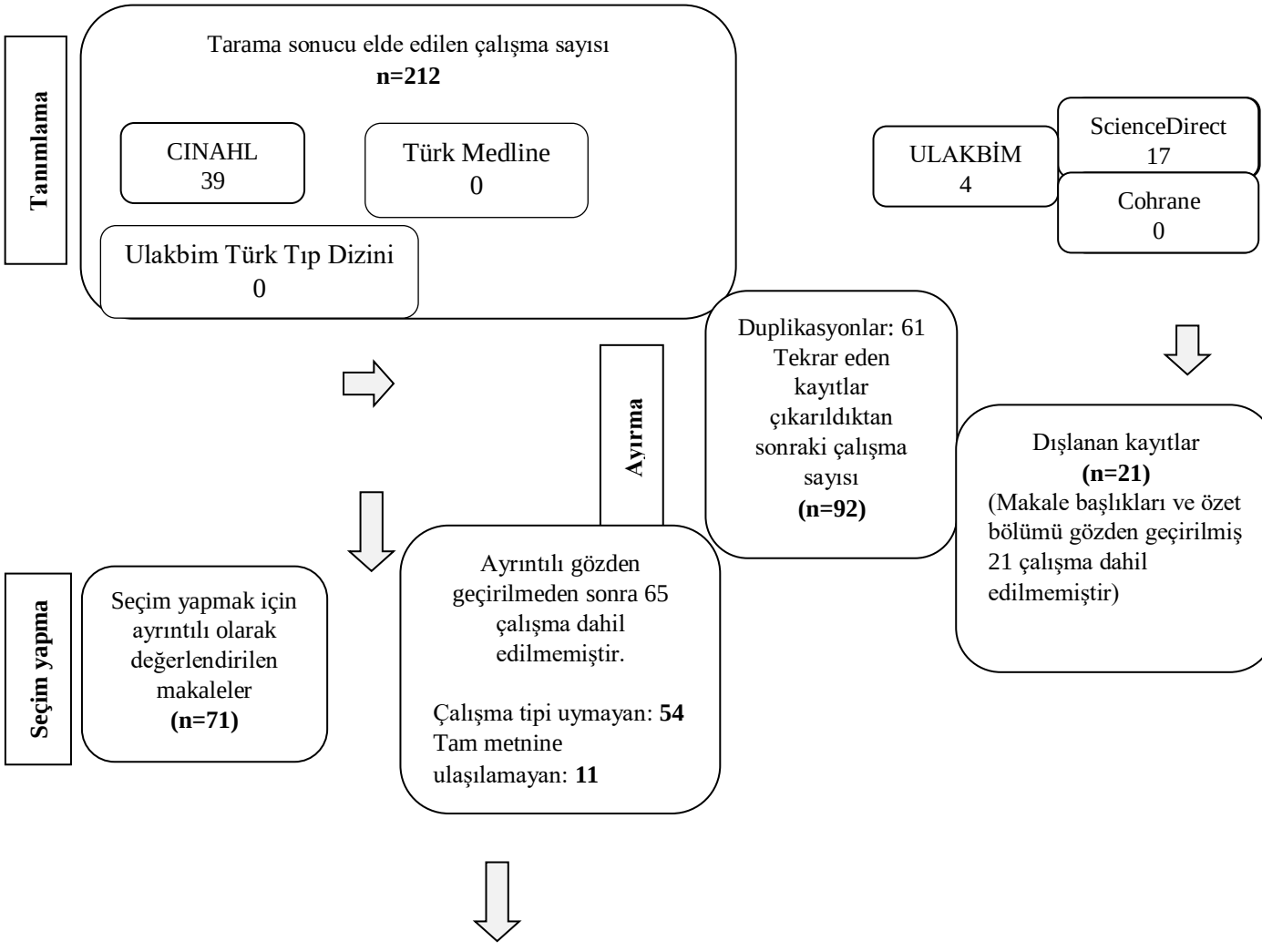
- Ulusal ve uluslararası literatürde sanal gerçeklik teknolojisinin, hangi pediatrik grupların anksiyete düzeylerini düşürmek amacı ile kullanıldığının detaylı incelenmesi
- Uygulanan pediatrik gruplardaki sanal gerçeklik teknolojisinin etkinliğinin değerlendirilmesi ve
- Sonuçlar doğrultusunda çocuklara, ebeveynlerine, sağlık profesyonellerine ve tüm literatüre ışık tutulmasıdır.

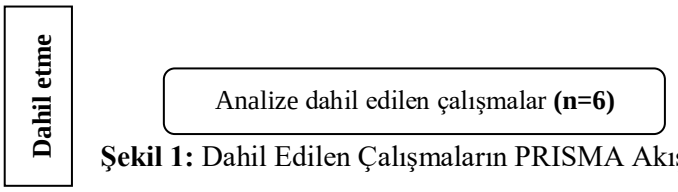
GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, sistematik derleme ve meta-analiz çalışmaların sunumunu geliştirmede yazarlara rehberlik etmek için kullanılan PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols) bildirgesine göre hazırlanmıştır (Prisma-P Checklist, 2015).

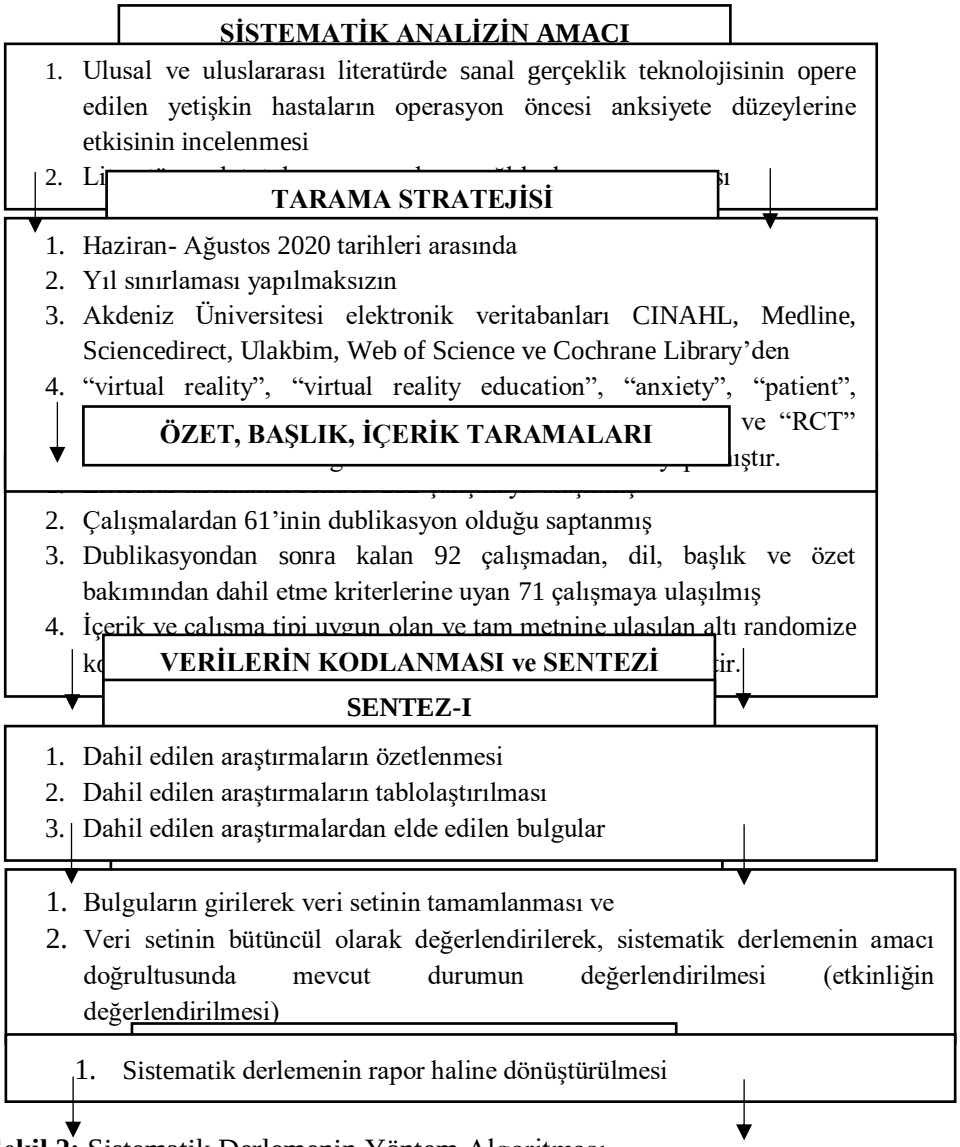
Tarama yıl sınırlaması yapılmaksızın, Akdeniz Üniversitesi CINAHL, Medline, Sciencedirect, Ulakbim, Web of Science ve Cochrane Library elektronik veritabanlarından; "virtual reality", "anxiety", "patient", "randomized control trial" anahtar kelimeleri ve ilgili MeSH terimleri ile Haziran-Ağustos 2020 tarihinde gerçekleştirilmiştir. EndNote X7 programı ile dublikasyonlar belirlenmiştir.

Tarama sonucunda toplam 212 çalışma (CINAHL: 39, Medline: 53, Sciencedirect: 17, Ulakbim: 4, Web of Science: 99 ve Cochrane Library: 0) bulunmuştur. Tüm duplikasyonları kaldırdıktan sonra başlık ve özetlerin gözden geçirilmesi için 92 çalışma kalmıştır. Özet ve başlıklardan 21 çalışma daha elenerek, kalan 71 çalışma ayrıntılı olarak değerlendirilmiş, 65 makale daha çıkarılarak (54: çalışma tipi uymayan ve 11: tam metnine ulaşılamayan), çalışmanın amacına ve dahil etme kriterlerine uygun altı randomize kontrollü çalışma dahil edilmiştir. Şekil 1 ve Şekil 2'de tarama ve seçim süreci yer almaktadır (Şekil 1, Şekil 2).





Şekil 1: Dahil Edilen Çalışmaların PRISMA Akış Şeması (Prisma-P 2015)



Şekil 2: Sistematik Derlemenin Yöntem Algoritması

Dahil Edilme Kriterleri

Yapılan sistematik analize dahil edilme kriterleri PICOS'a (P: population-katılımcılar, I: interventions-müdahaleler, C: comparisons-karşılaştırma grupları, O: outcomes-sonuçlar, S: study design- çalışma tasarımı) göre tanımlanmıştır (PRISMA Checklist 2015).

Katılımcılar: Katılımcılar sanal gerçeklik gözlüğü ile sanal gerçeklik teknolojisinin kullanıldığı yetişkin hastalardan oluşmaktadır. Katılımcılar yetişkin hastalar ile sınırlandırılırken, cinsiyet, sosyo-ekonomik durum, etnik köken ile ilgili bir sınırlama yapılmamıştır.

Karşılaştırma grupları: İncelenen çalışmalarda girişim grubu, sanal gerçeklik gözlüğü kullanılarak sanal gerçeklik teknolojisi uygulamasına dahil edilen ve ameliyat öncesinde anksiyete düzeyleri değerlendirilen

yetişkin hastalardan oluşmakta iken, kontrol grubu sanal gerçeklik uygulamalarına dahil edilmeyen ve ameliyat öncesinde anksiyete düzeyleri değerlendirilmeyen yetişkin hastalardan oluşmaktadır. Çalışmaya kanıt düzeyi en yüksek olan randomize kontrollü deneysel çalışmalar dahil edildiğinden, dahil edilen tüm çalışmalarda müdahalenin olmadığı bir kontrol grubu mutlaka yer almaktadır.

Sonuçlar: Sanal gerçeklik gözlüğü kullanılarak uygulanan sanal gerçeklik teknolojisinin opere edilen yetişkin hastaların operasyon öncesi anksiyete düzeylerine etkisi detaylı olarak incelenmiş ve bu özellikteki randomize kontrollü deneysel çalışmalar dahil edilmiştir.

Çalışma tasarımı: Kanıt derecesi yüksek olan çalışmalara ulaşmak için İngilizce ve Türkçe olarak yayınlanan konuya uygun randomize kontrollü deneysel ve tam metnine ulaşılabilen çalışmalar dahil edilmiştir.

Dahil Edilmeme Kriterleri

Çalışmaya; örneklemi yetişkin hasta grubu dışında kalan hasta gruplarından oluşan, sanal gerçeklik gözlüğü aracılığı ile uygulamada bulunulmayan, yetişkin hasta grubunun ameliyat öncesi anksiyete düzeylerini incelemeyen, kontrol grubunun kullanılmadığı ve randomize kontrollü deneysel olmayan (tanımlayıcı, vaka-kontrol, kohort, meta-analiz, sistematik derleme) çalışmalar dahil edilmemiştir.

BULGULAR

Tarama sonucunda toplam 212 çalışma (CINAHL: 39, Medline: 53, Sciencedirect: 17, Ulakbim: 4, Web of Science: 99 ve Cochrane Library: 0) bulunmuştur. Tüm duplikasyonları kaldırdıktan sonra (manuel ve EndNote X7) başlık ve özetlerin gözden geçirilmesi için 92 çalışma kalmıştır. Bunların içinden özet ve başlıklardan 21 çalışma daha elenerek, kalan 71 çalışma ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Buradan da 65 makale daha çıkarılarak (54: çalışma tipi uymayan ve 11: tam metnine ulaşılamayan), çalışmanın amacına ve dahil etme kriterlerine uygun altı randomize kontrollü deneysel çalışma sistematik analize dahil edilmiştir (Tablo 1). Çalışmalardan elde edilen bulgular "Örneklem Özellikleri, Kullanılan Ölçüm Araçları, İncelenen Parametreler ve Sonuçlar" başlıkları altında gruplandırılarak sunulmuştur (Tablo 1).

Tablo 1. Sistematik Analize Dahil Edilen Çalışmaların Özellikleri

Çalışma	Gruplar	Metod	Uygulama Biçimi	Örneklem	Ölçüm Araçları	Parametre	İzlem	Sonuç
Hendricks ve ark. 2020	Randomize Kontrollü Çalışma (GG: N=10) (KG: N=10)	Sanal Gerçeklik Gözlüğü ve tablet ile animasyon gösterimi	GG: VR Grup KG: Sanal Gerçeklik VR uygulamaya katılmayan Tablet Uygulamaya Katılan Grup	Kalp cerrahisi geçiren yetişkin hastalar	The State-Trait Anxiety Inventory Anksiyete Öz-Değerlendirme Raporu	Anksiyete	Ön-test Son-test	Girişim grubunda yer alan hastalar, kontrol grubuna kıyasla gergin ve gergin hissetmede önemli düşüşler ve sakin hissetmede önemli gelişmeler yaşadılar (P <0.05). Girişim grubunun müdahale öncesi ve sonrası kendi kendilerine bildirdikleri anksiyete düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşmeler yaşanırken (p <0.05), kontrol grubunda bu kategorilerde hiçbir değişiklik olmamıştır (p<0.05). VR, kalp cerrahisi geçiren yetişkinlerde preoperatif anksiyeteyi azaltmak için etkili, farmakolojik olmayan bir yaklaşımdır.
Haisley ve ark. 2020	Randomize Kontrollü Çalışma (GG: N=26) (KG: N=26)	Sanal Gerçeklik Gözlüğü ile animasyon gösterimi	GG: VR grubu KG: Müdahele edilmeyen grup (Standart Bakım Grubu)	Bağırsak cerrahisi geçiren yetişkin hastalar	Anksiyete Öz-Değerlendirme Raporu General Satisfaction Survey (Psq-18)	Ağrı Anksiyete Memnuniyet Narkotik	Ön-test Son-test İzlem	Her iki grubun operasyon sonrası uzun dönem ağrı skorları, toplam narkotik kullanımı ve genel memnuniyet skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak girişim grubu ön bağırsak ameliyatı olan hastaların çoğu (% 73.9) VR uygulaması ile kontrol grubuna

						Kullanımı			kıyasla daha düşük kaygı ve bulantı skorları bildirmiştir ($p<0.05$). Perioperatif dönemde ağrı ve anksiyete kontrolünde VR teknolojisi yardımcı bir araç olarak tespit edilmiştir ($p<0.05$).
Lahti ve ark. 2020	Randomize Kontrollü Çalışma (GG: N=129) (KG: N=126)	Sanal Gerçeklik Gözlüğü ile animasyon gösterimi	GG: VR animasyon gösterimi KG: Müdahele edilmeyen grup (Standart Bakım Grubu)	Diş tedavi kliniğine kabul edilen diş tedavisi planlanan yetişkin hastalar	Modified Dental Anxiety Scale	Dental Anksiyete	Ön-test Son-test		Girişim grubunun toplam ve beklenen dental anksiyetesinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaldığı tespit edildi ($p <.001$). Kadınların diş anksiyetesinin erkeklere kıyasla daha fazla azaldığı tespit edildi ($p <.001$) Dolayısıyla VR uygulamasının, diş kliniklerinde ameliyat öncesi dental anksiyeteyi azaltmak için hem uygulanabilir hem de etkili bir yöntem olduğu belirlendi.

*Derlemeye alınan çalışmaların tamamı randomize kontrollü deneysel çalışmalardır.

Tablo 1 devamı. Sistematik Analize Dahil Edilen Çalışmaların Özellikleri

Çalışma	Gruplar	Metod	Uygulama Biçimi	Örneklem	Ölçüm Araçları	Parametre	İzlem	Sonuç
Yang ve ark. 2019	Randomize Kontrollü Çalışma (GG: N=24) (KG: N=24)	Sanal Gerçeklik Gözlüğü animasyon gösterimi	GG: 3D modelleme ila tasarlanmış Sanal Gerçeklik Gözlüğü ile animasyon gösterimi KG: Müdahele edilmeyen grup (rutin uygulamaları)	Artroskopik diz cerrahisi planlanan yetişkin hastalar	Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale score Visual Analog Scale	Anksiyete Stres Memnuniyet	Ön-test Son-test	Artroskopik diz cerrahisi geçiren yetişkin hastaların preoperatif VR deneyi ile cerrahi öncesi anksiyeteleri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalmıştır ($p<0.05$). Girişim grubu genel olarak daha memnun ve postoperatif olarak daha az stresli bulurken; perioperatif ağrı ve hazırlık, yapılan girişime göre farklılık göstermemiştir ($p<0.024$).
Noben ve ark. 2019	Randomize Kontrollü Çalışma (GG: N=49) (KG: N=48)	Sanal Gerçeklik Gözlüğü ile animasyon gösterimi	GG: Sanal Gerçeklik Gözlüğü ile gerçekte olan ve animasyonu hazırlanmış sezeryen işlemin gösterimi KG: Müdahele edilmeyen grup (rutin uygulamaları)	Sezeryen planlanan yetişkin anne adayları	Anksiyete için Görsel Analog Ölçeği (VAS-A)	Anksiyete	Ön-test Son-test	Girişim grubundaki anne adaylarının VAS-A skorunda kontrol grubundakilere kıyasla operasyon öncesi anksiyete düzeylerinde anlamlı bir düşme yaşanmazken ($p=0.08$); acil öyküsü olan anne adayları için yapılan alt grup analizleri sonucunda, küçük örneklem boyutuna rağmen sezeryen öncesi anksiyetede azalma tespit edilmiştir. Çalışmayı tamamlayan anne adaylarının %85'i, VR uygulaması sonrasında kendilerinin ve eşlerinin sezeryen işlemine

								daha hazırlıklı hissettiklerini bildirilmiştir.
Bekelis ve ark. 2019	Randomize Kontrollü Çalışma (GG: N=64) (KG: N=63)	Sanal Gerçeklik Gözlüğü ile animasyon gösterimi	GG: Sanal Gerçeklik Gözlüğü ile kranial ve spinal operasyonu planlanan yetişkin hastalara animasyon gösterimi KG: Müdahele edilmeyen grup (rutin uygulamaları)	Sanal Gerçeklik Gözlüğü ile cranil ve spinal operasyonu planlanan yetişkin hastalar	Evaluation du Vecu de l'Anesthesie Generale Score Amsterdam Preoperative Anxiety and Information (APAIS) score, Hasta değerlendirmesi	Anksiyete	Ön-test Son-test	Girişim grubu hastalarının kontrol grubuna kıyasla daha yüksek APAIS skoruna, daha düşük preoperatif VAS stres skoruna, daha yüksek preoperatif VAS hazırlığına ve VAS memnuniyetine sahip olduğu tespit edildi. Dolayısıyla VR ile memnuniyet ertarken anksiyetenin de arttığı ancak stresin azaldığı belirlendi.

*Derlemeye alınan çalışmaların tamamı randomize kontrollü deneysel çalışmalardır.

Örneklem Özellikleri

Sistematik analizde yıl sınırlaması yapılmamış, incelemeye alınan çalışmaların örneklemini, sanal gerçeklik gözlüğü ile sanal gerçeklik teknolojisinin kullanıldığı yetişkin hastalar oluşturmuştur. Katılımcılar yetişkin grupta yer alan hastalar ile sınırlandırılırken, cinsiyet, sosyo-ekonomik durum, etnik köken ile ilgili bir sınırlama yapılmamıştır.

İncelenen çalışmalarda örneklem sayısının en az 20 (Hendricks ve ark. 2020), en fazla 255 (Lahti ve ark. 2020) olduğu saptanmıştır. Çalışmaların tamamı tek merkezde yürütülmüş randomize kontrollü deneysel çalışmalardır (Tablo 1).

Uygulama Özellikleri

Sistematik analiz kapsamına alınan tüm araştırmaların girişim grubunda katılımcılara gerçeklik gözlüğü ile sanal gerçeklik teknolojisi nonfarmakolojik ve teknolojik bir metod olarak uygulanmıştır. Sanal gerçeklik uygulamalarının yetişkin hasta grubunun ameliyat öncesi dönemde anksiyete düzeyleri üzerine etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Hendricks ve ark. (2020) yaptıkları tek merkezli çalışmalarında, dahil edilme kriterlerine uyan ve araştırmaya katılmayı kabul eden 20 kalp cerrahisi ameliyatı planlanan yetişkin hastayı gruplara randomizasyon ile atamışlardır (girişim grubu: n=10, kontrol grubu=10). Çalışmada yöntem randomize kontrollü deneysel çalışma olarak nitelendirilmiştir. Her iki gruba da eşit sürede animasyon gösterimi yapılmıştır. Girişim grubu Samsung Oculus Gear sanal gerçeklik gözlüğü ile animasyon izlerken, kontrol grubu tablet ile animasyon izlemiştir. Grupların aksiyete düzeyleri envanterler ve kendi cevapları (The State-Trait Anxiety Inventory Anksiyete Öz-Değerlendirme Raporu) ile değerlendirilmiştir. Son-testlerde ise aynı parametre tekrar değerlendirilmiştir.

Haisley ve ark. (2020) yaptıkları tek merkezli çalışmalarında, dahil edilme kriterlerine uyan ve araştırmaya katılmayı kabul eden bağırsak operasyonu planlanan 52 yetişkin hastayı gruplara randomizasyon ile atamışlardır (girişim grubu: n=26, kontrol grubu=26). Çalışmada yöntem randomize kontrollü deneysel çalışma olarak nitelendirilmiştir. Girişim grubuna Oculus Go VR gözlüğü ile animasyon gösterimi yapılırken kontrol grubuna standart bakım uygulamaları yapılmıştır. Uygulama sonrası ağrı (hasta beyanı), anksiyete (hasta beyanı), narkotik kullanımı (ilaç takibi) ve memnuniyet (General Satisfaction Survey (Psq-18)) parametreleri değerlendirilmiştir.

Lahti ve ark. (2020) yaptıkları tek merkezli çalışmalarında, dahil edilme kriterlerine uyan ve araştırmaya katılmayı kabul eden 277 diş tedavisi planlanan yetişkin hastayı randomizasyon ile gruplara atamışlardır. Girişim ve kontrol grubunda yaşanan kayıplar sonrasında girişim grubu=129, kontrol grubu=126 hasta ile araştırmayı tamamlamıştır. Çalışmada yöntem randomize kontrollü deneysel çalışma olarak nitelendirilmiştir. GG animasyonu izlerken, kontrol grubunda herhangi bir müdahale yapılmamış, standart bakım uygulanmıştır.

Yang ve ark. (2019) yaptıkları tek merkezli çalışmalarında, dahil edilme kriterlerine uyan ve araştırmaya katılmayı kabul eden, artroskopik diz cerrahisi planlanan 48 hastayı randomizasyon ile gruplara atamışlardır (girişim grubu: n=24, kontrol grubu=24). Çalışmada yöntem randomize kontrollü deneysel çalışma olarak nitelendirilmiştir. Girişim grubuna, preoperatif VR deneyiminin hastanın kendi 3 D modellenmesinin kendisine izletilmesi yoluyla VR girişimlerini gerçekleştirmişlerdir. Kontrol grubunda ise herhangi bir müdahale yapılmamış, standart bakım uygulanmıştır. Ölçümlerde veriler Scores for Assessment of Preoperative Anxiety (anksiyete) ve Visual Analog Scale (ağrı, stres ve memnuniyet) kullanılarak değerlendirilmiştir.

Noben ve ark. (2019) yaptıkları tek merkezli çalışmalarında, dahil edilme kriterlerine uyan ve araştırmaya katılmayı kabul eden, sezeryen ile doğumu planlanan 97 yetişkin kadın anne adayını randomizasyon ile gruplara atamışlardır (girişim grubu: n=49, kontrol grubu=48). Çalışmada yöntem randomize kontrollü deneysel çalışma olarak nitelendirilmiştir. Girişim grubunda yer alan kadınlara Sanal Gerçeklik Gözlüğü ile sezeryen işleminin animasyon gösterimi yapılmıştır. Kontrol grubunda yer alan kadınlara ise çalışmanın yapıldığı birimde uygulanan rutin uygulama yapılmış, sanal gerçeklik teknolojisi uygulanmamıştır. İki grubun uygulamadan önce ve sonra anksiyete ve hazıroluşluk düzeyleri değerlendirilmiştir.

Bekelis ve ark. (2019) yaptıkları tek merkezli çalışmalarında, dahil edilme kriterlerine uyan ve araştırmaya katılmayı kabul eden, kranial ve spinal operasyonu planlanan 127 yetişkin hastayı randomizasyon ile

gruplara atamıştır (girişim grubu: n=64, kontrol grubu=63). Çalışmada yöntem randomize kontrollü deneysel çalışma olarak nitelendirilmiştir. Girişim grubunda yer alan hastalara sanal gerçeklik yöntemi ile animasyon gösterimi gerçekleştirilmiştir.

TARTIŞMA

Bu sistematik derlemeye "sanal gerçeklik teknolojisinin opere edilen yetişkin hastaların operasyon öncesi anksiyete düzeylerine etkisi nedir?" sorusu ile başlanmıştır. Yetişkin gruplardaki hastalara uygulanan sanal gerçeklik teknolojisinin hastaların ameliyat öncesi anksiyete düzeyleri üzerine etkinliğinin değerlendirilmesi ve sonuçlar doğrultusunda hastalara, ailelerine, sağlık profesyonellerine ve tüm literatüre ışık tutulması hedeflenmiştir.

Yetişkin grupta yer alan hastalara, sanal gerçeklik gözlüğü aracılığı ile uygulanan sanal gerçeklik teknolojisinin, hastaların ameliyat öncesi anksiyete düzeyleri üzerine etkilerini değerlendiren altı randomize kontrollü deneysel çalışma sistematik derlemeye dahil edilmiştir. Çalışmaların tamamına yakınında (%71.4) sanal gerçeklik teknolojisi yetişkin hastaların ameliyat öncesi anksiyetesini azaltmada önemli bir alternatif olarak bulunmuştur. Nonfarmakolojik olması dolayısıyla da kaydedilen hiçbir yan etkisi kaydedilmemiştir. Dahil edilen çalışmalarda anksiyeteye ek olarak en çok araştırılan parametre memnuniyet ve ağrı olmuştur. Anksiyete ile birlikte ağrının da büyük ölçüde azalması ve memnuniyetin değerlendirildiği tüm çalışmalarda VR uygulamasından yararlanılan girişim grubunun memnuniyetinin anlamlı olarak artması da yöntemin kullanılabilirliği bakımından önemli bir göstergedir. Bir diğer önemli gösterge ise yapılan bir çalışmada VR uygulamasının anksiyeteyi azaltmasa da hazıroluşluğu arttırmasıdır. Bu durum yararlanılan hem teknolojik hem de ülkemizdeki ve dünyadaki en güncel girişimin yönteminin hastaları gerçek hayata hazırlamasında çok ileri bir yöntem olduğunun kanıtıdır. Kaygıyı, ağrıyı, memnuniyeti ve hazıroluşluğu artırmak diğer bir ifade ile bu soyut kavramlar üzerine olumlu etkilerin olması, kişiyi hataya uyumlandırmak anlamı taşımaktadır. Sistematik derlemeye dahil edilen sanal gerçeklik yönteminin etkin bulunduğu ve bulunmadığı tüm randomize kontrollü çalışmaların araştırmacıları tarafından da ifade edilmiştir ki; sanal gerçeklik teknolojisine temellenmiş animasyonların yüklendiği sanal gerçeklik gözlüklerinin kullanımının hastaların anksiyete düzeylerini düşürmede bir seçenek olabileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKÇA

Şimşek, İ., Can, T (2019). Yüksek Öğretimde Sanal Gerçeklik Kullanımı ile İlgili Yapılan Araştırmalara Yönelik İçerik Analizi. Folklor/Edebiyat, 25(97), 77-90.

Lin, T.J., Lan, Y.J. (2015). Language learning in virtual reality environments: Past, present, and future. Educational Technology and Society, 18(4), 486-497.

Hsiu-Mei, Liaw, S.S. (2018). An Analysis of Learners' Intentions Toward Virtual Reality Learning Based on Constructivist and Technology Acceptance Approaches. The International Review of Research in Open and Distributed Learning, 19(1).

Barab, S., Thomas, M., Dodge, T., Carteaux, R. Hakan, T. (2005). Making learning fun: Quest Atlantis, a game without guns. Educational Technology Research and Development, 53(1), 86-107.

Dickey, M.D. (2005b). Three-dimensional virtual worlds and distance learning: two case studies of active worlds as a medium for distance education. British Journal of Educational Technology, 36(3), 439-451.

De Jong, F.P.C.M., Van Der Meijden, H. ve Von Berg, J. (2005). 3D learning ın the workplace and at school: playing, learning, or both? Educational Technology, 45, 5, 30-34.

Minocha, S. ve Roberts, D. (2008). Laying the groundwork for socialization and knowledge construction within 3-d virtual worlds. Association for Learning Technology Journal, 16(3), 181-196.

Brasil, I.S., Neto, F.M.M., Chagas, J.F.S., Lima, R.M.d, Souza, D.F.L., Bonates, M.F. Dantas, A. (2011). An inteligent agent-based virtual game for oil drilling operators training. 2011 XIII Symposium on Virtual Reality, 9-17. doi: 10.1109/SVR.2011.13.

Delucia, A., Francese, R., Passero, I. Tortora, G. (2009). Development and evaluation of a virtual campus on Second Life: The case of Second DMI. Computers & Education, 52(1), 220-233.

Kulu, M., Özsoy, F., Korkmaz, M. (2020). Osteoartriti olan hastalarda bedensel belirtileri abartma, anksiyete-depresyon ve durumluk anksiyete düzeyleri. Cukurova Medical Journal, 45(2), 688-694.

Köroğlu E. (2013). Psikiyatri Elkitabı. Ankara, Hekimler Yayın Birliği.

McClure-Tone, E.B, Pine, D.S. (2009). Clinical features of anxiety disorders. In Kaplan&Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, Ninth Edition. Philadelphia, PA, Lippincott Williams and Wilkins, 1844-1855.

Prisma-P (Preferred Reportıng Items For Systematic Review And Meta-Analysis Protocols) Prisma-P 2015 Checklist: Recommended items to address in a systematic review protocol. (2015). http://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA-P-checklist.pdf.

Hendricks, T. M., Gutierrez, C. N., Stulak, J. M., Dearani, J. A., Miller, J. D. (2020). The Use of Virtual Reality to Reduce Preoperative Anxiety in First-Time Sternotomy Patients: A Randomized Controlled Pilot Trial. In Mayo Clinic Proceedings, 95(6):1148-1157.

Haisley, K. R., Straw, O. J., Müller, D. T., Antiporda, M. A., Zihni, A. M., Reavis, K. M., Dunst, C. M. (2020). Feasibility of implementing a virtual reality program as an adjuvant tool for peri-operative pain control; Results of a randomized controlled trial in minimally invasive foregut surgery. Complementary Therapies in Medicine, 102356.

Lahti, S., Suominen, A., Freeman, R., Lähteenoja, T., Humphris, G. (2020). Virtual Reality Relaxation to Decrease Dental Anxiety: Immediate Effect Randomized Clinical Trial. JDR Clinical & Translational Research, DOI: 2380084420901679.

Yang, J. H., Ryu, J. J., Nam, E., Lee, H. S., Lee, J. K. (2019). Effects of Preoperative Virtual Reality Magnetic Resonance Imaging on Preoperative Anxiety in Patients Undergoing Arthroscopic Knee Surgery: A Randomized Controlled Study. Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery, 35(8), 2394-2399.

Noben, L., Goossens, S.M.T.A., Truijens, S.E.M., Van Berckel, M.M.G., Perquin, C.W., Slooter, G.D.A. (2019). Virtual reality video to improve information provision and reduce anxiety before cesarean delivery. JMIR Ment Health,6(12):e15872.

Bekelis, K., Calnan, D., Simmons, N., MacKenzie, T.A., Kakoulides, G. (2017). Effect of an immersive preoperative virtual reality experience on patient reported outcomes: a randomized controlled trial. Annals of Surgery, 265(6), 1068-1073.

Presentation ID / Sunum No= 312

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Koah ve Astım Hastalarının Tedaviye Uyum ve Tedavi İnaçlarının Değerlendirilmesi

Evaluation Of Copd And Asthma Patients' Therapy Adherence And Therapy Beliefs

Gülcan Bahçecioğlu Turan[1], Zülfünaz Özer[2*], Seda Karaman[3]
[1]Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, İstanbul, Türkiye
[2]İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, İstanbul, Türkiye
[3]Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu araştırma astım ve KOAH'lı hastaların tedaviye uyum ve tedavi inançlarını değerlendirmek amacıyla yapıldı.

Materyal ve metod: Araştırma Şubat-Mart 2020 tarihleri arasında tanımlayıcı ve kesitsel olarak yapıldı. Araştırmaya Türkiye'de bulunan bir üniversite hastanesinin göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran Astım ve KOAH'lı 206 hasta dahil edildi. Araştırma verileri; hastaların sosyo-demografik ve hastalık özelliklerini belirlemek amacıyla oluşturulan "Hasta Bilgi Formu", tedaviye uyumunu belirlemek için "Morisky-8 Maddeli İlaca Uyum Anketi (MMAS-8)" ve tedaviye ilişkin inançlarını belirlemek için "İlaçlar Hakkında İnançlar Anketi (BMQ-T)" ile toplandı.

Bulgular: Araştırmaya alınan hastaların %50 'si astım %50'si KOAH hastasıdır. Hastaların; yaş ortalaması 50.26±16.27, %52.9'unun kadın, %76.2'sinin evli olduğu, %45.1'inin tedavi süresinin 2-5 yıl arasında olduğu, %51.5 inin günlük kullandığı ilaç sayısının 2 olduğu, %45.1'inin 6 ayda bir ya da daha uzun aralıklarla sağlık kontrolü yaptırdığı %51.9'unun ilaçları düzenli kullanmadığı belirlenmiştir. Çalışmayan, sağlık kontrollerini ayda bir yaptıran, başka kronik hastalığı olan, tedaviye ve hastalığa uyum sağladığını düşünen ve ilaçlarını düzenli kullanan hastaların ilaca uyum oranlarının daha yüksek olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p<0.005$). Hastaların İlaçlar Hakkında İnançlar Anketi puan ortalamaları karşılaştırıldığında; "Genel Zarar" alt boyutunda; KOAH'lı hastaların, "Spesifik Gereklilik" alt boyutunda ise astımı olan hastaların ortalama puanları daha yüksek ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.005$).

Sonuç: Astım ve KOAH'lı hastaların genel olarak tedaviye uyumları düşük düzeyde olduğu, tedavi uyum ve tedavi inançları arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: İlaç İnanç, Uyum, Astım, KOAH, Hasta.

ABSTRACT

Aim: This study was done to evaluate the therapy adherence and therapy beliefs of COPD and asthma patients.

Materials and Methods: This descriptive and cross-sectional study was done between February and March 2020. Study included 206 asthma and COPD patients admitted to the pulmonary disease polyclinic of a university hospital in Turkey. Data were collected by "Patient Information Form" to determine the sociodemographic and disease specifications of the patients; "Morisky-8 Item Medication Adherence Scale (MMAS-8)" to determine the adherence to therapy and "Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ-T)" to determine the beliefs of patients on therapy.

Findings: Among the patients participated in this study, 50% were asthma and 50% were COPD patients. Mean age of the patients was 50.26±16.27, 52.9% were female, 76.2% were married, 45.1% received therapy for 2 to 5 years, 51.5% used 2 medicines daily, 45.1% had health control once in every 6 months or less frequently and 51.9% were determined not to use their medication regularly. Patients who don't work, had health controls once a month, had other chronic diseases, thought they adhered to the therapy and disease, used their medicines regularly were found to have higher scores for medicine adherence, and the difference was statistically significant ($p<0.005$). When the patients' Beliefs about Medicines Questionnaire mean scores were compared, COPD patients had higher mean scores for "General Harm" subscale and asthma patients had higher mean scores for "Specific Necessity" subscale and the differences were found to be statistically significant ($p<0.005$).

Results: Asthma and COPD patients were determined to have low adherence to therapy and there was a positive correlation between therapy adherence and therapy beliefs.

Keywords: Drug Belief, Adherence, Asthma, COPD, Patient.

Giriş

Kronik solunum hastalıkları, solunum yollarının ve akciğerin diğer yapılarının kronik hastalığıdır. Bu hastalıklardan en yaygın olan iki tanesi, astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığıdır. Astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH); mortalite, morbidite ve prevalansı ülkeler arasında giderek artan ciddi kronik solunum hastalıklarıdır. Dünyada her yıl KOAH'tan 3 milyon insan ölmekte ve bu oran tüm ölümlerin %6'sını oluşturmaktadır (Chronic respiratory diseases, 2020). Astım tüm dünya nüfusunda %1-18 oranında görülmektedir (Global Initiative for Asthma, 2020).

Astım ve KOAH tedavisinde kullanılan ilaçlar (bronkodilatörler ve steroidler) oral, parenteral ya da inhalasyon yolu ile uygulanmaktadır (Chronic respiratory diseases, 2020). Kronik hastalıkların yönetiminde ilaca uyum sağlayamama en sık karşılaşılan sorunlardan biridir (Mollaoğlu, 2012). İlaç uyumu, hastaların ilacı tarif edildiği gibi kullanma niyeti, uygulaması ve ara verme/tekrar başlamaya karar verme süreci olarak belirtilmektedir (Vrijens et al., 2012). İlaç uyumu hasta ve doktor ilişkisi gibi sosyal faktörlerden, niyet, tutum, karar verme süreçleri gibi birçok bilişsel faktörden etkilenen ve sağlık sonuçlarına direk etki eden bir sağlık davranışıdır (Brown & Bussell, 2011). Kronik obstrüksiyonla seyreden ve bu nedenle uzun süreli bronkodilatatör ilaç kullanmak zorunda olan bu hastalıklarda, hastaların ilaç kullanımına uyum son derece önemlidir (Çörtük & Kiraz, 2014). İlaç uyumsuzluğu sağlık harcamalarında artış, hastaneye yatış oranlarının yükselmesi, morbidite oranlarında artış ve erken ölümlere neden olmaktadır (Mollaoğlu, 2012).Kronik hastalığı olan hastalardaki ilaç uyumsuzluk oranlarının %50 ve üzerinde olduğu bildirilmiştir (Brown & Bussell, 2011). Astım ve KOAH'da da ilaç uyumunun zayıf olduğu saptanmıştır (Haupt, Krigsman, & Nilsson, 2008; Krigsman, Moen, Nilsson, & Ring, 2007).

KOAH hastalarının hastalık yönetimlerinde semptom kontrolü ve alevlenmelerin azaltılmasında ilaç uyumu oldukça önemlidir (Lareau & Yawn, 2010). Ancak bu hasta grubunda önemli ölçüde ilaç kullanım tekniklerinde yanlışlıklar ve tedavi uyumsuzlukları bildirilmektedir (Jung, Pickard, Salmon, Bartle, & Lee, 2009; Krigsman et al., 2007). KOAH ilaç uyumsuzluğu, yaşam kalitesinin azalmasına, alevlenme sıklığının, hastaneye yatış sayısının ve ölüm oranının artmasına katkıda bulunmaktadır (Ágh et al., 2015). Astım hastalarında da düzenli ilaç kullanımının semptom kontrolünü olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir (Foster et al., 2012; Small, Anderson, Vickers, Kay, & Fermer, 2011). Astım ve KOAH hastalarında yapılan çalışmalarda tedavi uyumsuzluğunun %40 ila %60 arasında olduğu, önerilen inhaler tedavilerin yanlış kullanım oranlarının ise %4 ila %95 arasında değiştiği bildirilmiştir (Lavorini et al., 2008; Souza, Meneghini, Vianna, & Borges, 2009). Ayrıca hastalıkların tedavisi için başlanan ilaçları, astım hastalarının % 65'inin KOAH hastalarının ise %61'inin düzenli olarak kullandığı saptanmıştır (Kardas, Lewek, & Strzondała, 2015). Yüksek ilaç uyumu, semptom kontrolü sağlamakta ve mortalitede azalma da dahil olmak üzere olumlu sağlık sonuçları ile ilişkilendirilmektedir (Simpson et al., 2006).

Hastalar, hastalıkları ve bunlarla ilişkili semptomlar ve komorbiditeler için genellikle birden fazla ilaç tedavisine ihtiyaç duymaktadır. Tedaviden olumlu sonuç elde etmek ve semptomlarını kontrol altına almak için hastaların bu karmaşık ilaç rejimlerine uymaları gerekmektedir (Will, Zhang, Ritchey, & Loustalot, 2016). Hastaların çoğu, tedavinin kendileri için gerekliliğinden şüphe duymaktadır (Wei et al., 2017). Diğer taraftan, hastaların ilaçların gerekliliği ve potansiyel zararlı etkileri hakkındaki endişeleri gibi olumsuz

inançlar da bilinçli veya bilinçsiz ilaç uyumsuzluğu ile ilişkilendirilebilmektedir (Wei et al., 2017; Yilmaz & Çolak, 2018). Astım ve KOAH hastalarında, kullanılan ilaçların yan etkileri ve ilaçların zamanla etkisinin kaybolacağı konusunda endişelerinin olduğu bildirilmiştir (Partridge, Dal Negro, & Olivieri, 2004). Hastaların ilaçlar hakkında inançları, ilaca uyumunu olumlu olarak etkilemektedir (Yilmaz & Çolak, 2018). İlaç uyumsuzluğunun artması; hastaneye tekrar başvuru oranının artmasına, hasta yatış süresinin uzamasına ve sağlık harcamalarının artması gibi olumsuzluklara neden olmaktadır (Kardas et al., 2015). Bu nedenle ilaç inançlarını ve uyumunu etkileyen faktörleri belirlemek sağlık sonuçlarını iyileştirmek ve sağlık harcamalarını azaltmak için çok önemli olduğu düşünülmektedir.

Literatürde, ilaçlarla ilgili inançların ve uyumun incelendiği çalışmalar ciddi bir yer tutmasına rağmen, yazılı kaynaklarda Türkiye'de Astım ve KOAH hastalarının ilaçlar hakkındaki inançları ve inançlarının ilaç uyumlarına etkileri konusunda bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu araştırmada, Astım ve KOAH hastalarının ilaç tedavisine inancı ve uyumunu saptamak ve aralarındaki ilişkiyi incelemek amaçlanmıştır. Araştırmanın astım ve KOAH hastalarında ilaçlarla ilgili inançların ve böylece tedaviye uyumun geliştirilmesine yönelik müdahaleler için önemli çıkarımlar sağlaması hedeflenmiştir.

Materyal ve Metod

Araştırmanın Türü*:* Bu araştırma tanımlayıcı ve kesitsel tipte yapıldı.

Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini Şubat-Mart 2020 tarihleri arasında bir üniversite hastanesinin göğüs hastalıkları servisine başvuran Astım ve KOAH'lı hastalar, örneklemini ise araştırmaya dahil edilme kriterlerini taşıyan 206 hasta oluşturmuştur.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri;

-En az 6 aydır astım ve KOAH tanısı alma ve ilaç kullanıyor olma,

-18 yaşından büyük olma,

-Psikiyatrik problemi bulunmama,

-İletişim kurabilme,

-Araştırmaya katılmaya gönüllü olma.

Veri Toplama Araçları

Araştırma verileri hastalarla yüz yüze görüşülerek toplanmıştır. Verilerin toplanmasında "Hasta Bilgi Formu", "Morisky-8 Maddeli İlaca Uyum Anketi" ve "İlaçlar Hakkında İnançlar Anketi" kullanılmıştır.

Hasta Bilgi Formu*:* Araştırmacılar tarafından oluşturulan form; hastaların yaşı, medeni durumu, cinsiyeti, yaşadığı yeri, eğitim durumunu, gelir durumunu, çalışma durumunu belirleyen sosyodemografik özellikler bölümü ile, hastalığın tanı ve tedavi süresini, ailede astım/KOAH varlığını, sağlık kontrolü yaptırma sıklığını, hastaneye yatma durumunu, eşlik eden başka kronik hastalık varlığını, tedavi ile hastalığa uyum durumlarını ve ilaçların düzenli kullanılma durumunu belirleyen hastalık özelliklerini bölümünden oluşmaktadır ve toplam 18 sorudur.

Morisky-8 Maddeli İlaca Uyum Anketi (MMAS-8): Morisky-8 ilaç uyum ölçeği, hastanın kendi bildirimine dayalı sekiz soruyla ilaç kullanım davranışlarını değerlendiren bir ölçektir ve tedavi uyumsuzluğuna neden olabilecek engellerin daha iyi şekilde değerlendirilebilmesine olanak sağlayacak sorular içermektedir. 1.,2.,3.,4.,6. ve 7. sorularda her evet yanıtı için 0, her hayır yanıtı için 1 puan; 5. soruda hayır yanıtı için 0, evet yanıtı 1 puan; 8. Soruda ise hiç/nadiren yanıtı 1, diğer şıklar 0 puan olarak hesaplanır. Toplamda 8 puan: yüksek uyum; 6-7 puan: orta uyum; <6 puan ise düşük uyum anlamına gelmektedir (Oguzülgen, Köktürk, & Işıkdoğan, 2014).

İlaçlar Hakkında İnançlar Anketi (BMQ-T): "İlaçlar Hakkında İnançlar Anketi" ile bireylerin kendilerine reçete edilen ilaçlar hakkındaki ve genel olarak ilaçlar hakkındaki kişisel görüşlerini ölçmek amaçlanmaktadır. Anket; spesifik ve genel olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Spesifik bölüm; Spesifik Gereklilik (Specific Necessity=5 madde) ve Spesifik Endişeler (Specific Concerns=5 madde) olmak üzere iki, Genel bölüm; Genel Zarar (General Harm=4 madde) ve Genel Aşırı Kullanım (General Overuse=4

madde) olmak üzere iki alt bölümden oluşmaktadır. Anket orjinal versiyonunda olduğu gibi 5'li likert tipinde ve 18 maddeden oluşmaktadır (Arıkan et al., 2018; Çınar, Tekgöz, Çınar, & Yılmaz, 2018; Horne, Weinman, & Hankins, 1999).

Verilerin Değerlendirilmesi

Araştırmanın analizi SPSS version 22.00, istatistik paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerden yüzde, ortalama, standart sapma, mann whitney u testi, kruskal wallis testi ve Spearman's Korelasyon analizleri kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi olarak $p< .05$ kabul edilmiştir.

Araştırmaya başlamadan önce, bir üniversitesinin Etik Kurul Başkanlığı'ndan (2020/01 sayı) onay alınmıştır. Araştırma kapsamına alınan hastalara; araştırmanın amacı ve uygulama yöntemi hakkında gerekli açıklamalar yapılarak sözel onamları alınmıştır. Bu çalışma Helsinki Bildirgesi'nin etik standartlarına uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Gönüllü katılımcılar çalışmaya dahil edilmiş ve kişisel kimlik bilgileri gizli tutulmuştur.

Bulgular

Araştırmaya alınan hastaların %50 'si astım %50'si KOAH hastasıdır. Hastaların sosyo demografik özelliklerine bakıldığı zaman hastaların; yaş ortalamasının 50.26±16.27, %52.9'unun kadın, %76.2'sinin evli, %56.3'ünün il merkezinde yaşadığı, %29.1'inin okuryazar olduğu, %67.5'inin gelirinin giderine eşit olduğu, %57.8'inin herhangi bir işte çalışmadığı belirlenmiştir. Hastaların hastalık özelliklerine bakıldığında; %35.9'unun tanı süresinin 2-5 yıl arasında olduğu, %45.1'inin tedavi süresinin 2-5 yıl arasında olduğu, %65.0'ının ailesinde astım/KOAH'lı bireyin olduğu, %51.5 inin günlük kullandığı ilaç sayısının 2 olduğu, %45.1'inin 6 ayda bir ya da daha uzun aralıklarla sağlık kontrolü yaptırdığı, %60.7'sinin hastaneye yatmadığı, %67.0'ının başka bir kronik rahatsızlığının olmadığı, %80.1'inin tedaviye uyum sağladığını düşündüğü, %70.4'ünün ise hastalığa uyum sağladığını düşündüğü ve %51.9'unun ilaçları düzenli kullanmadığı belirlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Astım ve KOAH'lı hastaların sosyo-demgrafik ve hastalık özelliklerinin dağılımı

Özellikler	**Sayı (n=206)**	**%**
Hastalık		
Astım	103	50.0
KOAH	103	50.0
Cinsiyet		
Kadın	109	52.9
Erkek	97	47.1
Medeni durum		
Evli	157	76.2
Bekar	49	23.8
Yaşanılan yer		
İl	116	56.3
İlçe	59	28.6
Köy	31	15.1
Eğitim durumu		
Okuryazar değil	46	22.3
Okuryazar	60	29.1
İlköğretim	40	19.4
Lise	22	10.7
Üniversite	38	18.5
Gelir durumu		
Gelir-giderden az Gelir-gidere eşit	38	18.4

Gelir-giderden fazla	139	67.5
	29	14.1
Çalışma durumu		
Çalışıyor	81	57.8
Çalışmıyor	125	42.2
Tanı süresi		
6 ay-1 yıl	9	4.4
2-5 yıl	74	35.9
6-10 yıl	68	33.0
11-15 yıl	41	19.9
15 yıl üzeri	14	6.8
Tedavi süresi		
6 ay-1 yıl	10	4.9
2-5 yıl	93	45.1
6-10 yıl	66	32.0
11-15 yıl	29	14.1
15 yıl üzeri	8	3.9
Ailedeki bireylerde Astım/KOAH varlığı		
Var		
Yok	119	65.0
	87	35.0
Günlük kullanılan ilaç sayısı		
1		
2	68	33.0
3	106	51.5
4	18	8.7
	14	6.8
Sağlık kontrolü yaptırma durumu		
Ayda bir		
3 ayda bir	16	7.8
6 ayda bir ve üzeri	69	33.5
Hiç	93	45.1
	28	13.6
Hastaneye yatma		
Evet	81	39.3
Hayır	125	60.7
Başka kronik hastalık varlığı		
Var		
Yok	68	33.0
	138	67.0
Tedaviye uyum sağlama durumu		
Evet		
Hayır	165	80.1

	41	19.9
Hastalığa uyum sağlama durumu		
Evet		
Hayır	145	70.4
	61	29.6
İlaçları düzenli kullanma durumu		
Evet		
Hayır	107	51.9
	99	48.1
	Ort±SS	
Yaş	50.26±16.27	

Hastaların Morisky-8 Maddeli İlaca Uyum Anketi'ne göre ilaca uyumları incelendiğinde; Astımlı hastaların %92.2'sinin, KOAH'lı hastaların ise %87.4'ünün ilaca düşük uyum gösterdikleri belirlenmiş fakat grupların dağılımı açısından aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.005). Cinsiyet, medeni durum, yaşanılan yer, eğitim durumu, gelir durumu, tanı süresi, tedavi süresi, ailede astım/KOAH'lı birey varlığı, günlük kullanılan ilaç sayısı, hastaneye yatma durumu açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.005). Çalışmayan, sağlık kontrollerini ayda bir yaptıran, başka kronik hastalığı olan, tedaviye ve hastalığa uyum sağladığını düşünen ve ilaçlarını düzenli kullanan hastaların ilaca uyum oranlarının daha yüksek olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (p<0.005), (Tablo 2).

Tablo 2. Astım ve KOAH'lı hastaların Morisky-8 Maddeli İlaca Uyum Anketi

	Orta Uyum		**Düşük uyum**		**Test ve p değeri**
Hastalık					
Astım	8	7.8	95	92.2	X^2= 1.326
KOAH	13	12.6	90	87.4	p=0.250
Cinsiyet					
Kadın	14	12.8	95	87.2	X^2= 1.775
Erkek	7	7.2	90	92.8	p=0.183
Medeni durum					
Evli	18	11.5	139	88.5	X^2= 1.164
Bekar	3	6.1	46	93.9	p=0.281
Yaşanılan yer					
İl	8	6.9	108	93.1	X^2= 3.276
İlçe	9	15.4	50	83.7	p=0.194
Köy	4	12.9	27	87.1	
Eğitim durumu					
Okuryazar değil	7	15.2	39	84.9	X^2= 3.279
Okuryazar	6	10.0	54	90.0	p=0.512
İlköğretim	5	12.5	35	87.5	

Lise Üniversite	1 2	4.5 5.3	21 36	95.5 94.7	
Gelir durumu Gelir-giderden az Gelir-gidere eşit Gelir-giderden fazla	 5 13 3	 13.2 9.4 10.3	 33 126 26	 87.8 90.6 90.7	 X^2= 0.473 p=0.789
Çalışma durumu Çalışıyor Çalışmıyor	 3 18	 3.7 14.4	 78 107	 96.3 85.6	 X^2= 6.143 **p=0.013**
Tanı süresi 6 ay-1 yıl 2-5 yıl 6-10 yıl 11-15 yıl 15 yıl üzeri	 0 9 8 4 0	 0.0 12.2 11.8 9.8 0.0	 9 65 60 37 14	 100.0 87.8 88.2 90.2 100.0	 X^2= 3.116 p=0.539
Tedavi süresi 6 ay-1 yıl 2-5 yıl 6-10 yıl 11-15 yıl 15 yıl üzeri	 0 12 6 3 0	 0.0 12.9 9.1 10.3 0.0	 10 81 60 26 8	 100.0 87.1 90.9 89.7 100.0	 X^2= 2.877 p=0.579
Ailedeki bireylerde Astım/KOAH varlığı Var Yok	 16 5	 13.4 5.7	 103 82	 86.6 94.3	 X^2= 3.253 p=0.071
Günlük kullanılan ilaç sayısı 1 2 3 4	 7 10 4 0	 10.7 9.4 22.2 0.0	 61 96 14 14	 89.7 90.6 77.8 100.0	 X^2= 4.501 p=0.212
Sağlık kontrolü yaptırma durumu Ayda bir 3 ayda bir 6 ayda bir ve üzeri	 5 10 6	 31.3 14.5 6.5	 11 59 87	 68.7 85.5 93.5	 X^2= 13.742 **p=0.003**

Hiç	0	0.0	28	100.0	
Hastaneye yatma					
Evet	13	16.0	68	84.0	X^2= 1.326
Hayır	8	6.4	117	93.6	p=0.250
Başka kronik hastalık varlığı					
Var	12	17.6	56	82.4	X^2= 6.159
Yok	9	6.5	129	93.5	**p=0.013**
Tedaviye uyum sağlama durumu					
Evet	20	12.1	145	87.9	X^2= 6.159
Hayır	1	2.4	40	97.6	**p=0.013**
Hastalığa uyum sağlama durumu					
Evet	19	13.1	126	86.9	X^2= 4.527
Hayır	2	3.3	59	96.7	**p=0.033**
İlaçları düzenli kullanma durumu					
Evet	21	19.6	86	80.4	X^2= 21.635
Hayır	0	0.0	99	100.0	**p=0.000**

Hastaların İlaçlar Hakkında İnançlar Anketi puan ortalamaları karşılaştırıldığında; Spesifik Endişe alt boyutunda, köyde yaşayanların, ilköğretim mezunu olanların, tanı süresi 6 ay-1 yıl ile 15 yıl ve üzerinde olanların, tedavi süresi 15 yıl ve üzerinde olanların, başka bir kronik hastalığı olmayanların ortalama puanları daha yüksektir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.005$). Spesifik Gereklilik alt boyutunda; astımı olan hastaların, kadınların, bekar olanların, üniversite mezunlarının, tedavi süresi 6 ay-1 yıl arasında olanların, ilaç sayısı 1 olanların, hiç sağlık kontrolü yaptırmayanların, hastaneye yatmamış olanların, başka bir kronik hastalığı olmayanların, tedaviye uyum sağlamadığını düşünenlerin, ilaçlarını düzenli kullananların ortalama puanları daha yüksektir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.005$). Genel Aşırı Kullanım alt boyutunda; köyde yaşayanların, lise mezunlarının ortalama puanları daha yüksektir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.005$). Genel Zarar alt boyutunda; KOAH'lı hastaların, evli olanların, lise mezunlarının, tedaviye uyum sağlamayanların, hastalığa uyum sağlamayanların, ilaçlarını düzenli kullanmayanların ortalama puanları daha yüksektir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.005$) (Tablo 3).

Tablo 3. Astım ve KOAH'lı hastaların İlaçlar Hakkında İnançlar Anketi Puan Ortalamalarının Karşılaştırılması

	Spesifik Endişe	**Spesifik Gereklilik**	**Genel Aşırı Kullanım**	**Genel Zarar**
Hastalık				
Astım	2.46±0.72	2.46±0.72	2.46±0.72	2.46±0.72
KOAH	2.45±0.70	2.05±0.69	2.34±0.58	3.07±0.83
	MWU=5251.000	MWU=3602.000	MWU=5267.000	MWU=4142.000
	p=0.900	**p=0.000**	p=0.931	**p=0.006**
Cinsiyet				
Kadın	2.53±0.75	2.42±0.94	2.34±0.63	2.89±0.82
Erkek	2.37±0.66	2.12±0.68	2.34±0.61	3.00±0.73
	MWU=4546.500	MWU=4294.500	MWU=5248.00	MWU=4835.00
	p=0.081	**p=0.020**	p=0.928	p=0.288
Medeni durum				
Evli	2.44±0.68	2.19±0.80	2.39±0.57	3.06±0.72
Bekar	2.49±0.79	2.56±0.90	2.19±0.74	2.54±0.85
	MWU=3741.500	MWU=2921.500	MWU=3240.500	MWU=2521.500
	p=0.772	**p=0.011**	p=0.094	**p=0.000**
Yaşanılan yer				
İl	2.32±0.70	2.24±0.80	2.49±0.59	2.91±0.70
İlçe	2.62±0.76	2.46±0.95	2.17±0.60	2.95±0.82
Köy	2.65±0.53	2.09±0.66	2.14±0.62	3.03±0.99
	KW=12.022	KW=3.655	KW=15.888	KW=0.991
	p=0.002	p=0.161	**p=0.000**	p=0.609
Eğitim durumu				
Okuryazar değil	2.60±0.64	2.16±0.81	2.09±0.59	2.78±0.62
Okuryazar	2.27±0.55	2.22±0.84	2.48±0.55	3.01±0.74
İlköğretim	2.63±0.74	2.30±0.75	2.23±0.58	3.05±0.67
Lise	2.28±0.70	1.90±0.58	2.61±0.50	3.31±0.59
Üniversite	2.49±0.91	2.73±0.91	2.41±0.74	2.69±0.78
	KW=10.386	KW=16.777	KW=19.126	KW=12.129
	p=0.034	**p=0.002**	**p=0.001**	**p=0.016**
Gelir durumu				
Gelir-giderden az	2.32±0.68	2.27±0.71	2.30±0.61	2.67±0.89
Gelir-gidere eşit	2.47±0.67	2.23±0.86	2.34±0.60	3.00±0.74
Gelir-giderden				

fazla	2.57±0.90 KW=1.273 p=0.529	2.51±0.85 KW=3.424 p=0.180	2.41±0.72 KW=0.724 p=0.696	3.00±0.78 KW=4.896 p=0.086
Çalışma durumu Çalışıyor Çalışmıyor	 2.36±0.70 2.52±0.71 MWU=4334.500 p=0.080	 2.19±0.72 2.34±0.90 MWU=4638.000 p=0.308	 2.44±0.57 2.28±0.64 MWU=4375.000 p=0.097	 3.04±0.67 2.87±0.84 MWU=4504.000 p=0.179
Tanı süresi 6 ay-1 yıl 2-5 yıl 6-10 yıl 11-15 yıl 15 yıl üzeri	 2.68±0.69 2.51±0.76 2.27±0.67 2.54±0.72 2.68±0.44 KW=11.025 **p=0.026**	 2.77±1.06 2.34±0.77 2.27±0.94 2.04±0.69 2.38±0.73 KW=6.843 p=0.144	 2.47±0.72 2.24±0.60 2.38±0.63 2.46±0.62 2.26±0.57 KW=4.733 p=0.316	 2.75±0.66 2.90±0.86 3.06±0.69 2.97±0.83 2.57±0.64 KW=6.428 p=0.169
Tedavi süresi 6 ay-1 yıl 2-5 yıl 6-10 yıl 11-15 yıl 15 yıl üzeri	 2.88±0.89 2.43±0.76 2.33±0.64 2.54±0.64 2.95±0.33 KW=12.504 **p=0.014**	 2.96±1.16 2.42±0.91 2.03±0.64 2.19±0.77 2.25±0.20 KW=11.504 **p=0.021**	 2.52±0.70 2.26±0.59 2.38±0.67 2.37±0.59 2.65±0.39 KW=5.845 p=0.211	 2.72±0.62 2.92±0.81 3.07±0.73 2.77±0.84 2.96±0.74 KW=3.598 p=0.463
Ailedeki bireylerde Astım/KOAH varlığı Var Yok	 2.51±0.72 2.37±0.68 MWU=4653.000 p=0.213	 2.33±0.84 2.20±0.83 MWU=4690.000 p=0.248	 2.29±0.68 2.41±0.51 MWU=4582.500 p=0.156	 2.94±0.81 2.93±0.74 MWU=5107.000 p=0.869
Günlük kullanılan ilaç sayısı 1				

2 3 4	2.61±0.84 2.38±0.60 2.46±0.79 2.28±0.60 KW=3.461 p=0.326	2.67±1.02 2.13±0.63 2.04±0.86 1.84±0.47 KW=18.838 **p=0.000**	2.30±062 2.36±0.67 2.36±0.35 2.37±0.51 KW=0.852 p=0.837	2.91±0.73 2.86±0.78 3.36±0.95 3.14±0.71 KW=7.832 p=0.050
Sağlık kontrolü yaptırma durumu Ayda bir 3 ayda bir 6 ayda bir ve üzeri Hiç	2,66±0.64 2,46±0.68 2,42±0.71 2,43±0.84 KW=2.208 p=0.530	1,80±0.64 2,24±0.82 2,26±0.82 2,72±0.87 KW=13.654 **p=0.003**	2,70±0.73 2,35±0.62 2,31±0.59 2,21±0.59 KW=6.212 p=0.102	3,21±0.87 2,95±0.81 2,95±0.74 2,72±0.74 KW=4.340 p=0.227
Hastaneye yatma Evet Hayır	2,35±0.68 2,52±0.72 MWU=4369.500 p=0.095	1,95±0.59 2,49±0.90 MWU=3200.500 **p=0.000**	2,38±0.61 2,320.62 MWU=4806.000 p=0.536	3,03±0.87 2,88±0.72 MWU=4424.000 p=0.125
Başka kronik hastalık varlığı Var Yok	2,24±0.66 2,56±0.71 MWU=3379.000 **p=0.001**	1,90±0.86 2,47±0.71 MWU=2343.000 **p=0.000**	2,30±0.86 2,36±0.76 MWU=4389.500 p=0.448	3,01±0.66 2,91±0.60 MWU=4185.000 p=0.205
Tedaviye uyum sağlama durumu Evet Hayır	2,41±0.69 2,63±0.76 MWU=2824.000 p=0.100	2,20±0.76 2,60±1.03 MWU=2680.000 p=**0.039**	2,34±0.64 2,34±0.55 MWU=3367.500 p=0.965	2,65±0.68 3,01±0.79 MWU=2350.000 **p=0.002**
Hastalığa uyum sağlama durumu				

Evet Hayır	2,44±0.75 2,49±0.62 MWU=4047.000 p=0.334	2,25±0.85 2,35±0.80 MWU=3992.000 p=0.268	2,25±0.61 2,38±0.62 MWU=3839.000 p=0.132	2,68±0.69 3,05±0.79 MWU=3132.000 **p=0.001**
İlaçları düzenli kullanma durumu Evet Hayır	2,40±0.72 2,51±0.69 MWU=4731.500 p=0.184	2,52±0.95 2,05±0.63 MWU=3793.000 **p=0.000**	2,38±0.62 2,30±0.62 MWU=5019.500 p=0.514	3,10±0.82 2,77±0.70 MWU=3863.000 **p=0.001**

Tablo 4. Hastaların Morisky-8 Maddeli İlaca Uyum Anketi ve İlaçlar Hakkında İnançlar Anketi Puan Ortalamaları

	Ort±SS	**Min**	**Max**
MMAS-8	2.92±1.80	0.0	7.00
Spesifik Endişe	2.45±0.71	1.20	5.00
Spesifik Gereklilik	2.28±0.84	1.00	5.00
Genel Aşırı Kullanım	2.34±0.62	1.00	4.00
Genel Zarar	2.94±0.78	1.00	5.00

Hastaların Morisky-8 Maddeli İlaca Uyum Anketi'den aldığı ortalama puan 2.92±1.80'dir. İlaçlar Hakkında İnançlar Anketi'nden alınan ortalama puanlar ise; Spesifik Endişe alt boyutundan 2.45±0.71, Spesifik Gereklilik alt boyutundan 2.28±0.84, Genel Aşırı Kullanım alt boyutundan 2.34±0.62 ve Genel Zarar alt boyutundan 2.94±0.78 olarak bulunmuştur (Tablo 4).

Tablo 5. Astım ve KOAH'lı Hastaların Yaş, İlaç Uyumları ve İlaçlar Hakkındaki İnançlar Arasındaki İlişki

	Spesifik Endişe	**Spesifik Gereklilik**	**Genel Aşırı Kullanım**	**Genel Zarar**	**Morisky-8 Maddeli İlaca Uyum Anketi**
Morisky-8 Maddeli İlaca Uyum Anketi	r=.0.119 p=0.090	r=0.364 **p=0.000**	r=0.195 **p=0.005**	r=0.225 **p=0.001**	
Yaş	r=.0.018 p=0.799	r=-0.292 **p=0.000**	r=-0.094 p=0.179	r=0.093 p=0.186	r=0.124 p=0.076

Hastaların Morisky-8 Maddeli İlaca Uyum Anketi ile Spesifik Gereklilik ve Genel Zarar arasında zayıf düzeyli pozitif yönde, Morisky-8 Maddeli İlaca Uyum Anketi ile Genel Aşırı Kullanım arasında ise çok zayıf düzeyde pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 5).

Tartışma

Bu araştırma, Astım ve KOAH hastalarının ilaç tedavisine inancı ve uyumunu saptamak ve aralarındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yapıldı. Araştırma verilerinin analizi sonucunda elde edilen bulgular, ilgili literatür ışığında tartışıldı.

Literatürde astım ve KOAH genel olarak farklı popülasyonu etkileyen ve benzersiz gelişim seyri olan 2 farklı solunum yolu hastalığı olarak kabul edilmektedir. Her iki hastalığında hasta uyumu açısından kendi içinde zorlukları olduğu belirtilmektedir. Bu zorlukların KOAH hastaların daha yaşlı olma eğiliminde olmasından ve komorbiditelerinde olabilmesinden kaynaklandığı belirtilmektedir. Buna karşın astım hastalarının ise her yaş grubunda ortaya çıkmasından kaynaklı olduğu belirtilmektedir (M. George & Bender, 2019; Sears, 2015). Sánchez ve ark'nın (2019) Astım ve KOAH hastalarında yaptıkları çalışmada, astım hastalarının ilaç tedavisine daha uyumsuz olduklarını saptamışlardır. Bourbeau ve Bartlett (2008) ve Sumino ve Cabana (2013) yaptıkları çalışmada, kronik solunum yolu hastalarında tedavi uyumların düşük olduğu saptanmıştır. Bu araştırmada her iki hastalığın ilaç tedavi uyumlarının düşük olduğu ancak astım hastalarının KOAH hastalarına göre ilaç tedavisine daha uyumsuz oldukları saptanırken aralarındaki fark istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Bu araştırma sonucu literatürle benzerlik göstermektedir.

Literatürde sosyoekonomik faktörlerin (ilaç maliyeti, reçeteye erişim, sosyal destek eksikliği gibi etkenler); tedaviyle ilgili faktörlerin (tedavi süresi, tedavi rejiminin karmaşıklığı, önceki tedavi başarısızlıkları tedavideki sık değişiklikler, olumsuz etkiler (gerçek ve algılanan) semptom veya hastalığın hızı gibi etkenler); durumla ilgili faktörlerin (hastalığın süresi, semptomların şiddeti ve sıklığı, semptomların hafifletilmesi veya hastalık olasılığı gibi etkenler); sağlık sistemiyle ilgili faktörlerin (bakım sürekliliğinin olmaması, randevular için veya randevularda aşırı bekleme süreleri, sağlık hizmeti ortamında kurumsal ırkçılık, konsültasyonlar için yetersiz zaman, takip eksikliği gibi etkenler); hastayla ilgili faktörlerin (düşük veya sınırlı okuryazarlık veya sağlık okuryazarlığı, hastalık ve tedavisi hakkında bilgi eksikliği, güvensizlik, kognitif bozukluk, tıbbi modelle çelişen tedavi veya hastalık hakkındaki inançlar, motivasyon eksikliği, güven eksikliği (öz yeterlik) ve unutkanlıklar gibi etkenler) tedavi uyumu olumsuz etkilediği belirtilmiştir (M. George, 2018). Bu sonuçlar düşünüldüğünde bu araştırmada çalışanların, sağlık kontrollerini 6 ayda bir yaptıranların, başka kronik hastalığı olmayanların, tedaviye ve hastalığa uyum sağladığını düşünmeyenlerin ve ilaçlarını düzenli kullanmayanların, ilaç tedavisine uyumsuzluğu beklenen bir durumdur.

Araştırmada İlaçlar Hakkında İnançlar Anketi (BMQ-T)'nin alt boyutlarının aldıkları puanlar incelendiğinde; spesifik boyutunda "endişe" inancının, genel boyutunda "zarar" inancının daha fazla olduğu belirlendi.

Araştırmada tedavi uyum ile BMQ-T alt boyutlarından "Spesifik gereklilik inancı arasında pozitif yönde önemli bir ilişki bulunmuştur. Literatürde hastaların ilaçlarını gerekli gördüklerinde ve hastalığın ilerlemesini önlemek istediklerinde, tedavilerine daha uyumlu olduğu belirlenmiştir (Horne, 1997). Fıscher ve ark'nın (2018) ve George ve ark.'nın (2005) yaptıkları çalışmada spesifik gerekliliğin tedavi uyumunu olumlu yönde etkilediği saptanmıştır. Brandstetter ve ark.'nın (2017) astım ve KOAH hastalarıyla yaptıkları çalışmada, her iki grupta spesifik gereklilik ve tedavi uyum arasında olumlu yönde önemli bir ilişki olduğu saptanmıştır. Araştırma sonuçlarımız literatürle benzerlik göstermektedir.

Araştırmada tedavi uyumu ile BMQ-T alt boyutlarından "Genel Zarar" ve "Genel Aşırı Kullanım" inancı arasında pozitif yönde önemli bir ilişki bulundu. Literatürde astım ve KOAH hastalarında tedavi uyum ve BMQ-T alt boyutları arasında negatif yönde önemli bir ilişki bulunmuştur (Brandstetter et al., 2017; Fischer et al., 2018), Araştırmamızdaki bu farklılık farklı kültürlerde yapılmasından ve örneklem grubun az olmasından kaynaklı olabilir.

Araştırmada yaş artıkça "Spesifik gereklilik" inancının azaldığı bulunmuştur. Yılmaz ve Çolak'ın (2017) kronik hastalığı olan yaşlı bireylerle yaptığı çalışmada, yaş ile BMQ-T alt boyutları arasında "önemli bir ilişki olmadığı ama yaşın Spesifik gereklilik" puanını artırdığı saptanmıştır . Alhewiti'nin (2014) Suudi Arabistan'da, Cicolini ve ark.nın (2016) İtalya'da, Wan ve ark.nın (2017) Hong Kong'ta yaptıkları çalışmada da gereklilik inançlarının yaşlı bireylerde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Araştırmamızdaki bu sonuç;

kronik solunum yolu hastalıkları olan bireylerin daha çok inhaler ilaçları kullanmaları ve yaşla birlikte inhaler kullanılmasının zorlaşmasından kaynaklı olabilir.

Sonuç Ve Öneriler

Astım ve KOAH'lı hastaların genel olarak tedaviye uyumları düşük düzeyde olduğu, BMQ-T' nin alt boyutlarından; spesifik boyutunda "endişe" inancının, genel boyutunda; "zarar" inancının daha yüksek olduğu belirlendi. Araştırmada tedavi uyum ile BMQ-T alt boyutlarından "Spesifik Gereklilik ", "Genel Zarar" ve "Genel Aşırı Kullanım" inancı arasında pozitif yönde önemli bir ilişki bulundu. Yaş artıkça "Spesifik Gereklilik" inancının azaldığı bulundu. Bu sonuçlara göre hasta ve hekim/hemşire işbirliğinin sağlanması sağlanarak hastaların ilaç ve hastalıkları konusunda bilinçlendirilmesiyle ilaç tedavi uyumları ve tedavi inançlarının artırılması sağlanabilir.

Kaynaklar

Ágh, T., Dömötör, P., Bártfai, Z., Inotai, A., Fujsz, E., & Mészáros, Á. (2015). Relationship between medication adherence and health-related quality of life in subjects with COPD: a systematic review. *Respiratory care*, *60*(2), 297-303.

AlHewiti, A. (2014). Adherence to long-term therapies and beliefs about medications. *International Journal of Family Medicine*, *2014*.

Arıkan, H., Duman, D., Kargın, F., Ergin, G., Horne, R., Karakurt, S., & Eryüksel, E. (2018). Cross-cultural Adaptation and Validation of Beliefs about Medicines Questionnaire on Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Turkish thoracic journal*, *19*(1), 36.

Bourbeau, J., & Bartlett, S. (2008). Patient adherence in COPD. *Thorax*, *63*(9), 831-838.

Brandstetter, S., Finger, T., Fischer, W., Brandl, M., Böhmer, M., Pfeifer, M., & Apfelbacher, C. (2017). Differences in medication adherence are associated with beliefs about medicines in asthma and COPD. *Clinical and translational allergy*, *7*(1), 39.

Brown, M. T., & Bussell, J. K. (2011). *Medication adherence: WHO cares?* Paper presented at the Mayo clinic proceedings.

Chronic respiratory diseases. (2020). Retrieved from https://www.who.int/health-topics/chronic-respiratory-diseases#tab=tab_2

Cicolini, G., Comparcini, D., Flacco, M. E., Capasso, L., Masucci, C., & Simonetti, V. (2016). Self-reported medication adherence and beliefs among elderly in multi-treatment: a cross-sectional study. Applied Nursing Research, 30, 131-136.

Çınar, M., Tekgöz, E., Çınar, F. İ., & Yılmaz, S. (2018). Reliability and Validity of the Turkish Translation of the Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ-T) in Patients with Behçet's Disease. Turkish thoracic journal, 19(4), 231-231.

Çörtük, M., & Kiraz, K. (2014). Kronik Akciğer Hastalığı Olan Hastaların Bronkodilatatör İlaçlara Uyumu. Journal of Harran University Medical Faculty, 11(2).

Fischer, W., Brandstetter, S., Brandl, M., Finger, T., Böhmer, M. M., Pfeifer, M., & Apfelbacher, C. (2018). Specific, but not general beliefs about medicines are associated with medication adherence in patients with COPD, but not asthma: cohort study in a population of people with chronic pulmonary disease. Journal of psychosomatic research, 107, 46-52.

Foster, J., Smith, L., Bosnic-Anticevich, S., Usherwood, T., Sawyer, S., Rand, C. S., & Reddel, H. (2012). Identifying patient-specific beliefs and behaviours for conversations about adherence in asthma. Internal medicine journal, 42(6), e136-e144.

George, J., Kong, D. C., Thoman, R., & Stewart, K. (2005). Factors associated with medication nonadherence in patients with COPD. Chest, 128(5), 3198-3204.

George, M. (2018). Adherence in asthma and COPD: new strategies for an old problem. Respiratory care, 63(6), 818-831.

George, M., & Bender, B. (2019). New insights to improve treatment adherence in asthma and COPD. Patient preference and adherence, 13, 1325.

Global Initiative for Asthma. (2020). Global Strategy for Asthma Management and Prevention,. Retrieved from Updated 2020.https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf

Haupt, D., Krigsman, K., & Nilsson, J. L. G. (2008). Medication persistence among patients with asthma/COPD drugs. Pharmacy world & science, 30(5), 509-514.

Horne, R. (1997). Representations of medication and treatment: advances in theory and measurement. Perceptions of health and illness, 155-188.

Horne, R., Weinman, J., & Hankins, M. (1999). The beliefs about medicines questionnaire: the development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. Psychology and health, 14(1), 1-24.

Jung, E., Pickard, A. S., Salmon, J. W., Bartle, B., & Lee, T. A. (2009). Medication adherence and persistence in the last year of life in COPD patients. Respiratory medicine, 103(4), 525-534.

Kardas, P., Lewek, P., & Strzondała, M. (2015). Adherence to treatment in asthma and COPD patients in their doctors' assessment. Advances in Respiratory Medicine, 83(6), 436-444.

Krigsman, K., Moen, J., Nilsson, J. L. G., & Ring, L. (2007). Refill adherence by the elderly for asthma/chronic obstructive pulmonary disease drugs dispensed over a 10-year period. Journal of clinical pharmacy and therapeutics, 32(6), 603-611.

Lareau, S. C., & Yawn, B. P. (2010). Improving adherence with inhaler therapy in COPD. International journal of chronic obstructive pulmonary disease, 5, 401.

Lavorini, F., Magnan, A., Dubus, J. C., Voshaar, T., Corbetta, L., Broeders, M., . . . Barnes, P. (2008). Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. Respiratory medicine, 102(4), 593-604.

Mollaoğlu, M. (2012). Kronik hastalıklarda uyum süreci. In Z. Durna (Ed.), Kronik Hastalıklar ve Bakım (1 ed., pp. 51-64). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.

Oguzülgen, K., Köktürk, N., & Işıkdoğan, Z. (2014). Astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalarında Morisky 8-maddeli ilaca uyum anketinin (MMAS-8) Türkçe geçerliliğinin kanıtlanması çalışması. Tuberk Toraks 62(2), 101-107.

Partridge, M. R., Dal Negro, R., & Olivieri, D. (2004). Understanding patients with asthma and COPD: insights from a European study. J Prim Care Respir 20, 315-323.

Sánchez, F. G. P., Falcón, A. R., Gallardo, J. F. M., Guerra, J. C., Hernández, L. C., & Gutiérrez, F. J. A. (2019). Treatment compliance in patients with Asthma, COPD and Mixed Asthma-COPD. In: Eur Respiratory Soc.

Sears, M. R. (2015). Predicting asthma outcomes. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 136(4), 829-836.

Simpson, S. H., Eurich, D. T., Majumdar, S. R., Padwal, R. S., Tsuyuki, R. T., Varney, J., & Johnson, J. A. (2006). A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. Bmj, 333(7557), 15.

Small, M., Anderson, P., Vickers, A., Kay, S., & Fermer, S. (2011). Importance of inhaler-device satisfaction in asthma treatment: real-world observations of physician-observed compliance and clinical/patient-reported outcomes. Advances in therapy, 28(3), 202-212.

Souza, M. L. d. M., Meneghini, A. C., Vianna, E. O., & Borges, M. C. (2009). Knowledge of and technique for using inhalation devices among asthma patients and COPD patients. Jornal brasileiro de pneumologia, 35(9), 824-831.

Sumino, K., & Cabana, M. D. (2013). Medication adherence in asthma patients. Current opinion in pulmonary medicine, 19(1), 49-53.

Vrijens, B., De Geest, S., Hughes, D. A., Przemyslaw, K., Demonceau, J., Ruppar, T., . . . Lewek, P. (2012). A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. British journal of clinical pharmacology, 73(5), 691-705.

Wan, B. K., Cheung, W. H., Ball, P. A., Jackson, D. M., & Maynard, G. J. (2017). Beliefs about medicines among Hong Kong hospital outpatients. International Journal of Pharmacy Practice, 25(6), 447-453.

Wei, L., Champman, S., Li, X., Li, X., Li, S., Chen, R., . . . Horne, R. (2017). Beliefs about medicines and non-adherence in patients with stroke, diabetes mellitus and rheumatoid arthritis: a cross-sectional study in China. BMJ open, 7(10), e017293.

Will, J. C., Zhang, Z., Ritchey, M. D., & Loustalot, F. (2016). Medication adherence and incident preventable hospitalizations for hypertension. American Journal of Preventive Medicine, 50(4), 489-499.

Yilmaz, F., & Çolak, M. Y. (2018). Kronik Hastalığı Olan Yaşlı Bireylerde İlaç İnancının ve Tedaviye Uyumun Değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri Sağlık Bilimleri Dergisi, 3(2), 113-121.

Presentation ID / Sunum No= 381

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Hastalığa Psikososyal Uyum-Öz Bildirim (PAIS-SR) Ölçeği Türkçe Geçerlik-Güvenilirlik Analizi

Mahmure AYGÜN, Dr. Öğr. Üyesi
Biruni Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü
Adres: 10. Yıl Caddesi Protokol Yolu No: 45 34010 Topkapı / İstanbul
E-mail: maygun@biruni.edu.tr
GSM: +90 543 447 9226
ORCID: 0000-0003-0753-6783

ÖZET

Amaç: Çalışma, Derogatis LR. (1986) tarafından geliştirilen, "Hastalığa psikososyal uyum-Öz bildirim (Pschosocial adjustment of Illness scale-self report, PAIS-SR)" ölçeğinin Türk örneklem grubunda geçerlik güvenirliğinin analiz edilmesi ve Türk toplumuna uyarlanması amacıyla yapılmıştır.

Metod: Araştırma, Mahmure Aygün (Adaylar)'ın İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Ana Bilim Dalı Doktora Tezi kapsamında yapıldı. Veriler Ekim-Aralık 1995 tarihleri arasında, iki devlet hastanesinin iç hastalıkları servislerinde yatmakta olan, rastgele örneklem yöntemi ile seçilen, çalışmaya katılmayı kabul eden 60 kronik ve 30 akut hastalığı olan toplam 90 hasta üzerinden yürütüldü. Dil ve kapsam geçerliği, çeviri-geri çeviri yöntemi ve 7 uzman değerlendirmesi ile gerçekleştirildi. Güvenirlik analizleri için test-tekrar test yöntemi, Cronbach Alfa güvenirlik kat sayısı, madde geçerliği için "madde-toplam puan; madde-ilgili alt boyut; alt boyut-ölçek korelasyonları" ve "%27 alt-üst grup ortalamaları farkı analizleri yapıldı. Ölçeğin yapı geçerliği için "gruplar arası ayrışma " yöntemi kullanıldı.

Bulgular: Test-tekrar test analizi, ölçek toplam puanları için r =0.994, alt boyutlar için, r =0.897-0.994 aralığında ve p<. 0001 düzeyinde korelasyon gösterdi. Ölçeğin cronbach alfa güvenirlik katsayısı α=0,92 bulundu, bu değer alt boyutlar için α=0,78-0,96 aralığındaydı. Madde-toplam puan korelasyonları 0,235-0,779 aralığında; madde-ilgili alt boyut korelasyonları 0,349-0,902 aralığında; alt boyut-ölçek korelasyonları 0,578-0,820 aralığında ve tümünde p<0,0001 düzeyinde anlamlı bulundu. Ölçek %27 alt-üst grup puan ortalamaları farkı istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdi (p<0.05- p<0,0001 aralığında). Ölçeğin yapı geçerliği "grupları arası ayrışma" yöntemi ile bakıldı ve akut ve kronik hasta grupları arasında ölçek toplam puan ortalamaları anlamlı farklılık gösterdi (sırasıyla 28,2±8,1; 56,9±18,4, p<0,0001).

Sonuç: Türkçeye uyarlanan PAIS-SR ölçeği geçerli ve güvenilir bir araç olarak hastalığa psikososyal uyumu yordama da kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Hastalık, psikososyal uyum

Psychosocial adjustment of illness scale-self-report (PAIS-SR) Turkish validity-reliability analysis

SUMMARY

Aim: In the study aimed to analyze the validity and reliability in the Turkish sample group and adapt it to the Turkish society of the "Psychosocial adjustment of Illness scale-self report (PAIS-SR)" scale by Derogatis LR (1986).

Method: The research was conducted within the scope of Mahmure Aygün (Adaylar) Nursing Department PhD Thesis. The data were collected on a total of 90 patients (60 chronic, 30 acute) between October and

December 1995, from hospitalized in the internal diseases services of two state hospitals, chosen by random sampling method who agreed to participate in the study. Language and content validity was carried out with translation-back translation method and 7 expert evaluations. For reliability analysis test-retest method, Cronbach Alpha reliability coefficient, for item validity "item - total score; item-related sub-dimension; sub-dimension-scale correlations", and "27% difference between lower-upper group averages were analyzed. For the construct validity of the scale, the method of "differentiation between groups" was used.

Results: Test-retest analysis for scale total scores, r = 0.994, for sub-dimensions between r = 0.897-0.994 (p <0. 0001) showed correlations. Cronbach's alpha reliability coefficient of the scale was found to be α = 0.92. This value was in the range of α = 0.78-0.96 for the sub-dimensions. Item-total score correlations are in the range of 0.235-0.779; item-related sub-dimension correlations were 0.349-0.902; subscale-scale correlations are 0.578-0.820, results was significant at p <0.0001 level. The scale showed a statistically significant difference between 27% lower-upper group mean scores (p <0.05- p <0.0001). The construct validity of the scale was evaluated using the "differentiation between groups" method, and the mean scale total scores differed significantly between the acute and chronic patient groups (respectively 28.2 ± 8.1; 56.9 ± 18.4, p <0.0001).

Conclusion: PAIS-SR scale, adapted to Turkish, can be used as a valid and reliable tool to predict psychosocial adjustment to the disease.

GİRİŞ

Fizyolojik olarak hastalık, bedensel işlevlerin dengesinde ve ölçülebilir biyolojik değişkenlerde meydana gelen bir sapma hali olarak tanımlanır. Bu biyomedikal yaklaşımda, insan yalnızca organ ve sistemlerden oluşan bir organizma olarak kabul görür. Fakat insan aynı zamanda sosyal, psikolojik, davranışsal ve spiritüel boyutları ile aile-toplum-ekolojik çevreye ve hatta evrene uzanan bir bütünün parçasıdır. Bu bağlamda bir sağlık krizi durumunda bireyler tüm bu alanları içine alan bir kapsamda değerlendirilmelidir.

Hastalık hali, bireylerin yaşam dengesini ve yaşamını tehdit etmenin yanı sıra çaresizlik ve güçsüzlük duygusu, fiziki-mali-mesleki zorlanma ve engellenme, gelecek kaygısı, güvence arayışı, korunma isteği, sevgi, ilgi, hoşgörü arayışı gibi durumlarla birliktedir. Özellikle kronik hastalıklarda bu sorunlar daha belirgindir. Kronik hastalıklar, bireylerin yaşamında derin değişikliklere yol açma potansiyeline sahiptir ve tedavinin etkinliği, hastaların tıbbi uygulamalara, direktiflere katılımı ve kabulüne bağlıdır. Bu nedenle hastalar, hastalığı doğru ve etkin bir şekilde yönetebilmek için bu yeni duruma uyum sağlamak durumundadırlar (1,2).

Uyum, bireyin değişen duruma uygun şekilde adapte olmasını sağlayan, ortamdaki değişime verilen bir tepkidir. Fiziksel hastalıklara uyum, semptomların ortaya çıkmasıyla başlayan ve hastalığın seyri boyunca devam eden, hastalık durumundaki değişikliklere verilen yanıtları içeren bir süreç olarak tanımlanır. Bu süreçte bazı hastalar ciddi psikososyal sorunlar yaşayabilir (3). Hastalığa uyumu olumsuz yönde etkileyebilecek pek çok faktör vardır. Bunların bir bölümü hastalığın doğası ile ilgilidir. Prognozun belirsizliği, uzun süreli tıbbi tedavi gerektirmesi, hastalığa veya ilaç tedavilerine bağlı komplikasyonlar, hastalığın getirdiği fonksiyonel sınırlılıklar veya ilerleyici engellilikler, ağrı ve rehabilitasyon ihtiyacı gibi durumlar hastalık haline eklenen ek stressörlerdir. Bu etkenler, hastaların günlük aktivitelerini ve yaşamdaki rollerini yerine getirmelerine engel olabilir, kısıtlayabilir. Bir hastalıkla yaşamak iş, aile ve sosyal çevre ilişkileri bağlamında değişiklik ve sorunlar yaratabilir, ekonomik kayıplara yol açabilir. Bunların hepsi hastalığın tanısı ile hastanın karşısına çıkabilecek ve baş edilmesi gereken durumlardır. Hastanın demografik özellikleri, karakteri, hastalığa yüklediği anlam, hastalığa ve yarattığı etkilere yönelik duygusal tepkileri, hastalığın kişideki temsil biçimleri, inançları, yaşadığı sosyo-kültürel yapı, çevresinden ihtiyaç duyduğunda yardım alabilmesi gibi etkenler hastalığa psikososyal uyumu etkileyen hasta ile ilgili faktörlerdir (4). Başarılı psikososyal uyum, hastaların hastalıkla başa çıkabilmesini sağlamanın yanı sıra daha iyi yaşam kalitesi, sağlık hizmeti kullanım seviyelerinin azalması gibi yararlar sağlar.

Hastaların hastalığa bağlı günlük yaşamda veya sosyal yaşamda çektiği sıkıntıların anlaşılması, psikososyal uyum düzeylerinin değerlendirilmesi, hastalığa psikososyal uyumu olumsuz yönde etkileyen

engellerin belirlenmesi gereklidir. Bu, uyumu artıracak uygun müdahale stratejilerinin ve çözümlerin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır.

Bu çalışma, hastaların hastalığa uyum düzeyini belirlemek amacıyla geliştirişmiş "Hastalığa psikososyal uyum-Öz bildirim (Pschosocial adjustment of Illness scale-self report, PAIS-SR)" ölçeğinin Türk örneklem grubunda geçerlik güvenirliğinin analiz edilmesi ve Türk toplumuna uyarlanması amacıyla yapılmıştır (5,6).

METOD:

Çalışma grubu: Araştırma, Mahmure Aygün (Adaylar)'ın İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Ana Bilim Dalı Doktora Tezi kapsamında yapıldı. Araştırma, Ekim-Aralık 1995 tarihleri arasında, iki devlet hastanesinin iç hastalıkları servislerinde yatmakta olan, rastgele örneklem yöntemi ile seçilen, çalışmaya katılmayı kabul eden 60 kronik ve 30 akut hastalığı olan toplam 90 hasta üzerinden yürütülmüştür. Örneklem grubu, ölçekteki gözlem sayısının, ölçek madde sayısından fazla olması şartını sağlamaktadır. Örneklemin %73,3'ü kadın, %52,2'i >41 yaş, %70'i evli, %52,2'si ilkokul düzeyinde eğitime sahipti. Klinik özellikler açısından: %66.7'si kronik hastalık (diabetes mellitus, hipertansiyon, kalp hastalıkları vb.) ve %33,3'ü akut hastalık (gastroenterit, üriner enfeksiyon) nedeniyle hastanede yatmakta idi. Kronik hastalıklar grubu, hastalık tanısını en az 6 önce almış, hastalıkları nedeniyle ≥2 kez hastaneye yatışı gerçekleşmiş hastalardan oluştu. Hastaların %36,7'si ilk kez, %63,3'ü ≥2 kez hastaneye yatan hastalardan oluştu.

Geçerlik ve Güvenirlik analizleri: "Hastalığa psikososyal uyum-Öz bildirim ölçeğinin Türk toplumuna uyarlanması için yapılan geçerlik-güvenirlik analizlerinde şu aşamalar takip edilmiştir:

1. Çalışmanın amaç ve gereğinin belirlenmesi
2. Ölçeği geliştiren araştırmacılardan gerekli izinlerin alınması
3. Maddelerin orijinal dilden hedef dile çevrisi ve uzman paneli
4. Büyük örneklem grubuna uygulanması
5. Güvenirlik ve geçerlilik çalışmalarının yapılması
6. Sonuçların yorumlanması ve çalışmanın raporlanması

1. Çalışmanın amaç ve gereğinin belirlenmesi, ölçek özellikleri: Bir veya daha fazla kronik hastalığı olan ve bu hastalıklar nedeniyle psikososyal yaşamları farklı alanlarda ve farklı düzeylerde etkilenmiş hastalarda hastalığın hangi yaşam alanlarında ve ne düzeyde bir etki oluşturduğunun tesbiti, sorunlu alanlara yönelik çözümlerin geliştirilmesi açısından gereklidir. Hastalığa psikososyal uyumun artması hastaların tedaviye uyumunu artırabilir, hastalığa bağlı yaşanan sorunları etkin biçimde yönetmelerini sağlayabilir ve hastaların yaşam kalitelerini yükseltir.

Derogatis ve Lopez tarafından 1983 yılında geliştirilen ve Derogatis tarafından (1986) geçerlik-güvenirlik analizi yapılan PAIS-SR ölçeği, hastalığa psikososyal uyumu ölçen bir ölçektir (5,6). Ölçek hastaların, hastalıklarına bağlı olarak diğer bireylerle ve sosyo-kültürel çevreleri ile karşılıklı etkileşimini ölçer. Ölçek 46 maddeden ve psikososyal uyumun 7 alt boyutundan oluşur. Sağlık bakımına uyum (health care orientation) alt boyutu 8 madde içerir; mesleki çevre (vocational environment) alt boyutu 6 madde; ev-aile ortamı (domestic environment) 8 madde; seksüel ilişkiler (sexual relationships) alt boyutu 6 madde; geniş aile ilişkileri (extended family relationship) alt boyutu 5 madde; sosyal çevre (social environment) alt boyutu 6 madde ve psikolojik baskı (psychological distress) alt boyutu 7 maddeden oluşmaktadır. Her bir madde hastalığa uyumun değişen seviyelerini belirleyen dört tanımlayıcı ifade içerir. Ölçek eğitimli bir klinisyen tarafından yarı yapılandırılmış bir psikiyatrik görüşme olarak uygulanabildiği gibi öz bildirim yoluyla da uygulanabilir. Katılımcılar kendi kişisel deneyimine en yakın tanımlayıcı ifadeyi seçer. Her madde 0- 3 arasında bir skalada değerlendirilir. Hastalıktan yana büyük oranda olumsuz değişiklikler 3, değişiklik olmaması ya da olumlu değişiklikler 0 puanla değerlendirilir. Ölçekte düşük toplam puanlar hastalığa " iyi psikososyal uyum"u, yüksek puanlar ise "kötü psikososyal uyum"u gösterir. Bu alanda yapılan çalışmalarda <35 puan iyi; 31-50 puan orta ve >51 puan kötü uyumu ifade eder şekilde değerlendirilmiştir (6).

PAIS-SR ölçeği geliştirildiğinden bu yana araştırmalarda yaygın olarak kullanılan ve geçerlik ve güvenirliği birçok çalışmada desteklenmiş olan bir ölçüm aracıdır. Ölçeğin Türkçe geçerlik güvenirliği Adaylar (Aygün) M tarafından 1995 yılında yayınlanmamış doktora tez çalışmasında analiz edilmiştir. Ölçeğin farklı ülkelerde geçerlik güvenirliği çalışılmıştır (7-10). Bu ölçeğin kültürlerarası ve uluslararası karşılaştırılmaların yapılmasına uygun olduğunu göstermektedir.

Ölçek, diabetes mellitus, kalp hastalıkları, kanserler, peritoneal veya hemodiyaliz tedavisi gerektiren böbrek yemezliği, kolorektal kanser ve kolostomili hastalar, demans ve parkinson gibi geniş bir yelpazede, psikososyal uyumun değerlendirilmesi amacıyla kullanılmıştır (11-16). Ölçeğin Türkçe uyarlaması 2011 yılından bu yana farklı hasta gruplarında psikososyal uyumun değerlendirilmesi amacıyla yapılan çalışmalarda kullanılmıştır (17-25). Ölçek ayrıca pek çok yüksek lisans tezinde bir ölçüm aracı olarak kullanılmıştır (26-30).

2. Ölçeği geliştiren araştırmacılardan gerekli izinlerin alınması: Etik ilkeler açısından ölçeğin kullanımına yönelik ölçeği geliştirilen araştırmacılardan yazılı izin alınmıştır. Ölçeğin orijinal formu izin yazısı ile birlikte araştırmacıya gönderilmiştir.

3. Dil ve kapsam geçerliliği: Bu aşamada ölçek maddelerinin kaynak dilden hedef dile çevrisi ve uzman paneli ile dil ve kapsam geçerliği değerlendirmeleri yapılmıştır. Bir ölçeğin kaynak dilden hedef dile çevrilmesi ölçeğin dilsel ve kültürel eşitliği ve uygulanacağı kültüre/hedef kitleye adaptasyonu açısından gereklidir (31). PAIS-SR ölçeğinin Türkçe'ye çevrilmesinde, çeviri-geri çeviri yöntemi uygulanmıştır. İngilizce ifadelerin Türkçe'ye çevrilmesi ve Türkçeleştirilmiş ifadelerin tekrar Ingilizce'ye çevrisi yeminli bir tercüman ve araştırmacı tarafından yapıldı. Çeviri işlemleri sonrası, deneysel ölçek formu, dil ve kapsam geçerliği açısından uzman değerlendirmesine başvuruldu. Ölçeğin dil geçerliği, adaptasyon kalitesi ve hedef kitle açısından anlaşılabilirliği yedi uzman tarafından değerlendirildi. Uzmanlar ölçeğin terminolojisine aşina ve bu konuda veri toplama deneyimi olan sağlık profesyonelleri arasından seçildi. Uzmanlar, çeviri (İngilizceden Türkçeye), tekrar çeviri (Türkçeden İngilizceye) ve yeniden çeviri (İngilizceden Türkçeye) süreçlerini değerlendirerek orijinal form ile deneysel formdaki maddelerin eşdeğerliği ve hedef kitleye uygunluğu konularında görüşlerini bildirdiler. Görüşler arasındaki uyumlar dikkate alınarak gerekli düzeltmeler yapıldı.

4. Büyük örneklem grubuna uygulama: Ölçeğe son şekli verildikten sonra hedef kitleyi temsil edecek bir gruba uygulandı. Örneklem grubu, kronik hastalığı olan 60 ve akut hastalığı olan 30 olmak üzere toplam 90 hastadan oluşmaktadır. Kronik hasta grubuna ölçek, test ve tekrar test amacıyla 2 defa uygulandı.

5. Geçerlik ve güvenirlik analizleri: Ölçek verilerinin yinelenebilir olduğunu gösteren güvenirlik analizleri için test-tekrar test yöntemi kullanılmış ve ölçek toplam puanları ve ölçek alt boyut puanları arasındaki korelasyonlar analiz edildi. Ayrıca, ölçek iç tutarlılığının belirlenmesi için "madde- ölçek; madde-alt boyut; alt boyut-ölçek toplam puan korelasyonları", "%27 alt-üst grup ortalamaları farkı" ve "Cronbach Alfa güvenirlik kat sayıları" yöntemleri kullanıldı. Ölçeğin yapı geçerliği gruplar arası ayrışma yöntemi ile yapıldı. Bu amaçla akut ve kronik hastalar arasında toplam puan ortalamaları ve alt boyut toplam puan ortalamaları karşılaştırmaları yapılarak ölçeğin ayırıcılık gücü tesbit edildi.

6. Sonuçların Yorumlanması ve Çalışmanın Raporlaştırılması: Uyarlama süreci, Mahmure Adaylar (Aygün)'nün 1995 yılındaki tez çalışmasında raporlanmış ve uyarlanmış olan ölçeğin kullanıcı el kitabı hazırlanmıştır.

BULGULAR

Güvenirlik: Güvenilirlik, bir ölçüm sürecinde ölçüm işleminin tekrarlanabilir olduğunu, zamana göre değişmezliğini ve bağımsız ölçümler arasındaki kararlılığı ifade eder. Güvenirlik geçerliliğin bir parçası ve ön koşulu olarak kabul edilir (32). Ölçeğin uyarlama analizleri için ilkin güvenirlik çalışmaları yapılmıştır. Ölçeğin güvenirliğinin belirlenmesinde test-tekrar test güvenirlik analizi ve Cronbach alfa güvenirlik katsayıları hesaplanmıştır. Test-tekrar test analizi bir ölçeğin farklı zamanlarda yapılan ölçüm sonuçlarının benzer çıkması esasına dayanır. Cronbach alfa analizi ise, ölçeğin iç tutarlılık güvenilirliği ile ilgilidir (32). Ölçeğin test-tekrar test analizi, kronik hastalık nedeniyle iç hastalıkları servislerinde yatan 60 hastaya taburculuk olasılığı nedeniyle 1 gün ara ile araştırmacı tarafından uygulandı. Tablo 1'de PAIS-SR ölçeğinin kronik hasta grubunda ölçek toplam puanları ve ölçek alt grupları toplam puanları açısından test-tekrar test korelasyonları ve cronbach alfa güvenirlik katsayısı verilmiştir.

Tablo 1. PAIS-SR'ın kronik hastalığı olan hastalarda ölçek alt boyutlarının ve ölçek puanlarının test-tekrar test korelasyonları, Cronbach alfa güvenirlik katsayıları (n=60)

Ölçek Alt Boyutları	Madde Sayısı (Puan aralığı)	Puan X̄-SD	r	Cronbach alfa
1. Sağlık bakımına uyum	8 (0-24)	11,3±5,3	0.992*	0,87
2. Mesleki çevre	6 (0-18)	9,9 ±3,7	0.977*	0,83
3. Ev-aile ortamı	8 (0-24)	8,4±3,9	0.975*	0,78
4. Seksüel ilişkiler	6 (0-18)	5,5±5,0	0.988*	0,96
5. Geniş aile ilişkileri	5 (0-15)	3,8±3,2	0.987*	0,89
6. Sosyal çevre	6 (0-18)	9,5±4,7	0.981*	0,92
7. Psikososyal baskı	7 (0-21)	8,1±3,2	0.897*	0,79
Toplam	46 (0-138)	56,9±18,4	0.994*	0,92
r= Pearson Spearman korelasyonu , *p<0.0001				

PAIS-SR ölçeğinin ölçek toplam puanları test-tekrar test analizi r =0.994, p<0,0001 düzeyinde korelasyon gösterdi, ölçek alt boyutları toplam puanları arasında test-tekrar test analizi sonrası 0.897-0.994 ve p<0,0001 düzeyinde korelasyon olduğu bulundu. İki farklı zamandaki gözlemler arasındaki korelasyon, güvenilirliğin bir göstergesidir ve korelasyon katsayısı $-1 \leq r \leq 1$ arasında olması gerekir. Sonuçlar PAIS-SR ölçeği test-tekrar test puanları arasında çok güçlü bir ilişki olduğunu, farklı zamanlarda yapılan ölçümün benzer sonuçlar verdiğini göstermektedir. Ölçeğin tümünün Cronbach alfa katsayısı α=0,92 idi, bu değer ölçek alt grupları için α=0,78-0,96 aralığında bulundu. İç tutarlılık yönteminin amacı bir testin her bir sorusunun aynı niteliği ne kadar ölçtüğünü hesaplamaktır. Cronbach alfa katsayısının 1'e yakın değerler vermesi istenir. Alfa ne kadar yüksek olursa ölçekteki maddelerin birbiriyle tutarlı ve aynı özelliği yoklayan maddeler olduğu anlaşılır (33). Ölçeğin tamamına ait Cronbach alfa iç tutarlılık katsayısının >0.90 olması ve test-tekrar test korelasyonlarının yüksek pozitiflik göstermesi ölçeğin yüksek derecede güvenilir olduğunu göstermektedir. Çalışmada ölçek iç tutarlılığını belirleme de ayrıca Kuder & Richardson 20(KR-20) analizi yapıldı. Ölçeğin tüm maddelerine verilen yanıtlardaki tutarlılığın ve madde homejenliğinin incelendiği bu analizde KR-20 alfa güvenirlik katsayısı Türkçeleştirilen PAIS-SR ölçeği için tüm hasta grubunda (n=90) için 0,94, kronik hasta grubunda 0,92 bulundu. Bu verilere dayanarak bu örneklem grubu için ölçeğin yüksek iç tutarlılığa sahip olduğu saptandı.

Madde analizi: Madde analizi işlemleri, ölçekteki maddelerin amaçlanan özelliği başka özelliklerle karıştırmadan ölçüp ölçmediğini, madde geçerliği/madde ayırt ediciliğini belirlemek amacıyla yapılır. Madde analizi aynı zamanda geçerliğini denetlemek ve güvenirliği denetlemek için bir yoldur (33). PAIS-SR ölçeğinin madde analizlerinde, "madde- ölçek toplam puan korelasyonu**;** madde-alt boyut ortalama toplam puan korelasyonu; alt boyut –ölçek toplam puan korelasyonları' ve 27%'lik alt-üst grup ortalamalar farkı değerlendirildi**.**

Madde-Ölçek puan korelasyon katsayısı, ölçekte yer alan madde puanları ile ölçeğin toplam puanı arasındaki ilişki yoluyla maddelerin ayırt ediciliğini tespit eden bir yöntemdir. Ölçeğin Madde-toplam puan korelasyonları incelendiğinde, 45 maddenin korelasyon katsayılarının 0,235-0,779 aralığında olduğu, yalnızca 14. maddenin <0,20 olduğu görüldü. Tablo 2'de ölçek maddelerinin ortalama puanlarının yer aldıkları ölçek alt boyutları ortalama puanları arasındaki ve ölçek alt boyut ortalama puanlarının ölçek toplam puanları arasındaki korelasyonlar verilmiştir.

Tablo 2. Ölçek madde-alt boyut ve alt boyut-ölçek ortalama puan korelasyonları (n=90)

Madde	Madde -Alt boyut r	Alt boyut-Ölçek r		Madde	Madde -Alt boyut r	Alt boyut-Ölçek r	
1.Sağlığına dikkat etmesi	0,559	1. Sağlık bakımına uyum	0,578	23. Hastalığın eşiyle ilişkisine etkisi	0,825	4. Seksüel ilişkiler	0,659
2.Hastalığa özel bakım konusunda tutumu	0,618			24. Cinsel aktiviteye ilginin azalması	0,909		
3.Tıbbi bakım kalitesi hakkında düşüncesi	0,830			25. Cinsel aktivitede azalma	0,946		
4.Tedavi ve personel ile ilgili düşünceleri	0,825			26. Cinsel tatminde azalma	0,948		
5.Hastalıktaki tutum ve hisleri	0,764			27. Cinsel yaşamda düzensizlik	0,930		
6.Hastalığı hakkında bilgisi	0,753			28. Cinsel yaşamla ilgili görüş ayrılığı	0,893		
7.Tedavisinden beklentileri	0,784			29. Akrabalarla görüşme	0,878	5. Geniş aile ilişkileri	0,593
8.Tedavi konusundaki bilgisi	0,702			30. Akrabalarla yakınlaşma isteği	0,881		
9.Hastalığın işine etkisi	0,843	2. Mesleki çevre	0,744	31. Akrabaların desteği	0,807		
10.Hastalığın fiziksel yeterliliğine etkisi	0.723			32. Akrabalara bağlılık	0,845		
11.Son 30 günde işgünü kaybı	0,802			33. Akrabalarla arası nasıl	0,688		
12.Hastalıktan sonra işi daha mı önemli	0,869			34.Hobilere ilgi	0,895	6. Sosyal çevre	0,797
13.Hastalığına bağlı, amaçlarda değişiklik	0,893			35.Etkinliklere katılım	0,902		
14. Arkadaş- komşularla sorunlar	0,349			36. Aile ile yapılan etkinliklere ilgi	0,835		
15.Birlikte olduğu kişi ile ilişkileri	0,649	3. Ev-Aile ilişkileri	0,820	37. Aile etkinliklerine katılım	0,889		
16. Çevresindekilerle ilişkileri	0,627			38. Sosyal faaliyetlere ilgi	0,868		
17. Hastalığın ev sorumluluklarına etkisi	0,671			39. Sosyal faaliyetlere katılım	0,853		
18. Ailenin sorunların çözümüne yardımı	0,772			40. Korku, gerginlik vb. hisler	0,732	7.Psikososyal baskı	0,703
19.Hastalık aile ile iletişimi azalttı mı	0,631			41. Üzüntü, sıkıntı, umutsuzluk hisleri	0,763		
20.Yardıma ihtiyaç, yardım alabiliyor mu	0,772			42. Öfkeli, sinirli olma hisleri	0,712		
21. Hastalıkla ilgili fiziksel yetersizlik	0,678			43.Kendini suçlu hissetme	0,616		

22.Hastalığın aile bütçesine etkisi	0,530			44. Endişe	0,671		
				45. Kendini daha az sinirli hissetme	0,677		
				46. Hastalığın onu çirkinleştirdiği hissi	0,604		
p<0.0001							

Ölçeğin her bir maddesinin varyansı ile ilgili alt boyut varyansı arasındaki ilişkiyi ölçen madde-ilgili alt grup korelasyonları incelendiğinde: ilk sekiz maddenin "sağlık bakımına uyum" alt boyutu ile korelasyonu 0.555-0.830; 9-14'cü maddelerin "mesleki çevre" alt boyutu ile korelasyonu 0.349-0.893; 15-22'ci maddelerin "ev-aile ilişkileri" alt boyutu ile korelasyonu 0.530-0.772; 23-28'ci maddelerin "seksüel ilişkiler" alt boyutu ile korelasyonu 0.825-0.948; 29-33'cü maddelerin "geniş aile ilişkileri" alt boyutu ile korelasyonu 0.688-0.881; 34-39'cu maddelerin "sosyal çevre" alt boyutu ile korelasyonu 0.835-0.902 ve 40-46'cı maddelerin "psikososyal baskı" alt boyutu ile korelasyonu 0.604-0.763 aralığında ve tümünde p<0,0001 anlamlılık düzeyinde bulundu. Ölçeğin alt boyutları ortalama puanları ile ölçek ortalama puanı arasındaki korelasyonlar: birinci alt boyut için 0,578; ikinci alt boyut 0,744; üçüncü alt boyut için 0,820; dördüncü alt boyut için 0,659; beşinci alt boyut 0,593; altıncı alt boyut 0,797; yedinci alt boyut 0,703 şeklinde ve p<0,0001 anlamlılık düzeyinde bulundu. PAIS-SR ölçeğinin madde geçerliği için ayrıca %27'lik alt-üst grup ortalama puan farkı karşılaştırması yapılmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. PAIS-SR ölçeği alt-üst grup ortalama puan farkı karşılaştırması (n=90)

Madde	t	Madde	t	Madde	t	Madde	t
1.	1.60¶	13.	9,88*	25.	6,33*	36.	7,60*
2.	1.90¶	14.	2,70*	26.	6,70*	37.	7,00 *
3.	5,10‡	15.	5,39*	27.	5,50*	38.	9,40*
4.	6,30*	16.	4,41*	28.	6,50*	39.	7,60*
5.	7,60*	17.	9,18*	29.	4,00*	40.	6,20*
6.	4,30*	18.	5,10*	30.	3,16∑	41.	5,80*
7.	4,90*	19.	4,36*	31.	5,50*	42.	4,60*
8.	3,90*	20.	7,75*	32.	3,70*	43.	4,1*
9.	7,76*	21.	11,04*	33.	4,00*	44.	5,9*
10.	8,25*	22.	-2,32‡	34.	11,20*	45.	4,23*
11.	6,03*	23.	-6,03*	35.	10,60*	46.	6,60*
12.	8,20*	24.	-5,50*				
TOPLAM: %27 Alt grup puan ortalaması: 24,6±7,0; %27 Üst grup puan ortalaması 74,0±10,0, t= 2,04, p<0,0001							
¶p>0.05; ‡p<0.05; ∑p<0.01; *p<0,0001 t: Bağımsız grup t testi (Independent Samples t Test)							

Madde geçerliğinde bir diğer yöntem, %27'lik uç grupların ortalamalarının madde bazında karşılaştırılmasıdır. Sonucun istatistiksel olarak anlamlı çıkması ölçeğin iç tutarlılığını gösterir. Ölçeğin 1 ve 2. maddeleri dışındaki tüm maddelerin alt-üst grup ortalamaları farkı istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur.

Madde analizi amacıyla yapılan Madde- Toplam puan korelasyonu, madde-alt boyut ortalama puan korelasyonu, alt boyutlar ortalama puanları-ölçek toplam puan korelasyonu ve %27'lik alt-üst grup ortalama

farkı değerlendirmeleri sonucunda yalnızca 14. Maddenin madde-toplam puan korelasyonu düşük, t testine göre 1 ve 2. maddeler için p>0,05 bulundu. Fakat bu maddelerin ilgili alt grup ile korelasyonları yüksek ve p>0,0001 anlamlılık düzeyinde olduğu için ölçekten çıkarılmadı.

Yapı geçerliği: PAIS-SR ölçeğinin yapı geçerliğinin analizinde "gruplar arası ayrışma" yöntemi kullanıldı. Gruplar arası ayrışma yöntemi, ölçeğin ölçtüğü yapı doğrultusunda birbirinden farklı olduğu bilinen iki grup arasında beklenen yönde bir fark olup olmadığını test eder ve bu iki grup puanlarının istatistiksel olarak farklı olduğu varsayımına dayanır. Gruplar arasında beklenen farklılığın belirlenmesi, testin yapı geçerliğine bir kanıt olarak kabul edilir, ölçek, bu iki grubu ölçülen özellik açısından ayırt edebiliyorsa ölçeğin yapı geçerliği yüksek demektir. Bu bağlamda akut hastalık nedeniyle hastaneye yatmış hastalarla, kronik hastalığı olan ve çoklu hastaneye yatış deneyimi olan hastalar arasında PAIS-SR ölçeği toplam puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olup olmadığına bakıldı. Analiz sonucunda elde edilen bulgular Tablo 4'de görülmektedir.

Tablo 4. PAIS-SR ölçeği alt boyut ortalama puanlarının ve ölçek toplam puanlarının akut ve kronik hastalar arasında karşılaştırması

Alt boyut	Akut Hasta Grubu (n=30)	Kronik Hasta Grubu (n=60)	t
1. Sağlık bakımına uyum	6,7±3,5	11,3±5,3	4,27*
2. Mesleki çevre	5,3±2,0	9,9±3,7	6,35*
3. Ev çevresi	4,1±2,2	8,4±3,9	5,59*
4. Seksüel ilişkiler	1,8±2,1	5,5±5,0	3,83*
5. Geniş aile ilişkileri	1,6±1,6	3,8±3,2	3,60*
6. Sosyal çevre	4,6±2,5	9,5±4,7	5,23*
7. Psikososyal baskı	4,3±2,3	8,1±3,2	5,64*
Toplam	28,2±8,1	56,9±18,4	8,11*
*p<0,0001			

Akut hastalığı olan hastalarda PAIS-SR ortalama ölçek puanı 28,2±8,1 iken kronik hastalığı olan ve çoklu hastaneye yatış deneyimine sahip hastalarda bu değer 56,9±18,4 bulundu ve iki grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamlıydı (p<0,0001). Benzer anlamlı farklılık ölçek alt boyutları içinde geçerliydi. Kronik hastalarda hastalığa kötü psikososyal uyumu gösterir şekilde yüksek puanlar bulundu. Sonuçlar PAIS-SR ölçeğinin hastalığa psikososyal uyum açısından akut ve kronik hastalar arasındaki farkı ayırt edebildiği ve ölçeğin yapı geçerliğinin yüksek olduğunu gösterdi. Türkçeye uyarlanan PAIS-SR ölçeğinin güvenirlik ve geçerlik analizleri sonucunda ölçeğin geçerli ve güvenilir olduğu sonucuna varılmıştır.

TARTIŞMA

Bu araştırmanın amacı "Hastalığa psikososyal uyum-Öz bildirim ölçeği'ni Türkçeye uyarlamak ve ölçeğin geçerlik ve güvenirlik analizlerini incelemektir. Ölçek uyarlamada son derece önemli olan dilsel eşdeğerliği için çeviri-geri çeviri yöntemi kullanılmış ve dil ve kapsam geçerliği incelemeleri yedi uzman tarafından değerlendirilmiş ve öneriler doğrultusunda değişikler yapılmıştır. Ölçeğin güvenirliğinin belirlenmesinde kronik hastalığı olan hastalarda ölçek alt boyutları ve ölçek toplam puanları test-tekrar test korelasyonları, Cronbach alfa güvenirlik katsayıları analiz edilmiştir. Sonuçlar PAIS-SR ölçeği test-tekrar test puanları arasında çok güçlü bir ilişki olduğunu, farklı zamanlarda yapılan ölçümün benzer sonuçlar verdiğini göstermektedir. Ölçeğin tümüne ve alt boyutlarına ait Cronbach alfa katsayıları ölçeğin yüksek iç tutarlılığa sahip olduğunu göstermiştir. Ölçek maddelerinin ayırt edicilik özelliği: Madde-toplam puan korelasyonu; Madde-alt boyut ortalama toplam puan korelasyonu; Alt boyut -toplam puan korelasyonu ve

27%'lik alt-üst grup ortalama farkı yöntemleri ile değerlendirilmiştir. Ölçekteki her bir maddenin ölçeğin ölçmeyi amaçladığı değişkeni ölçüp ölçmediğini gösteren "madde-toplam puan güvenirlik katsayıları" bir madde dışında 0.40-0.77 aralığında yeterli bulunmuştur. Her bir maddenin yer aldığı alt boyutun ölçmeyi amaçladığı değişkeni ölçüp ölçmediğini gösteren madde-alt boyut korelasyonları 0,349-0,948 arasında p<0,0001 düzeyinde anlamlı ilişki göstermiştir. Her bir alt boyutun ölçeğin ölçmek istediği değişkeni ölçmeye katkısı alt boyut-ölçek ortalama puan korelasyonları ile değerlendirilmiş ve 0,575-0,820 arasında ve p<0,0001 anlamlılık düzeyinde korelasyon saptanmıştır. Ayrıca madde puanlarının en yüksek ve en düşük %27'lik grubu ayırma güçleri t testi ile değerlendirilmiş ve iki madde dışındaki tüm maddelerin alt-üst grup farkını, p<0,0001 anlamlılık düzeyinde iyi düzeyde ayırdığı saptanmıştır. Güvenirlik ve madde analizleri değerlendirmeleri sonucu Türkçeleştirilmiş PAIS-SR ölçeğinin tüm maddelerinin ölçütlerle ilgili koşulları sağladığı ve madde çıkarmaya gerek olmadığı saptanarak, ölçeğin 46 maddelik orjinal form düzeni ile kullanılmasına karar verilmiştir.

Ölçeğin yapı geçerliğini desteklemek amacıyla uzun süre ardarda gelen stressörlerin kısa süreli bir stressöre göre psikososyal uyumu olumsuz yönde etkileyebileceği varsayımından yola çıkılarak, ölçek akut ve kronik hastalığı olan iki gruba uygulanmış ve gruplar arası ayrışma yöntemi kullanılarak hastalığa psikososyal uyumun iki grup arasında anlamlı fark gösterip göstermediği test edilmiştir. Kronik hasta grubunun ölçek puan ortalamaları ve alt boyut puan ortalamaları akut hasta grubuna göre istatistiki olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bu yönüyle PAIS-SR ölçeğinin, hastalığa yeterli uyum ile yetersiz uyum arasında ayırıcılık gücüne sahip olduğu sonucuna varılmıştır.

Türkiye'de PAIS-SR ölçeği kullanılarak yapılan çalışmalarda bulunan ölçek iç tutarlılık kat sayıları ölçeğin güvenirliğini kanıtlamaktadır. Karabulut ve ark.'nın, 105 kanserli hasta grubunda yaptığı çalışmada ölçeğin iç tutarlılık katsayısı 0,87, ölçek ortalama puanı 57,1±14,8 bulunmuştur (17). Tip I diabetli hastalar üzerinde yapılan bir diğer çalışmada ölçeğin cronbach alpha güvenirlik katsayısı 0.78, ölçek ortalama puanı 66,50±5,14 olarak rapor edilmiştir. Bir diğer çalışmada ölçeğin cronbach alfa güvenirlik katsayısı 0,91, alt boyutların güvenirlik değerleri 0,44 -0,94 aralığında olduğu görülmüştür (24).

Tüm bu sonuçlara dayanarak Türkçeye uyarlanan PAIS-SR ölçeğinin geçerli ve güvenilir bir araç olarak hastalığa psikososyal uyumu yordama da kullanılabileceğini söyleyebiliriz. Ölçek, hastalıkları nedeniyle psikososyal yaşamları farklı alanlarda ve farklı düzeylerde etkilenmiş hastalarda, hangi yaşam alanlarında ve ne düzeyde bir etki oluştuğunun tesbiti, sorunlu alanlara yönelik çözüm önerilerinin geliştirilebilmesi amacıyla kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Farre A, Rapley T. The New Old (and Old New) Medical Model: Four Decades Navigating the Biomedical and Psychosocial Understandings of Health and Illness. Healthcare 2017; 5: 88. doi:10.3390/healthcare5040088

2. Ridder D, Geenen R, Kuijer R, Middendorp H. Psychological adjustment to chronic disease. Lancet 2008; 372: 246–55.

3. Sharpe L, Curran L. Understanding the process of adjustment to illness. Social Science & Medicine 2006; 62:1153–1166. doi:10.1016/j.socscimed.2005.07.010

4. Livneh H, Antonak RF. Psychosocial Adaptation to Chronic Illness and Disability: A Primer for Counselors. Journal of Counseling & Development 2005: 83; 12-20.

5. Derogatis LR, Lopez MC. The psychosocial adjustment to illness scale: Administration, scoring and procedures manual. Baltimore: clinical psychometric research, 1983.

6. Derogatis LR. The psychosocial adjustment to illness scale (PAIS). Journal of Psychosomatic Research 1986; 30(1): 77-91. https://doi.org/10.1016/0022-3999(86)90069-3.

7. Adaylar Aygün M. Kronik Hastalığı Olan Bireylerin Hastalıktaki Tutum, Adaptasyon, Algı ve Öz-bakım Yönelimleri. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, 1995.

8. Bekkers M J T M, Van Knippenber G F C E, Van Den Borne H W, Van Berge-Henegouwen G P. Prospective Evaluation of Psychosocial Adaptation to Stoma Surgery: The Role of Self-Efficacy. Psychosomatic Medicine 1996; 58:183-191 (1996).

9. Kolokotroni P, Anagnostopoulos F, Missitzis I. Psychosocial Adjustment to Illness Scale: Factor structure, reliability, and validity assessment in a sample of Greek breast cancer patients. Women & Health, 57:6, 705-722, DOI: 10.1080/03630242.2016.1186780

10. Ambrosio L, Navarta-Sánchez V, Portillo C, Martin-Lanas R, Recio M, Riverol M. Psychosocial Adjustment to Illness Scale in family caregivers of patients with Parkinson's Disease: Spanish validation study Health and social care community 2020;00:1–11. DOI: 10.1111/hsc.13137

11. Willoughby DF. Women's psychosocial adjustment to diabetes. Journal of Advanced Nursing 2000; 32(6):1422±1430.

12. Bazargani RH, Besharat MA, Ehsan HB, Nejatian M, Hosseini K. The efficacy of chronic disease self management programs and Tele-health on psychosocial adjustment by increasing self-efficacy in patients with CABG. Procedia - Social and Behavioral Sciences 2011;30:830 – 834. doi:10.1016/j.sbspro.2011.10.161.

13. Wang TJ, Lin M-Y, Liang S-Y, Wu V S-F, Tung H-H, Tsay S-L. Factors influencing peritoneal dialysis patients' psychosocial adjustment. Journal of Clinical Nursing 2014;2:82–90. doi: 10.1111/jocn.12045.

14. Li C-C, Rew L, Hwang S-L. The relationship between spiritual well-being and psychosocial adjustment in taiwanese patients with colorectal cancer and a colostomy. Journal of Wound, Ostomy and Continence Nursing 2012;39(2):161-169. doi: 10.1097/WON.0b013e318244af,e0.

15. Davison SN, Jhangri GS. The relationship between spirituality, psychosocial adjustment to illness, and health-related quality of life in patients with advanced chronic kidney disease. Journal of Pain and Symptom Management 2013;45(2): 170-178. http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2012.02.019

16. Lopes Dos Santos MC, Navarta-S´anche MV, Moler JA, Garc´ıa-Lautre I, Anaut-Bravo S, Portillo MC. Psychosocial adjustment of in-home caregivers of family members with dementia and parkinson's disease: A comparative study. Hindawi Parkinson's Disease. 2020:1; 1-10 https://doi.org/10.1155/2020/2086834

17. Karabulutlu Yilmaz E, Okanli A, Karaca Sivrikaya S, Uğurlu N. Psychosocial adjustment and affecting factors in Turkish patients with cancer. HealthMED 2011;5(4): 782-788.

18. Türkmen SN, Çam MO. Evaluation of the impact of psychological therapy/education on the psychosocial adaptation of patients with myocardial infarction. Journal of Psychiatric Nursing 2012;3(3):105-115. Doi: 10.5505/phd.2012.32032

19. Karabulut HK, Dinc L, Karadag A. Effects of planned group interactions on the social adaptation of individuals with an intestinal stoma: a quantitative study. Journal of Clinical Nursing 2014; 23: 2800–2813. doi: 10.1111/jocn.12541.

20. Celik S, Kelleci M, Avci D. Psychosocial adjustment to illness and methods of coping with stress among young adults with type 1 diabetes. Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi 2015: 23(2):105-115.

21. Kacaroglu Vicdan A, Gulseven Karabacak B. Effect of treatment education based on the roy adaptation model on adjustment of hemodialysis patients. Clinical Nurse Specialist. 2016; 30(4):E1-E13. DOI: 10.1097/NUR.0000000000000215.

22. Fiskin G, Kaydirak MM, Yesiltepe Oskay U. Psychosocial adaptation and depressive manifestations in high-risk pregnant women: Implications for clinical practice. Worldviews on Evidence-Based Nursing 2017;14(1):55-64. doi: 10.1111/wvn.12186.

23. Goceer Ş, Gunay O, Ulutabanca RÖ, Incedal Sonkaya Z. Factors affecting psychosocial adjustments to illness of active tuberculosis patients. Medicine Science 2017;6(4):700-5. ddoi: 10.5455/medscience.2017.06.8644

24. Baysan Arabacı L, Büyükbayram A, Aktaş Y, Taşkın N. Effects of psychoeducation applied to caregivers of patients diagnosed with chronic mental disorder on caregivers' difficulties and psychosocial adaptations. Journal of psychiatric nursing 2018;9(3):175-185. DOI: 10.14744/phd.2018.88700.

25. Öztürkmen A, Köroğlu Ö, Erkmen H. Travma sonrası spinal kord hasarlı bireylerin sosyodemografik özelliklerinin ve psikososyal uyumunun incelenmesi. Journal of Physical Medicine & Rehabilitation Sciences 2019;22(3):114-20. DOI: 10.31609/jpmrs.2019-66369.

26. Yaylı G. Ayaktan tüberküloz tedavisi alan hastaların psikososyal uyumlarının değerlendirilmesi. Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı, Psikiyatri Hemşireliği Bilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, 2020. Ulusal Tez Merkezi: 616617.

27. Atila N. Sol ventrikül destek cihazlı hastaların hastalığa psikososyal uyumu ve etkileyen faktörlerin incelenmesi. Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Psikiyatri Hemşireliği Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, 2020. Ulusal Tez Merkezi: 608104

28. Koçak N. Primer beyin tümörü olan bireylerin cerrahi girişim sonrası süreçteki psikososyal uyum düzeylerinin incelenmesi. Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, 2020. Ulusal Tez Merkezi: 618232

29. Nazli Y. Meme kanseri tedavisi alan hastaların psikososyal uyumu ve etkileyen faktörlerin incelenmesi. Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 2019. Ulusal Tez Merkezi: 572391

30. Bil N. Multipl skleroz hastalarında posttravmatik büyümenin psikososyal uyum ile ilişkisi. Gaziantep Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, 2019. Ulusal Tez Merkezi: 539120.

31. Çapık C, Gözüm S, Aksayan S. Intercultural scale adaptation stages, language and culture adaptation: updated guideline. Florence Nightingale Journal of Nursing 2018; 26(3): 199-210. https://doi.org/10.26650/FNJN397481.

32. Büyüköztürk, Ş. (2015). Sosyal bilimler için veri analizi el kitabı (21. Baskı). Ankara: Pegem Yayınları.

33. Tavşancıl, E. (2014). Tutumların ölçülmesi ve SPSS ile veri analizi (5. Baskı). Ankara: Nobel Yayın Dağıtım

Presentation ID / Sunum No= 3

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Alchemilla mollis Bitkisinin Toprak Üstü Kısmının Tirozinaz İnhibitör Aktivitesinin Tespiti

Determination of Tyrosinase Inhibitor Activity of the Aerialparts of *Alchemilla mollis*

Leyla GÜVEN[1]

[1] *(Dr. Öğr. Üyesi); Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı, Erzurum-Türkiye, eczleylak@gmail.com*

Özet: *Alchemilla mollis*, halk arasında "Aslanpençesi" adıyla bilinen, Rosaceae familyasından bir bitkidir. Halk arasında menstrüasyon tedavisinde ve enfeksiyonda kullanılmaktadır. *A. mollis* üzerinde yapılmış literatür çalışmaları ışığında, bu tür üzerinde yapılmış antitirozinaz aktivite çalışmasının bulunmadığı saptanmış ve üzerinde çalışma yapılmasına karar verilmiştir. Bu çalışma, aşağıdaki deneysel kısımlardan oluşmaktadır:

Bitkinin toplanması, kurutulması, ekstrelerin hazırlanması

Ekstrelerin antitirozinaz aktivitelerinin belirlenmesi

A. mollis toprak üstü kısımlarının n-hekzan, diklorometan, etilasetat ve su ekstrelerinin Likhitwitayawuid ve Sritularak tarafından modifiye edilen yöntem ile antitirozinaz aktivitesi incelenmiştir. Deneyimizin sonucunda en yüksek aktivitenin su ekstresinde (250, 125, 50, 25 µg/mL'de sırasıyla inhibisyon değerleri %100, 100, 90, 83) olduğu görülmüştür. İlerleyen çalışmalarda yeni aktif bileşenler keşfetmek için *Alchemilla mollis* toprak üstü kısımları bir kaynak olabilecektir.

Anahtar kelimeler: *Alchemilla mollis*, tirozinaz, kozmetik

Abstract: *Alchemilla mollis*, belonging to Rosaceae family. The fruits and roots of *A. mollis* have been used for treatment of menstruation and infection.

In light of literature studies on *A. mollis*, we detected that there is no antityrosinase activity study so we decided to study, on this plant in experiment. This study consists of some experimental parts based:

The collection and the drying of the plant. The preparing of the extracts

Determination of antityrosinase activity of the extracts

Antityrosinase activity of n-hexane, dichloromethane, ethyl acetate and water extracts of *A. mollis* aboveground parts were investigated by the method modified by Likhitwitayawuid and Sritularak. As a result of our experiment, the highest activity was observed in the water extract (250, 125, 50, 25 µg / mL, respectively, inhibition values 100, 100, 90, 83%). In further studies, *A. mollis* above ground parts can be a source to discover new active ingredients.

Key words: *Alchemilla mollis*, tyrosinase, cosmetics

Giriş

Türkiye bünyesinde bulundurduğu 11.000 farklı bitki çeşidi ile adeta cenneti andırmaktadır. Bunun temelinde ise çeşitli iklim koşulları, toprak özellikleri ve 3 farklı kıtanın birleştiği konumda bulunması önemli rol oynamaktadır.

Ülkemizde *Alchemilla* L. cinsi, otsu ve odunsu bitkilerin de içinde bulunduğu büyük ve önemli bir familya olan Rosaceae familyasına dahildir (Kaya, 2009). Taksonomik açıdan oldukça kritik ve zor bir grup olan *Alchemilla* cinsi başlıca holoartrik bölgede yayılış göstermektedir ve 1.000'den fazla türden meydana gelmektedir. Türkiye Florası'nda 50'ye yakın tür ile temsil edilen bu cinsin tür sayısı son yıllarda sürdürülen geniş kapsamlı çalışmalar ile 78'e ulaşmıştır. Bunların birçoğu özellikle Türkiye'nin Kuzeydoğu Anadolu bölgesinde yayılış göstermektedir (Hayirlioglu-Ayaz & Inceer, 2009).

Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) 91 ülkenin farmokopelerinde ve tıbbi bitkileri üzerine yapılmış olan bazı yayınlarına dayanarak hazırladığı bir raporda kullanılan tıbbi bitkilerin toplam miktarının 20.000 civarında olduğunu tespit etmiştir. Tüm dünya ülkelerinde olduğu gibi, Türkiye'de de tıbbı açıdan önemli olan bitkiler, yüzyıllardan beri halk arasında hastalıkların tedavisi amacıyla kullanılmaktadır (İlçim, Dığrak, & Bağcı, 1998). Ülkemizde bulunan bitki türlerinin yaklaşık 1.000'e yakını tıbbi özellikleri nedeniyle kullanılmaktadır.

Alchemilla türleri Avrupa'da tıbbi amaçlarla çeşitli şekillerde kullanılırken ülkemizde halk arasında pek tanınmayan ancak Anadolu'da yetişen bitki türleridir. "Yıldız nişanı" veya "Fındık otu" olarak bilinen *A. pseudocartalinica* Juz. yaprakları ile "Aslan ayağı" olarak bilinen *A. arvensis* (L.) Scop. kök ve yaprakları kabız etkili, kuvvet verici ve idrar artırıcı olarak kullanılmaktadır. Yine Avrupa'nın birçok bölgesinde sıklıkla yetişen *A. vulgaris* L. bitkisi toprak üstü kısımlarının halk arasında diüretik, astrenjan, antispazmodik, yara iyileştirici, konvulsif hastalıkların tedavisinde ve aşırı menstürasyonda kür olarak kullanımı olduğu kaydedilmiştir(Hamad, Erol-Dayi, Pekmez, Onay-Ucar, & Arda, 2007).

Son yıllarda giderek artan kanser ve kalp hastalıklarının da içinde bulunduğu kronik hastalıklara yakalanma riskini azaltan bileşikler olarak sıklıkla adından bahsedilen antioksidanlar, sağlığımızın koruması için faydalı maddelerdir. Bitkiler flavonoitler, antosiyaninler, vitaminler ve endojen metabolitler gibi çok çeşitli fenolik maddelere sahip ve antioksidan özellikleri olan maddeleri içermektedirler(Choi et al., 2002).

Alchemilla L. türleri üzerine yapılan aktivite çalışmaları özellikle Avrupa'da yaygın olarak yetişen ve "Lady's Mantle" adıyla bilinen *A. vulgaris* üzerine yoğunlaşmıştır. Bitkinin sahip olduğu farmakolojik özelliklerinin başlıca içerdiği polifenollerden kaynaklandığı belirtilmiştir. Bu bitki, tanenleri (elajik ve gallik asit) ve flavonoitleri (kersetin, luteolin ve proantosiyanidinler) içermektedir(Shrivastava, Cucuat, & John, 2007).

Astrenjan ve antienflamatuvar özellikleri iyi bilinen *A. xanthochlora* Rothm. türünün polifenolik bileşimi ayrıntılı bir şekilde araştırılmış ve bitkinin yüksek oranda kondense tanenleri içerdiği saptanmıştır (Falchero et al., 2009).

Alchemilla türlerinin Türkiye'de genel olarak halk arasında tıbbi amaçlı kullanımına rastlanmamıştır. Bunun yanı sıra ülkemizde yaygın bir şekilde yayılış gösteren bu cinsin türleri üzerine yapılan taksonomik çalışmalar halen devam ederken Türkiye'de yayılış gösteren bazı yaygın türlerin antioksidan aktiviteleri ve kompozisyon analizlerinin yapıldığı da bilinmektedir.

A. mollis bitkisi ise genellikle Türkiye'nin Kuzey Anadolu Bölgesi'nde yayılış gösteren alpin bir bitki olup, halk arasında kullanımı ile ilgili önemli bir bilgiye rastlanmamıştır. Flavonoit bileşiklerinin tayin edildiği bir çalışmada *A. mollis*'in kersitrin, viteksin, rutin, orientin ve izokersetin gibi bileşiklere sahip olduğu yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (YBSK) ve ince tabaka kromatografisi (İTK) ile tespit edilmiştir(Kaya, 2009).

Bu çalışmanın amacı *A. mollis* bitkisinin toprak üstü kısımlarının metanol ekstresinin tirozinaz inhibitör aktivite çalışmasının yapılmasıdır. Bu amaçla farklı polaritelerde hazırlanan ekstreler ile aktivite ölçümü yapılmıştır. Ayrıca çiçek elemanları da detaylı olarak incelenmiş ve fotoğraflanmıştır.

Şekil 1 *Alchemilla mollis*

Şekil 2 *Alchemilla mollis*

Materyal ve Yöntem

Bitki Materyali

Bitki Materyali, *Alchemilla mollis* toprak üstü kısmı Temmuz 2018'de Erzurum Şenyurt Köyü 2460 metre yükseklikten 40º 10’ 23’’ kuzey 41º 30’ 20’’ doğu konumundan toplanmış ve Prof. Dr. Yusuf Kaya tarafından teşhis edilmiştir.

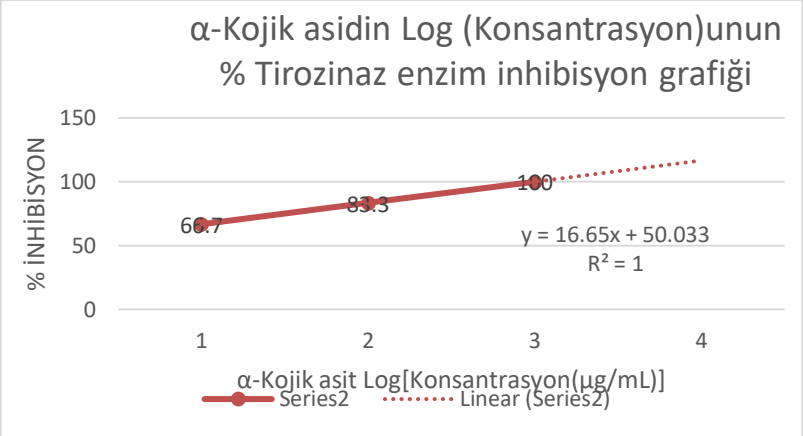
Tirozinaz Enzim İnhibisyon Tayini

Ekstrelerin tirozinaz inhibisyon kapasitesi, 3,4-dihidroksi-L-fenilalanin'in (L-DOPA) substrat olarak kullanıldığı Likhitwitayawuid ve Sritularak tarafından modifiye edilen yöntem ile spektrofotometrik olarak tayin edilmiştir. *Alchemilla mollis* toprak üstü kısımları 10 mg/mL olarak hazırlanan n-hekzan, diklorometan, etil asetat ve su ekstreleri potasyum fosfat tamponu (pH=6.8) ile 25, 50, 125 ve 250 µg/mL konsantrasyonlarda olacak şekilde dilüsyonları hazırlanmıştır. Pozitif kontrol için farklı konsantrasyonlarda hazırlanan (25, 50, 125 ve 250 µg/mL) α-Kojik asit kullanılmıştır. Örneklerin ölçümleri 96-kuyucuklu mikroplak kullanılarak, ELISA okuyucuda gerçekleştirilmiştir. Deney protokolü için A, B, C ve D karışımları olarak hazırlanmıştır. A, 120 µL fosfat tamponu (pH 6.8), 40 µL tirozinaz solüsyonu (46 ünit/ mL); B, 160 µL fosfat tamponu (pH 6.8); C, 80 µL fosfat tamponu (pH 6.8), 40 µL tirozinaz solüsyonu (46 ünit/ mL), 40 µL örnek solüsyonu; D, 120 µL fosfat tamponu (pH 6.8), 40 µL örnek solüsyonu eklenmiş ve karışımlar 23 °C'de 10 dk inkübasyona bırakıldıktan sonra her bir karışıma 40 µL L-DOPA çözeltisi konulmuştur ve tekrar 23 °C'de 10 dk inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonrasında mikroplaklar ELISA cihazına yerleştirilerek, örnekler ve kontrol numunesinin absorbansları 490 nm dalga boyunda okunmuş ve tirozinaz inhibisyonları aşağıda verilen formüle göre hesaplanmıştır. Her örnek 4 paralel olarak çalışılmış ve sonuçlar 4 deneyden elde edilen % inhibisyonların ortalaması verilmiştir.

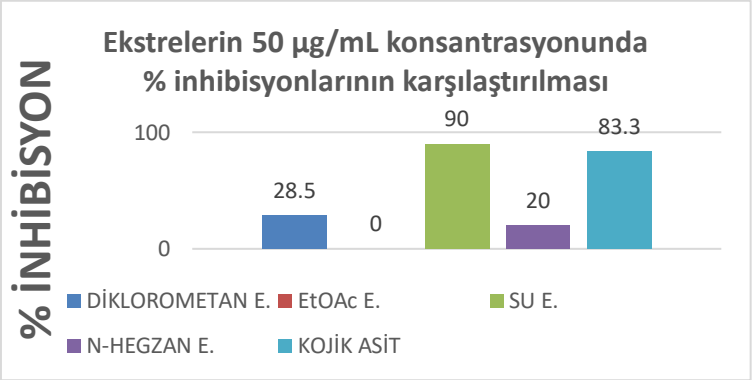
$$\% \text{ İnhibisyon} = [\ [\ (A-B)- (C-D)\ ] / (A-B)\ ] \times 10$$

Bulgular

A. mollis bitkisinin toprak üstü kısımlarının n-hekzan, diklorometan, etil asetat ve su ekstrelerinin Tirozinaz enzim inhibisyon aktiviteleri ticari olarak temin edilebilen α-Kojik asit bileşiği referans alınarak Likhitwitayawuid ve Sritularak tarafından modifiye edilen yöntem ile spektrofotometrik olarak tayin edilmiştir. Standart antioksidan olarak kullanılan α-Kojik asit Tirozinaz enzimini 250 µg/mL'de %100 inhibisyon göstermiştir. Ekstrelerin ve α-Kojik asidin her bir doz aralığındaki % inhibisyon değerleri Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3 *α*-Kojik asidin Log (Konsantrasyon)unun % Tirozinaz enzim inhibisyon grafiği



Şekil 4. Ekstrelerin Log [Konsantrasyon (500 µg/mL)]da % inhibisyonlarının karşılaştırılması

Tablo 1 Ekstrelerin inhibisyonu

Ekstreler	**% İnhibisyon (250 µg/mL)**	**% İnhibisyon (125 µg/mL)**	**% İnhibisyon (50 µg/mL)**	**% İnhibisyon (25 µg/mL)**
n-hegzan	50	33.3	20	0
Diklorometan	57.1	28.5	28.5	0
Etil asetat	42.8	14.2	0	-14
Su	100	100	90	83.3
***α*-Kojik asit**	100	100	83.3	66.7

Tartışma ve Sonuç

A. mollis toprak üstü kısmının metanol ekstresi fraksiyonları, Tirozinaz enzimi ve L-DOPA kullanılarak elde edilen Tirozinaz enzim inhibisyonu değerleri en yüksek 250 µg/mL'de göstermiştir. *A. mollis* toprak üstü kısmının ekstrelerinden n-hekzan %50, diklorometan %57.1, EtOAc %42.8, su ise %100 inhibisyon göstermiştir, kontrol olarak kullanılan α-Kojik asit etken maddesi ise %100 inhibisyon yapmıştır. 250 µg/mL'de Tirozinaz enzimi üzerine inhibitör etki sıralaması şöyledir α-Kojik asit= su > diklorometan > n-hegzan > etilasetat (Şekil 3). Bu çalışmaya göre su ekstresi çok yüksek bir inhibisyon göstermiştir. İlerleyen çalışmalarda su ekstresinden yola çıkılarak etkili bileşiğin araştırılması mümkündür. Ayrıca etkili bileşik elde edilerek kozmetik, gıda sektörlerinde nörololojik ve dermatolojik hastalıklar için umut verici sonuçlar da elde edilebilecektir.

Kaynaklar

1. Choi, C. W., Kim, S. C., Hwang, S. S., Choi, B. K., Ahn, H. J., Lee, M. Y., Kim, S. K. (2002). Antioxidant activity and free radical scavenging capacity between Korean medicinal plants and flavonoids by assay-guided comparison. *Plant science, 163*(6), 1161-1168.
2. Falchero, L., Coppa, M., Fossi, A., Lombardi, G., Ramella, D., & Tava, A. (2009). Essential oil composition of lady's mantle (*Alchemilla xanthochlora* Rothm.) growing wild in Alpine pastures. *Natural product research, 23*(15), 1367-1372.
3. Hamad, I., Erol-Dayi, O., Pekmez, M., Onay-Ucar, E., & Arda, N. (2007). Free radical scavenging activity and protective effects of *Alchemilla vulgaris* (L.). *Journal of Biotechnology, 2*(131), S40-S41.
4. Hayirlioglu-Ayaz, S., & Inceer, H. (2009). Three new *Alchemilla* L.(Rosaceae) records from Turkey. *Pak. J. Bot, 41*(5), 2093-2096.
5. İlçim, A., Dığrak, M., & Bağcı, E. (1998). Bazı bitki ekstraktlarının antimikrobiyal etkilerinin araştırılması. *Turkish Journal of Biology, 22*(1998), 119-125.
6. Kaya, B. (2009). *Alchemılla* l.(rosaceae) cinsi türlerinde flavonoid bileşiklerinin tayin edilmesi ve bu bileşiklerin taksonomik olarak kullanılması (Yayımlanmamış Doktora Tezi). *Kırıkkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kırıkkale Türkiye*.
7. Shrivastava, R., Cucuat, N., & John, G. W. (2007). Effects of *Alchemilla vulgaris* and glycerine on epithelial and myofibroblast cell growth and cutaneous lesion healing in rats. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives, 21*(4), 369-373.

Presentation ID / Sunum No= 112

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Preparation, Characterization and Cell Binding Studies for Newly Developed Radiopharmaceutical: [^{99m}Tc]Tc-HMPAO Lipid Nanoparticles

Meliha Ekinci*, Evren Atlihan Gundogdu, Emre Ozgenc, Emine Selin Demir, Derya Ilem Ozdemir
Ege University, Faculty of Pharmacy, Department of Radiopharmacy, 35100 Bornova, Izmir, Turkey
**Corresponding author e-mail: melihaekinci90@gmail.com*

Abstract

Purpose: In this study, we aim to develop new lipid based nanoparticles (LPNs) with the size of below 100 nm and radiolabeled LPN with [^{99m}Tc]Tc-HMPAO to investigate its cell binding capacity comparatively with [^{99m}Tc]Tc-HMPAO on different cancer cells.

Methods: For this reason, new LPN formulations were prepared by emulsion and sonication techniques and evaluated for particle size, polydispersity index, zeta potential, stability, and cytotoxicity studies. Among them, ideal LPN formulation was selected and radiolabeled with the [^{99m}Tc]Tc-HMPAO. The quality control of [^{99m}Tc]Tc-HMPAO and radiolabeled LPN ([^{99m}Tc]Tc-HMPAO-LPN) were performed with Radio Thin Layer Chromatography (RTLC) studies. The effects of radiation dose (3.7 and 7.4 MBq) and incubation time (5, 15, 30-min) on radiochemical purity (RP) were investigated. Their cell binding capacities to different cancer cells were evaluated with MCF-7 as human breast cancer cell line, PCS-440-010 as human prostate cancer cell line and CRL-10742 as human brain cancer cell line.

Results: The obtained results showed that by using Formulation 17 (F-17) with zeta potential of -27.40 ± 0.95 mV, particle size of 93.50 ± 1.17 nm, and polydispersity index of 0.35 ± 0.04 were successfully developed LPN. The highest cell viability ratio and IC50 value were also obtained with F-17 and radiolabeling studies were performed with this formulation. The optimum radiolabeling condition was found to be above 90% at 3.7 and 7.4 MBq, 15-min of incubation time for F-17. The cell binding capacity of [^{99m}Tc]Tc-HMPAO-LPN was found to be higher than [^{99m}Tc]Tc-HMPAO in cancer cell lines.

Conclusion: The results demonstrated that new [^{99m}Tc]Tc-HMPAO-LPN may be a promising agent for cancer diagnosis.

Keywords: Lipid nanoparticles, radiopharmaceuticals, HMPAO, cell binding, cancer diagnosis.

Introduction

Thanks to nanotechnology, diagnosis and therapeutics has been rapidly increased (1). Continuous attempts have been provided by preparation of novel colloidal nanoparticles to improve the drug delivery (2). Lipid based nanoparticles (LPNs) have a significant role in nuclear medicine application because of generally formed of lipid, surfactant and water phases and have some advantages such as easy to prepare, good stability and long shelf-life (3).

Due to the advantages of LPNs as drug delivery system, new LPNs were developed and prepared by using emulsion and sonication techniques. They were evaluated in terms of particle size, zeta potential, polydispersity index (PDI), stability, and cytotoxicity studies. In addition, lipophilic hexamethyl propylene amine oxime (HMPAO) complex was radiolabeled with ^{99m}Tc. The effects of the most valuable parameters on radiolabeling efficiency or radiochemical purity, including radiation dose and incubation time were studied. The *in vitro* stability of radiolabeled LPN was determined in saline and cell medium. Finally, cell binding studies for [^{99m}Tc]$NaTcO_4^-$, [^{99m}Tc]Tc-HMPAO, [^{99m}Tc]Tc-HMPAO-LPN were comparatively investigated by using MCF-7 as human breast cancer cell line, PCS-440-010 as human prostate cancer cell line and CRL-10742 as human brain cancer cell line.

Materials and Methods

Materials

The HMPAO kit (Ceretec) was obtained from GE Healthcare. [^{99m}Tc]$NaTcO_4^-$ was obtained from Department of Nuclear Medicine of Ege University. Cell culture reagents and supplies were obtained from Gibco Invitrogen (Grand Island, NY). The cells were obtained from American Type Culture Collection (ATCC).

Preparation of LPN

LPN formulations were developed by emulsion and sonication techniques. Several formulation assays were performed and gelucire derivatives, lecithin derivatives, tween 80, span 80, lipoid derivatives were used to prepare LPNs. In general preparation, the lipid phase was melted at 75°C until a uniform and clear oil phase was obtained. Span80, tween 80 and lipoid derivatives were used as surfactants. The aqueous phase containing surfactants was heated at 75°C then added to the oil phase. The aqueous and oily phases were mixed under high-speed stirring (10,000 rpm) for 10-min using an Ultra-Turrax blender. After that, obtained pre-emulsion was sonicated at 500 W and 20 kHz in changing 20 s cycles for 15-min by using Vibracell tip sonicator.

Characterization of LPN

Particle size, polydispersity index and zeta potential analysis

The formulations were evaluated with Malvern Zetasizer (Malvern Nano ZS 90) in particle size range of 3-1000 nm at room temperature with an angle of 173° for aggregate formation particle size and polydispersity index. The zeta potential of formulations was measured at 40 V/cm using a DTS 1060C zeta cuvette at 25°C, 78.5 dielectric constants, 5 mS/cm conductivity. Measurements were performed in triplicates and results were exhibited as mean value ± SD.

Stability Study

The stability at 5 ± 3°C, 25 ± 5°C and 60 ± 5% relative humidity (RH), 40 ± 5°C and 75 ± 5% RH of the formulations were observed at certain time intervals for 6 months. The particle size, PDI, zeta potential and formulations appearance by visually were evaluated. All values were compared with statistically for the initial and time intervals values.

Cell Culture Studies

MCF-7, PCS-440-010 and CRL-10742 are an established cell line derived from breast, prostate and brain tumors (ATCC). All cells were grown in Dulbecco Modified Eagle Medium (DMEM) supplemented with 10% fetal bovine serum in a humidified atmosphere with 5% CO_2 at 37°C. The cells were cultured in 25 cm^2 flasks until they reached 80-90% confluence. After reaching 80-90% confluence, they were seeded at a density of 2 x 10^6 cells/ a well and allowed to multiply for 48-72 h for cell binding studies. The cells were prepared at a density of 1 x 10^5 cells/well for *in vitro* cytotoxicity studies.

Cell Viability Studies

The dye exclusion test was used to evaluate the cell viability for seeding procedure. 25 µL of 0.4% trypan blue solution in water was added to 25 µL of the cell suspensions and the solution was gently mixed. The blue mixtures have put a drop into a hemocytometer and place to phase-contrast microscope at 100-fold magnification. The counting chamber for clumps and micro aggregates of cells, the number of blue-stained cells and non-blue stained cells were counted by visually.

Cytotoxicity Studies

The cytotoxicity of developed LPNs (formulation 7, 8, 10, 11, 14, 17, 18, 19, 20) was determined by the 3-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl-tetrazolium bromide (MTT) assay. MCF-7, PCS-440-010 and CRL-10742 cells were plated in 0.1 mL of medium/well in 96-well plates (Costar Corning, Rochester, NY). They were incubated in the presence of LPNs in 0.1% DMSO for 24 and 48 h at 37°C. The samples were removed and MTT in PBS was added. Viable cells were determined at 570 nm. Measurements were performed and the amount required for 50% inhibition of viability (IC_{50}) was determined with GraphPad Prism.

Preparation of [^{99m}Tc]Tc-HMPAO

The preparation of [^{99m}Tc]Tc-HMPAO has been modified according to European Pharmacopoeia (4). The HMPAO kit is supplied as a pack of five vials for use in the preparation of [^{99m}Tc]Tc-HMPAO solution as a nuclear medicine radiopharmaceutical. Each vial contains a pre-dispensed sterile, non-pyrogenic, lyophilized mixture of 0.5 mg HMPAO, and 4.5 mg sodium chloride, sealed under a nitrogen atmosphere. Approximately 1110 MBq freshly eluted [^{99m}Tc]$NaTcO_4^-$ (2 mL) was added to the vial of the HMPAO kit. The vial was stirred for a few seconds, filtered through a 0.22 µm pore size filter, and incubated for 5 min at room temperature. After quality control procedure, the radioactivity of [^{99m}Tc]Tc-HMPAO was set up 3.7 and 7.4 MBq. The radiochemical purity was analyzed by radioactive thin layer chromatography (RTLC).

Evaluation of Radiochemical Purity for [^{99m}Tc]Tc-HMPAO

The radiochemical purity of [^{99m}Tc]Tc-HMPAO was assessed by RTLC (Bioscan AR 2000) up to 6 h. The method has been shown and modified in this study (4). Instant Thin Layer Chromatography-Silica Gel coated fiber sheets (ITLC-SG) was used as paper chromatography strip. The free [^{99m}Tc]Tc was determined by using saline as the mobile phase. Reduced/Hydrolyzed (R/H) [^{99m}Tc]Tc was determined with methyl ethyl ketone (MEK) solvent system (4,5). The percentage of radiochemical purity of [^{99m}Tc]Tc-HMPAO was calculated from the following equation (Eq. 1) by subtracting from 100 the sum of measured impurities percentages:

Radiochemical Purity (RP) (%)=100 – (Free ^{99m}Tc (%) + R/H ^{99m}Tc (%)) (1)

Radiolabeling of LPN

According to characterization and cytotoxicity results, formulation 17 (F-17) was selected. Preformed LPN (F-17) was labeled by [^{99m}Tc]Tc-HMPAO. The effect of radiation dose and incubation time on radiolabeling procedure was investigated. Two different doses (3.7 and 7.4 MBq) and three different incubation times (5, 15, 30-min) were evaluated for radiolabeling of LPN. 3.7 MBq of [^{99m}Tc]Tc-HMPAO was added to 1 mL of LPN formulation in a vial and mixed. The reaction mixture was gently stirred and incubated at room temperature for 5, 15 and 30-min. After that, radiolabeled formulation was taken to the eppendorf and separated by centrifugation at 10,000 g for a period of 10-min at 25°C. At the end of the centrifugation, the supernatant was taken to another eppendorf. The radiochemical purity of formulation was assessed by using a gamma counter and calculated using Eq. 2:

Radiochemical purity (%) = [Activity of LPN / (Activity of LPN + Activity of supernatant)] x 100 (2)

The same radiolabeling procedure was carried out with 7.4 MBq of [^{99m}Tc]Tc-HMPAO.

***In Vitro* Stability of [^{99m}Tc]Tc-HMPAO and [^{99m}Tc]Tc-HMPAO-LPN**

In vitro stability of [^{99m}Tc]Tc-HMPAO and [^{99m}Tc]Tc-HMPAO-LPN was performed at room temperature. 200 µL [^{99m}Tc]Tc-HMPAO and [^{99m}Tc]Tc-HMPAO-LPN incubated in 800 µL saline and cell medium, separately. The samples obtained from [^{99m}Tc]Tc-HMPAO were assayed up to 6 h by using RTLC that was described above in "Evaluation of Radiochemical Purity" part. The samples obtained from [^{99m}Tc]Tc-HMPAO-LPN were analyzed to 6 h by using a gamma counter that was described in "Radiolabeling of LPN" part.

Cell Binding Studies with [^{99m}Tc]$NaTcO_4^-$, [^{99m}Tc]Tc-HMPAO and [^{99m}Tc]Tc-HMPAO-LPN

The cell binding studies were performed with MCF-7, PCS-440-010 and CRL-10742 to investigate the dose effect and binding capacity of formulations. The cells were incubated with 3.7 and 7.4 MBq of [^{99m}Tc]Tc-HMPAO, [^{99m}Tc]$NaTcO_4^-$ and [^{99m}Tc]Tc-HMPAO-LPN (F-17) for 60 and 120-min at 37°C, respectively. The cell culture medium was collected at 60 and 120-min. After removal of the cell culture medium, cells were trypsinized with 0.5 mL of trypsin to remove and cells were consecutively washed with 1 mL of cell medium and 1 mL of PBS to remove loosely bound surface radioactivity. The activities, which in the tubes containing sediment cells and, in the tubes, containing culture medium were both counted by a gamma counter (Sesa Uniscaller). The cell binding ratio of cells was calculated from the following equation (Eq. 3) by dividing the radioactivity of cells to the total radioactivity (radioactivity of cells plus radioactivity of cell medium).

Radioactivity of Cells (%) = 100 x (Radioactivity of Cells / Total radioactivity) (3)

Statistical analysis

The means and standard deviations of results were calculated on Microsoft Excel. Statistical analysis was performed by using Oneway Anova program. Differences at the 95% confidence level ($p<0.05$) were considered significant. Experiments were performed in triplicate. Results are reported as mean ± standard error (SD).

Results & Discussion

Preparation of NLCS

Preparation of LPN was accomplished to select convenient proportion of lipid, surfactant, solvents, stirring rate, stirring time and the sonication condition to evolve stable LPN. Many formulations having different ratio of vehicles have been assayed and showed in Table 1.

Table 1 Composition of LPNs

Formulations	**Lipid phase** **Gelucire 48/16 pellets (mg)**	**Surfactant phase** **Span 80 (mg)**	**Liquid Phase** **Distilled water (mL)**
1	200	200	10
2	200	150	10
3	200	50	10
4	100	300	10
5	100	200	10
Formulations	**Lipid phase** **Gelucire 48/16 pellets (mg)**	**Surfactant phase** **Lipoid S 75 (mg)**	**Liquid phase** **Distilled water: acetone: ethanol (3:4:3 v/v) (mL)**
6	300	300	10
7	300	200	10
8	200	300	10
9	200	200	10
10	100	300	10
11	100	200	10
12	100	100	10
13	100	50	10
Formulations	**Lipid phase** **Gelucire 48/16 pellets (mg)**	**Surfactant phase** **Lipoid S 100 (mg)**	**Liquid phase** **Distilled water: acetone: ethanol (3:4:3 v/v) (mL)**
14	300	300	10
15	200	300	10
16	200	200	10
17	200	100	10
18	100	300	10
19	100	200	10
20	100	100	10

Characterization of LPN

Particle Size, Zeta Potential and Polydispersity Index

The particle size, PDI and zeta potential of the developed LPN ranged from 45 to 309 nm, 0.13 to 0.71, -13 to -42 mV, respectively (Table 2). Particle size and zeta potential play an important role in the interaction of formulation with biological system. The usage of high surfactant concentration in the preparation process leads to high zeta potential value and surface area and also reduction in particle size. The PDI value expresses whether the formulations prepared have homogeneous particle distributions. If the formulation has high PDI value, there are differently size particles in the system (6).

Table 2 The particle size, zeta potential and PDI of LPNs at the beginning

Formulations	Particle size (nm)	PDI	Zeta Potential (mV)
1	177.4 ± 11.38	0.52 ± 0.11	-42.1 ± 2.05
2	234.6 ± 15.98	0.38 ± 0.05	-40.2 ± 2.25
3	172.8 ± 9.35	0.40 ± 0.09	-36.1 ± 0.41
4	196.2 ± 6.87	0.42 ± 0.09	-33.9 ± 1.10
5	175.2 ± 2.50	0.41 ± 0.11	-25.7 ± 1.18
6	165.9 ± 72.44	0.70 ± 0.34	-18.0 ± 1.44
7	45.08 ± 0.61	0.29 ± 0.04	-17.3 ± 2.84
8	49.91 ± 13.56	0.49 ± 0.08	-27.8 ± 2.28
9	165.9 ± 72.44	0.61 ± 0.32	-18.0 ± 1.44
10	75.08 ± 0.61	0.29 ± 0.04	-17.3 ± 2.84
11	89.91 ± 13.56	0.49 ± 0.08	-27.8 ± 2.28
12	157.1 ± 4.22	0.14 ± 0.07	-30.3 ± 10.2
13	309.3 ± 10.86	0.30 ± 0.03	-13.5 ± 0.20
14	97.40 ± 1.17	0.35 ± 0.04	-17.4 ± 0.95
15	157.1 ± 4.223	0.14 ± 0.03	-30.3 ± 10.2
16	309.3 ± 10.86	0.30 ± 0.03	-13.5 ± 0.20
17	93.5 ± 1.166	0.35 ± 0.04	-27.4 ± 0.95
18	102.3 ± 0.64	0.52 ± 0.02	-23.9 ± 4.21
19	79.76 ± 1.28	0.44 ± 0.02	-29.6 ± 1.47
20	68.97 ± 1.11	0.38 ± 0.07	-20.8 ± 0.73

Herein, while some of formulations have below 0.5 of PDI, the others do not meet this requirement. Also, some of them were excluded because of their particle size that is above 100 nm. According to results, formulation 7, 8, 10, 11, 14, 17, 18, 19, 20 were used for further studies.

Stability Study

Stability study is necessary to approve that the physicochemical characteristics of formulations and they are maintained over time, since degradation of LPN could influence their potential as effective drug delivery system. The appearance of the formulations did not change during the stability study. Furthermore, no statistically significant difference was observed in their particle sizes, zeta potentials and PDIs during 6

months for each storage conditions. On the other hand, the particle sizes were found to be in accordance with desired values for LPNs (below 100 nm) (Table 3-5). PDI values exceeded 0.5 for F-18 (Table 3-5) and other formulations presented a homogenous distribution during the storage period. In addition, zeta potential results demonstrated that statistically significant differences between the formulations were not observed (Table 3-5) under storage conditions and periods. As a result, the optimal formulations were chosen according to particle size, zeta potential, PDI and they ensured physicochemical stability for up to 6 months except F-18.

Table 3 The particle size, zeta potential and PDI of LPNs at 5 ± 3°C

F	Beginning			3.months			6.months		
	Particle size (nm±SD)	**PDI**	**Zeta Potential (mV±SD)**	**Particle size (nm±SD)**	**PDI**	**Zeta Potential (mV±SD)**	**Particle size (nm±SD)**	**PDI**	**Zeta Potential (mV±SD)**
F-7	45.08 ± 0.61	0.29 ± 0.04	-17.3 ± 2.84	41.17 ± 13.67	0.25 ± 0.18	-18.08 ± 4.02	46.07 ± 5.21	0.37± 0.04	-25.88 ± 4.72
F-8	49.91 ± 13.56	0.49 ± 0.08	-27.8 ± 2.28	48.23 ± 9.80	0.37 ± 0.12	-26.88 ± 5.80	53.23 ± 15.90	0.25± 0.17	-27.00 ± 3.61
F-10	75.08 ± 0.61	0.29 ± 0.04	-17.3 ± 2.84	77.78 ± 14.53	0.28 ± 0.06	-16.45 ± 3.16	80.56 ± 4.84	0.34± 0.29	-30.31 ± 2.86
F-11	89.91 ± 13.56	0.49 ± 0.08	-27.8 ± 2.28	81.34 ± 29.80	0.38 ± 0.17	-26.73 ± 5.51	89.89 ± 18.13	0.37± 0.14	-30.56 ± 1.72
F-14	97.40 ± 1.17	0.35 ± 0.04	-17.4 ± 0.95	87.63 ± 3.67	0.29 ± 0.13	-19.12 ± 3.19	96.22 ± 5.37	0.26± 0.29	-28.29 ± 2.64
F-17	93.5 ± 1.17	0.35 ± 0.04	-27.4 ± 0.95	96.66 ± 7.79	0.37 ± 0.19	-26.75 ± 3.28	96.71 ± 5.61	0.32± 0.06	-27.45 ± 1.46
F-18	102.3 ± 0.64	0.52 ± 0.02	-23.9 ± 4.21	189.01 ± 1.17	0.78 ± 0.19	-25.88 ± 2.37	159.41 ± 6.1	0.25± 0.28	-27.45 ± 1.25
F-19	79.76 ± 1.28	0.44 ± 0.02	-29.6 ± 1.47	86.95 ± 11.79	0.33± 0.21	-28.67 ± 4.08	93.52 ± 15.33	0.23± 0.1	-28.48 ± 2.36
F-20	68.97 ± 1.11	0.38 ± 0.07	-20.8 ± 0.73	70.08 ± 13.65	0.28± 0.16	-21.93 ± 4.24	75.67 ± 15	0.25± 0.17	-30.07 ± 2.05

Table 4 The particle size, zeta potential and PDI of LPNs at 25 ± 5°C, 60 ± 5% relative humidity

F	Beginning			3.months			6.months		
	Particle size (nm±SD)	**PDI**	**Zeta Potential (mV±SD)**	**Particle size (nm±SD)**	**PDI**	**Zeta Potential (mV±SD)**	**Particle size (nm±SD)**	**PDI**	**Zeta Potential (mV±SD)**
F-7	45.08 ± 0.61	0.29 ± 0.04	-17.3 ± 2.84	47.59 ± 1.33	0.36± 0.21	-21.41 ± 1.80	83.04 ± 5.18	0.37± 0.23	-28.48 ± 2.55
F-8	49.91 ± 13.56	0.49 ± 0.08	-27.8 ± 2.28	50.79 ± 2.4	0.38± 0.22	-29.34 ± 2.45	54.79 ± 5.04	0.38± 0.20	-29.23 ± 1.18
F-	75.08 ±	0.29 ±	-17.3 ±	82.86 ±	0.28±	-28.02 ±	73.14 ±	0.33±	-27.92 ±

10	0.61	0.04	2.84	2.14	0.07	1.56	6.55	0.31	3.96
F-11	89.91 ± 13.56	0.49 ± 0.08	-27.8 ± 2.28	86.83 ± 0.63	0.34± 0.11	-29.81 ± 0.63	82.59 ± 10.95	0.41± 0.23	-31.15 ± 1.79
F-14	97.40 ± 1.17	0.35 ± 0.04	-17.4 ± 0.95	94.93 ± 1.70	0.3± 0.12	-29.12 ± 3.19	107.23 ± 13.81	0.37± 0.15	-29.44 ± 0.68
F-17	93.5 ± 1.17	0.35 ± 0.04	-27.4 ± 0.95	94.22 ± 3.99	0.37± 0.20	-29.89 ± 4.0	96.60 ± 5.29	0.32± 0.14	-27.94 ± 3.76
F-18	102.3 ± 0.64	0.52 ± 0.02	-23.9 ± 4.21	184.04 ± 3.48	0.36± 0.11	-27.89 ± 4.08	177.7 ± 4.0	0.38± 0.27	-28.52 ± 2.14
F-19	79.76 ± 1.28	0.44 ± 0.02	-29.6 ± 1.47	75.86 ± 2.2	0.21± 0.05	-30.38 ± 2.72	73.01 ± 6.21	0.41± 0.43	-31.21 ± 2.94
F-20	68.97 ± 1.11	0.38 ± 0.07	-20.8 ± 0.73	61.12 ± 9.61	0.34± 0.08	-31.93 ± 4.25	60.26 ± 8.63	0.33± 0.20	-27.41 ± 3.46

Table 5 The particle size, zeta potential and PDI of LPNs 40 ± 5°C, 75 ± 5% relative humidity

F	**Beginning**			**3.months**			**6.months**		
	Particle size (nm±SD)	**PDI**	**Zeta Potential (mV±SD)**	**Particle size (nm±SD)**	**PDI**	**Zeta Potential (mV±SD)**	**Particle size (nm±SD)**	**PDI**	**Zeta Potential (mV±SD)**
F-7	45.08 ± 0.61	0.29 ± 0.04	-17.3 ± 2.84	46.46 ± 5.52	0.47± 0.11	-31.58 ± 1.51	53.13 ± 5.92	0.22± 0.15	-28.04 ± 3.81
F-8	49.91 ± 13.56	0.49 ± 0.08	-27.8 ± 2.28	56.45 ± 5.64	0.47± 0.08	-30.62 ± 0.61	54.97 ± 3.90	0.35± 0.22	-23.78 ± 5.4
F-10	75.08 ± 0.61	0.29 ± 0.04	-17.3 ± 2.84	88.82 ± 8.68	0.27± 0.07	-29.15 ± 1.37	94.82 ± 4.77	0.37± 0.26	-25.52 ± 5.43
F-11	89.91 ± 13.56	0.49 ± 0.08	-27.8 ± 2.28	100.24 ± 10.43	0.19± 0.04	-29.07 ± 1.17	104.52 ± 17.62	0.25± 0.10	-28.98 ± 2.01
F-14	97.40 ± 1.17	0.35 ± 0.04	-17.4 ± 0.95	94.71 ± 12.82	0.26± 0.18	-28.64 ± 4.04	100.82 ± 11.92	0.37± 0.15	-25.19 ± 5.28
F-17	93.5 ± 1.17	0.35 ± 0.04	-27.4 ± 0.95	99.97 ± 9.77	0.35± 0.07	-28.59 ± 2.64	92.59 ± 26.04	0.29± 0.18	-28.16 ± 7.75
F-18	102.3 ± 0.64	0.52 ± 0.02	-23.9 ± 4.21	185.02 ± 4.84	0.35± 0.1	-24.63 ± 4.91	192.41 ± 6.90	0.20± 0.12	-25.56 ± 2.22
F-19	79.76 ± 1.28	0.44 ± 0.02	-29.6 ± 1.47	85.18 ± 4.59	0.21± 0.05	-29.05 ± 3.71	89.31 ± 8.36	0.46± 0.38	-26.28 ± 4.58
F-20	68.97 ± 1.11	0.38 ± 0.07	-20.8 ± 0.73	64.41 ± 13.23	0.38± 0.14	-28.85 ± 2.06	63.12 ± 7.28	0.58± 0.08	-27.04 ± 3.29

When particle size, zeta potential/surface charge, polydispersity index and stability of LPN formulations were examined, emulsion and sonication techniques obtained optimum LPN (F-17) with suitable particle size, negative zeta potential, lower polydispersity index and stable formulation (Table 2-5). The zeta potential value shows the stability of nanoparticles and should be between -30 mV and +30 mV. The LPN formulation has negatively charged particles with -27.4 ± 0.95 mV according to measurements. Particle size is significant for targeting of colloidal systems. If colloidal systems have below 100 nm of size, they are able to enter capillaries in the tumor microenvironment and target to desired tissue and bigger than the pore size of healthy tissues, but smaller than the pores of cancer tissues. Thus, they are not possible for the drug to leave the blood stream and enter the tissue, but they can enter the cancer tissue through the pores, where they can accumulate (7). In this study, particle size of LPN (F-17) is 93.5 ± 1.17 nm and available for targeting with this value. PDI is dimensionless and scaled such that values smaller than 0.5 are rarely seen other than with highly monodisperse standards. PDI of F-17, ideal formulation, is found to be 0.35 ± 0.04.

Cell Viability Studies

The number of micro aggregates cells (non-blue-stained cells) and blue-stained cells was counted by aid of hemocytometer. Table 6 shows the number of all cells and percentage of dead cells. The percentage of blue-stained cells was found to be below 15% for MCF-7, PCS-440-010 and CRL-10742 cell suspensions. These values are available for seeding in later studies (8).

Table 6 The summary of cell counting results

Cell types	**Number of cells**		
	MCF-7	**CRL-10742**	**PCS-440-010**
Non blue-stained cells	237.25 ± 18.15	230.75 ± 1.71	252.75 ± 3.1
Blue-stained cells	24.5 ± 2.64	25.25 ± 1.70	30.5 ± 8.42
Dead cells %	9.38 ± 0.25	9.86 ± 1.2	10.77 ± 0.82

Cytotoxicity Studies

Eight formulations which have below 100 nm of particle size (formulations 7, 8, 10, 11, 14, 17, 19, 20) were selected for cytotoxicity studies. While F-17 shows 95.55%, 95.12%, 94.34% cell viability for MCF-7, CRL-10742, PCS-440-010 respectively, other formulations produce between 70.56% and 89.13% cell viability for all cells (Table 7). The IC_{50} values of LPN formulations for MCF-7, CRL-10742, PCS-440-010 cells were found to be between 23.17 ± 8.04 and 9.15 ± 2.04 µM (Table 8). The highest cell viability ratios and IC_{50} values were obtained with formulation 17 and radiolabeling studies were performed F-17.

Table 7 Cell viability ratios of LPN formulations

F	**MCF-7**		**CRL-10742**		**PCS-440-010**	
	24 h	**48 h**	**24 h**	**48 h**	**24 h**	**48 h**
F-7	85.38 ± 7.21	84.78 ± 6.99	89.67 ± 10.01	89.03 ± 11.23	90.13 ± 19.08	89.13 ± 7.89
F-8	72.49 ± 9.56	70.56 ± 8.12	74.90 ± 7.78	73.23 ± 8.15	78.15 ± 1.16	77.56 ± 5.15
F-10	83.43 ± 4.56	84.13 ± 9.09	80.45 ± 6.79	76.17 ± 12.09	87.54 ± 1.90	80.18 ± 7.14
F-11	85.24 ± 12.23	84.99 ± 11.04	80.56 ± 6.78	80.03 ± 5.66	87.34 ± 11.56	85.43 ± 9.23
F-14	75.24 ± 6.77	74.78 ± 10.65	79.62 ± 11.22	79.03 ± 10.56	80.13 ± 7.89	79.13 ± 7.33
F-17	96.45 ± 8.15	95.55 ± 5.03	97.12 ± 6.78	95.12 ± 6.55	95.13 ± 2.34	94.34 ± 5.66
F-18	82.79 ±	80.46 ±	84.9 ±	83.23 ±	88.15 ±	87.56 ±

	9.21	8.55	7.99	8.56	10.34	5.67
F-19	90.35 ± 8.78	85.66 ± 11.23	87.12 ± 6.66	85.12 ± 11.78	85.45 ± 17.36	84.44 ± 18.12

Table 8 IC_{50} values of LPN formulations

IC_{50} (µM)			
Formulations	**MCF-7**	**CRL-10742**	**PCS-440-010**
F-7	19.01 ± 4.34	19.34 ± 2.98	17.67 ± 5.67
F-8	15.56 ± 4.03	16.64 ± 7.78	15.13 ± 2.34
F-10	18.79 ± 3.45	18.77 ± 4.09	17.77 ± 9.89
F-11	18.45 ± 1.03	18.14 ± 6.77	17.89 ± 4.32
F-14	9.15 ± 2.04	9.64 ± 1.07	11.23 ± 2.12
F-17	23.17 ± 8.04	22.93 ± 9.87	21.56 ± 8.77
F-18	19.01 ± 4.34	19.34 ± 2.98	17.67 ± 5.67
F-19	17.89 ± 1.12	19.78 ± 4.67	18.76 ± 7.76

Evaluation of Radiochemical Purity for [^{99m}Tc]Tc-HMPAO

Preparation of [^{99m}Tc]Tc-HMPAO was successfully performed. After that, quality control of [^{99m}Tc]Tc-HMPAO was determined by RTLC. ITLC-SG was used as stationary phase. Two solvents were used to distinguish and quantify the amounts of radioactive contaminants. The free [^{99m}Tc]Tc and [^{99m}Tc]Tc-HMPAO moved with the solvent front, while [^{99m}Tc]Tc-HMPAO and R/H [^{99m}Tc]Tc remained at the spotting point in saline. R/H [^{99m}Tc]Tc was determined by using MEK as the mobile phase where the R/H ^{99m}Tc remained at the point of spotting while free [^{99m}Tc]Tc and [^{99m}Tc]Tc-HMPAO moved with the solvent front. The Rf values of [^{99m}Tc]Tc-HMPAO in mobile phases was presented in Table 9. According to results, the radiochemical purity of [^{99m}Tc]Tc-HMPAO was decreased to 80% after 2 h (Fig. 1).

Table 9 Rf values of [^{99m}Tc]Tc-HMPAO in mobile phases

	ITLC-SG paper		**ITLC-SG paper**	
	MEK	**Saline**	**Pyridine/acetic acid/water**	**Acetone**
Free ^{99m}Tc	0.8 - 1.0	0.8 - 1.0	0.8 - 1.0	0.8 - 1.0
R/H ^{99m}Tc	0.0 - 0.1	0.0 - 0.1	0.0 - 0.1	0.0 - 0.1
[^{99m}Tc]Tc-HMPAO	0.0 - 0.2	0.8 - 1.0	-	-

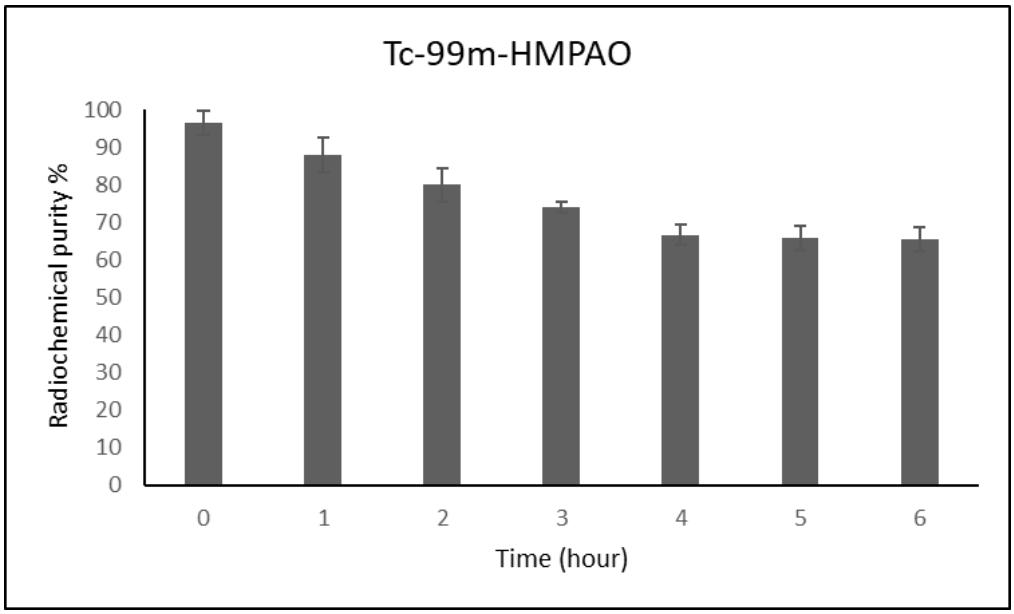


Fig. 1 Radiochemical purity of [^{99m}Tc]Tc-HMPAO at room temperature

LPN (F-17) was incubated with 3.7 and 7.4 MBq of [^{99m}Tc]Tc-HMPAO at various incubation times (5, 15 and 30-min) to prepare [^{99m}Tc]Tc-HMPAO-LPN. As shown in Fig. 2 and 3, the radiochemical purity value increased when the incubation time increased from 5 to 15-min. The highest radiochemical purity (≥ 90) was found after 15-min. The incubation at 30-min resulted in a decrease in radiochemical purity value of radiolabeled LPN (below 85%) after 4 h when compared with the incubation at 15-min. Based on these results, the incubation time was selected as 15-min for radiolabeling procedure.

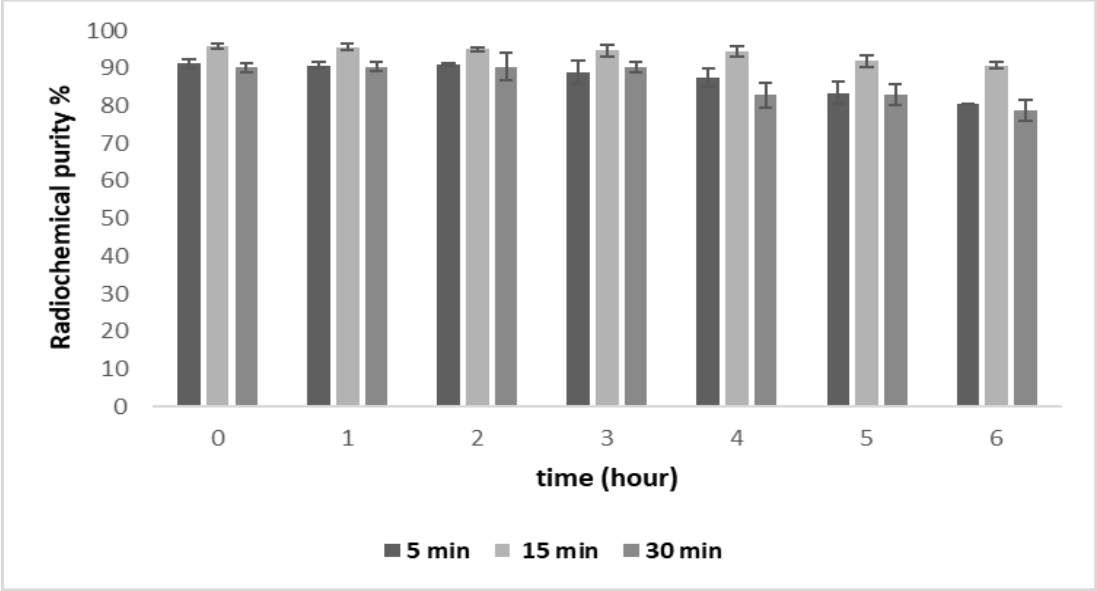


Fig. 2 Effect of incubation time on radiochemical purity of [^{99m}Tc]Tc-HMPAO-LPN with 3.7 MBq

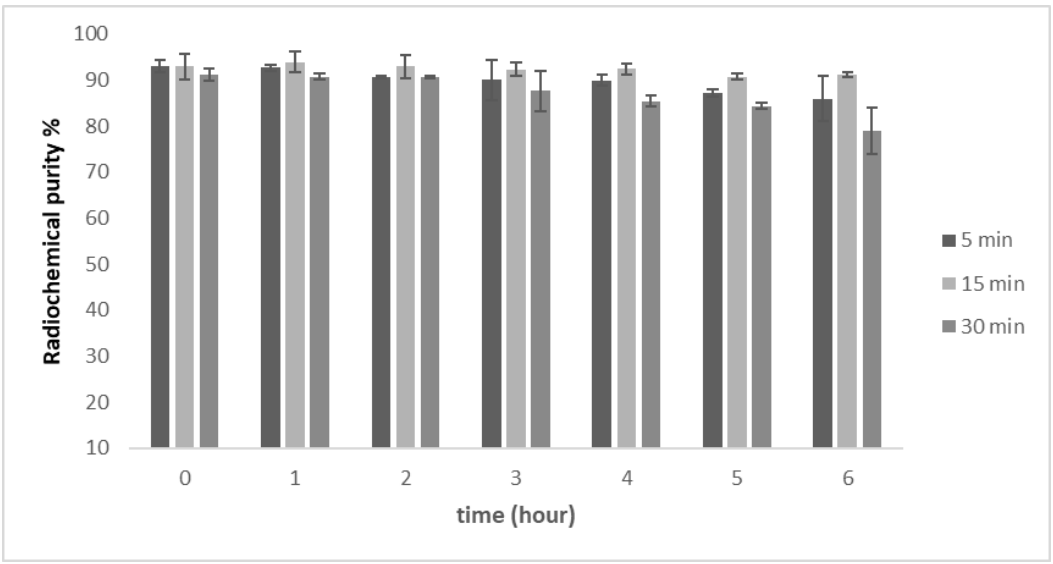


Fig. 3 Effect of incubation time on radiochemical purity of [^{99m}Tc]Tc-HMPAO-LPN with 7.4 MBq

The effect of radiation dose on radiochemical purity was examined at two different amounts (3.7 and 7.4 MBq). The radiochemical purity of [^{99m}Tc]Tc-HMPAO-LPN was found to be greater than 90% at 3.7 and 7.4 MBq of radiation doses with 15-min of incubation time. Our results demonstrate that while keeping other reaction conditions constant and varying the amount of radiation dose 3.7 and 7.4 MBq, radiochemical purity was not changed (Fig. 4) and further studies were performed with these doses.

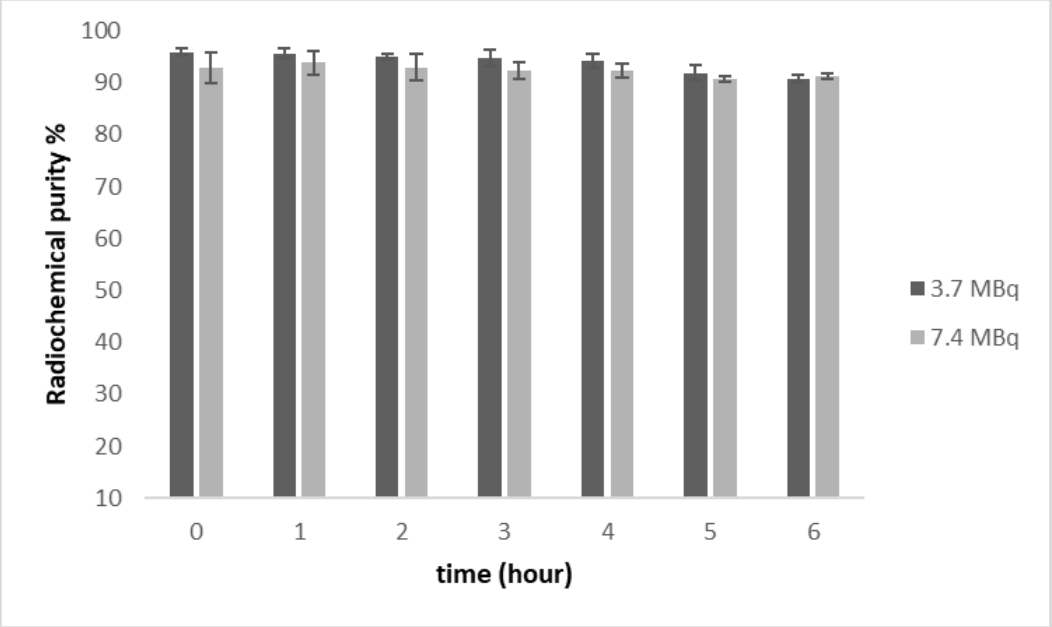


Fig. 4 Effect of radiation dose on radiochemical purity of [^{99m}Tc]Tc-HMPAO-LPN

***In Vitro* Stability**

The radiochemical purity (%) versus time of [^{99m}Tc]Tc-HMPAO in saline and cell medium was shown in Fig. 5. While, radiochemical purity of [^{99m}Tc]Tc-HMPAO was found to be 62.16 ± 2.22% at cell medium, the radiochemical purity of [^{99m}Tc]Tc-HMPAO was found to be 62.63 ± 4.09% at saline for 6 h (Fig. 5).

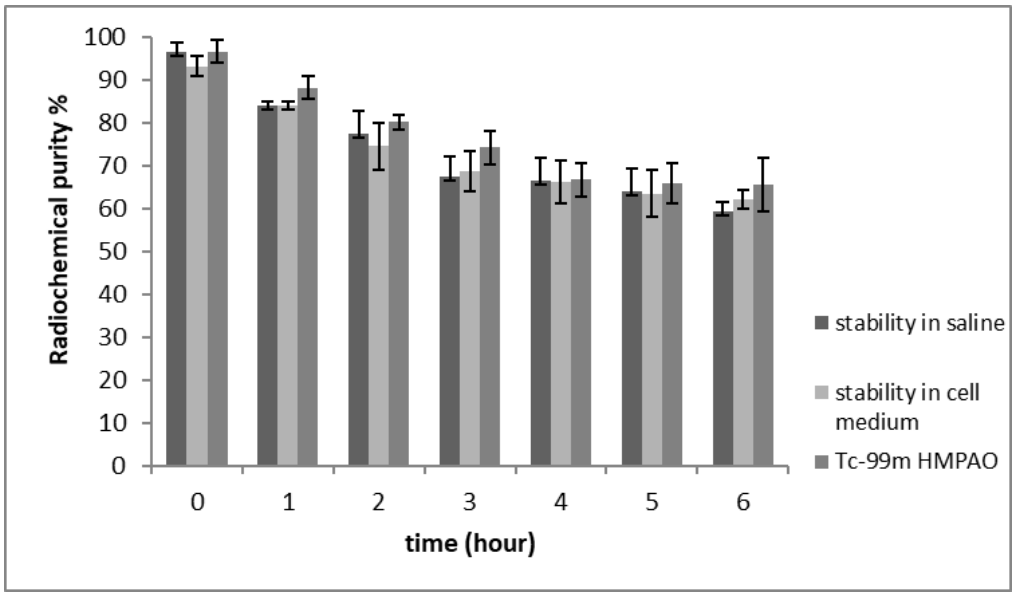


Fig. 5 *In vitro* stability of [^{99m}Tc]Tc-HMPAO, [^{99m}Tc]Tc-HMPAO in saline and cell medium

The stability of [^{99m}Tc]Tc-HMPAO-LPN was evaluated in different media (saline and cell medium). The radiochemical purity of the [^{99m}Tc]Tc-HMPAO-LPN was found to be higher than 95% and 90% for 6 h in saline and cell medium, respectively at room temperature ($p>0.05$) (Fig. 6).

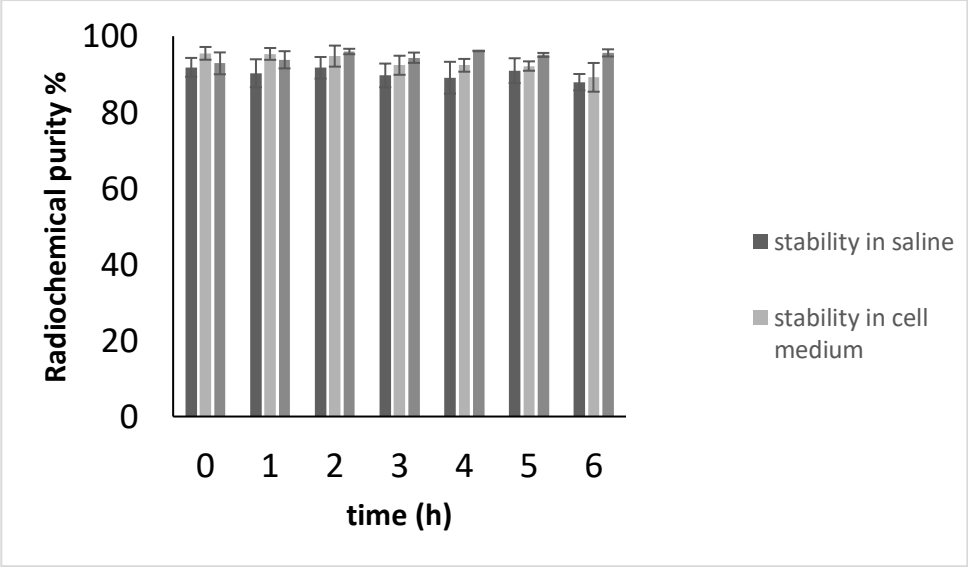


Fig. 6 *In vitro* stability of [^{99m}Tc]Tc-HMPAO-LPN, [^{99m}Tc]Tc-HMPAO-LPN in saline and cell medium

Cell Binding Studies with [^{99m}Tc]$NaTcO_4^-$, [^{99m}Tc]Tc-HMPAO and [^{99m}Tc]Tc-HMPAO-LPN

The cell binding experiments were performed according to the literature methods (9). MCF-7, PCS-440-010 and CRL-10742 cells were used. The binding percentage of [^{99m}Tc]$NaTcO_4^-$, [^{99m}Tc]Tc-HMPAO and [^{99m}Tc]Tc-HMPAO-LPN with different doses (3.7 and 7.4 MBq) are shown in Table 10. After the administration of [^{99m}Tc]Tc-HMPAO with 3.7 MBq, the cell binding percentage was found to be between 40.83 ± 4.41% and 69.85 ± 3.85% for all cells at 60 and 120-min. On the other hand, after the administration of [^{99m}Tc]Tc-HMPAO with 7.4 MBq, the cell binding percentages were found to be between 51.65 ± 0.22% and 75 ± 3.48% for all cells. While 38.29 ± 1.05% and 48.67 ± 1.37% of cell binding values were obtained for 3.7 MBq of [^{99m}Tc]$NaTcO_4^-$, 44.42 ± 3.26% and 69.69 ± 1.14% of cell binding percentage were obtained for 7.4 MBq of [^{99m}Tc]$NaTcO_4^-$. Furthermore, it was observed that the cell binding ratio of [^{99m}Tc]Tc-HMPAO-LPN changed in range of 43.01 ± 2.22% -74.05 ± 4.96% and 54.98 ± 5.78 - 77.60 ± 5.55 for 3.7 and 7.4 MBq doses, respectively.

Table 10 The binding ratio (%) of [^{99m}Tc]$NaTcO_4^-$, [^{99m}Tc]Tc-HMPAO and [^{99m}Tc]Tc-HMPAO-LPN at different doses

MCF-7 cells						
3.7 MBq				**7.4 MBq**		
Time (min)	[^{99m}Tc]$NaTcO_4^-$	[^{99m}Tc]Tc-HMPAO	[^{99m}Tc]Tc-HMPAO-LPN	[^{99m}Tc]$NaTcO_4^-$	[^{99m}Tc]Tc-HMPAO	[^{99m}Tc]Tc-HMPAO-LPN
60	45.02 ± 1.91	57.19 ± 8.74	61.81 ± 2.36	55.62 ± 1.31	60.89 ± 1.02	63.09 ± 4.49
120	48.67 ± 1.37	56.46 ± 7.83	62.58 ± 0.11	69.69 ± 1.14	61.23 ± 3.48	65.08 ± 5.27
CRL-10742 cells						
3.7 MBq				**7.4 MBq**		
Time (min)	[^{99m}Tc]$NaTcO_4^-$	[^{99m}Tc]Tc-HMPAO	[^{99m}Tc]Tc-HMPAO-LPN	[^{99m}Tc]$NaTcO_4^-$	[^{99m}Tc]Tc-HMPAO	[^{99m}Tc]Tc-HMPAO-LPN
60	48.52 ± 6.84	57.19 ± 8.74	69.13 ± 4.41	50.15 ± 8.28	69.74 ± 6.44	74.88 ± 2.24
120	56.28 ± 1.26	69.95 ± 3.85	74.05 ± 4.96	62.46 ± 1.12	73.58 ± 2.25	77.60 ± 5.55
PCS-440-010 cells						
3.7 MBq				**7.4 MBq**		
Time (min)	[^{99m}Tc]$NaTcO_4^-$	[^{99m}Tc]Tc-HMPAO	[^{99m}Tc]Tc-HMPAO-LPN	[^{99m}Tc]$NaTcO_4^-$	[^{99m}Tc]Tc-HMPAO	[^{99m}Tc]Tc-HMPAO-LPN
60	38.29 ± 1.05	40.83 ± 4.41	43.01 ± 2.22	41.26 ± 1.09	51.65 ± 0.22	54.98 ± 5.78
120	42.17 ± 9.84	53.99 ± 1.48	46.75 ± 9.81	44.42 ± 3.26	55.72 ± 2.56	56.62 ± 3.44

Evaluation of the results revealed that the highest binding ratio was observed with [^{99m}Tc]Tc-HMPAO -LPN on CRL-10742 cell line and the lowest was on PCS-440-010 cell line with [^{99m}Tc]$NaTcO_4$. Also, the highest binding ratio was obtained when the dose was increased from 3.7 and 7.4 MBq for [^{99m}Tc]$NaTcO_4^-$, [^{99m}Tc]Tc-HMPAO and [^{99m}Tc]Tc-HMPAO-LPN ($p<0.05$). Considering binding study results realized that there is statistically difference between binding values of [^{99m}Tc]$NaTcO_4^-$, [^{99m}Tc]Tc-HMPAO and [^{99m}Tc]Tc-HMPAO -LPN ($p < 0.05$) and our findings (Table 10) are in agreement with the results of a study reported that the [^{99m}Tc]Tc-HMPAO had high binding in the brain cell because of its lipophilic structure (10).

Conclusion

This work defines formulation, characterization and stability studies which resulted in the newly development of LPNs. All formulations were evaluated in terms of particle size, PDI, zeta potential, stability studies and the results prove that the availability of F-17 with below 100 nm of particle size, 0.5 of PDI and between -30 mV and 30 mV of zeta potential. F-17 was successfully prepared by emulsion and sonication techniques and radiolabeled with [^{99m}Tc]Tc–HMPAO. This radiolabeled complex showed high radiochemical purity and stable property in saline and cell medium. To demonstrate the *in vitro* cancer cell binding capacity of this compound, we realized cell binding studies with MCF-7, CRL-10742 and PCS-440-01 cells. [^{99m}Tc]Tc–HMPAO-LPN has higher cell binding capacity particularly in CRL-10742 when compared to [^{99m}Tc]Tc–HMPAO and [^{99m}Tc]$NaTcO_4^-$. In conclusion, the results revealed that F-17 exhibited good characterization, stability and non-toxic properties and [^{99m}Tc]Tc–HMPAO-LPN can be potential radiopharmaceutical complex for different cancer cell diagnosis.

Acknowledgments

The authors would like to thank to T.R. Prime Ministry State Planning Organization Foundation (Project Number: 09/DPT/001) and acknowledge the support of Ege University, Nuclear Medicine Department to obtain the [^{99m}Tc]Tc radionuclide and HMPAO kit. Also, the authors thank Prof. Petek Ballar KırmızıBayrak from Ege University, Faculty of Pharmacy, Department of Biochemistry to support cell culture studies.

References

1. Krishnaiah, Y.S.R. (2010), Pharmaceutical technologies for enhancing oral bioavailability of poorly soluble drugs, *J Bioequiv Availab*, 2, 28–36.
2. Acharya, S., Sahoo, S.K. (2011), PLGA nanoparticles containing various anticancer agents and tumour delivery by EPR effect, *Adv Drug Deliv Rev*, 63, 170–83.
3. Lim, S.B., Banerjee, A., Önyüksel, H. (2012), Improvement of drug safety by the use of lipid-based nanocarriers, *J Control Release*, 163, 34–45.
4. Suzuki, C., Kosugi, M., Magata, Y. (2018), Noninvasive quantitation of rat cerebral blood flow using ^{99m}Tc-HMPAO assessment of input function with dynamic chest planar imaging, *Eur J Nucl Med Mol I*, 8, 21-5.
5. Technetium (^{99m}Tc) exametazime injection, 2019. *European pharmacopoeia online 8.5. Council of Europe website*, 8 Eylül 2019 tarihinde http://online6.edqm.eu/ep805/ adresinden alındı.
6. Negi, L.M., Jaggi, M., Talegaonkar, S. (2014), Development of protocol for screening the formulation components and the assessment of common quality problems of nano-structured lipid carriers, *Int J Pharm*, 461(1–2), 403–10.
7. Bahari, L.A., Hamishehkar, H. (2016), The impact of variables on particle size of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers; a comparative literature review, *Adv Pharm Bull*, 6, 143-8.
8. Cruger, A. (2003), Cell viability testing with trypan blue exclusion method, *NIH Sci*, 2, 21-3.
9. Gundogdu, E., Ilem-Ozdemir, D., Asikoglu, M. (2014), *In vitro* incorporation studies of 99mTc-alendronate sodium at different bone cell lines, *J Radioanal Nucl Chem*, 299(3), 1255–60.
10. Apar Kaya, G., Bekis, R., Yılmaz, O., Ertay, T., Durak, H. (2005), Tc-99m HMPAO uptake in soft tissue infection, *Turkish J of Nucl Med*, 14, 130-2.

Presentation ID / Sunum No= 18

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Malign Safra Kesesi Polipleri İçin Risk Faktörleri

Op.Dr. Serhan Yılmaz, Op. Dr. Engin Okan Yıldırım
İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği

Giriş

Safra kesesi polipleri (SKP) yetişkin popülasyonun %5-7'sinde bulunur (1). Son yıllarda ultrasonografinin rutin sağlık kontrollerinde yaygın kullanımı ve görüntüleme teknolojisindeki ilerleme ile SKP'lerinin tespiti daha sık hale gelmiştir (2). SKP, ilk olarak 1970 yılında Christensen ve Ishak (3) tarafından benign polipler (kolesterol polipleri, enflamatuar polipler ve adenomiyomatöz hiperplazi) ve malign potansiyeli olan polipler (adenomlar) olarak sınıflandırılmıştır. Benign poliplerin çoğunluğunu kolesterol polipleri (% 60-70) oluştururken, safra kesesi adenomu (% 1-5) safra kesesinin en yaygın neoplastik polipidir. Polip boyutu ile kanser riski artar, ≥ 10 mm adenomatöz polipler yüzde 37 ila 55 oranında malignite riskine sahiptir.

Safra kesesi polipli hastalarda genel safra kesesi kanseri riski düşüktür (yıl başına 100.000 kişide 11.3). Malign safra kesesi poliplerinin çoğu adenokarsinomlardır. Safra kesesi adenokarsinomları, safra kesesi adenomlarından çok daha yaygındır. Safra kesesi kanseri ölümcül ve kötü bir prognoza sahiptir (4). Uygun bir tedavi oluşturmak için benign ve malign polipleri ayırt etmek önemlidir. Çalışmalar bu ayrımda polip boyutu ve ileri yaş gibi faktörlerin üzerinde yoğunlaşmaktadır. Mevcut çalışmaların çoğu 10 mm 'den büyük polip boyutunun malignite öngörücüsü olduğunu kabul etmekle (5) beraber bazı çalışmalarda 10 mm ' den küçük poliplerde de malignite potansiyeli olduğu bildirilmiştir (6).

Safra kesesi poliplerinde boyut ve hasta yaşının malign transformasyona olan etkisi değerlendirmek amaçlı kliniğimizde opere edilen hastaları inceledik.

Yöntem ve Gereç

2016-2020 yılları arasında kolesistektomi sonrası SKP olduğu doğrulanan hastaların verileri retrospektif incelendi. Preoperatif görüntüleme yöntemleri ile preoperatif komşu organ invazyonu ve metastaz gibi kesin malignite kanıtı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri kayıt altına alındı. Preoperatif ultrasonografi bulguları ve postoperatif patoloji sonuçları incelendi. Hastalar histopatolojik özelliklerine göre Benign (Grup 1) veya Malign (Grup 2) olarak kategorize edildi.

İstatistiksel Yöntem

Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma, kategorik değişkenler frekans veya yüzde olarak ifade edildi. Örnek verilerinin normal olarak dağıtılıp dağıtılmadığını belirlemek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Sürekli değişkenler iki grup için varyans eşit olduğunda t-testi kullanılarak, varyans eşit olmadığında Mann Whitney testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Tüm analizler, Windows için Sosyal Bilimler İstatistik Paketi 22.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) ile yapıldı ve $p < 0.05$ düzeyi olan sonuçlar anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Değişken	73
Yaş (Ortalama±SS*)	87±12,05
Cinsiyet	
Kadın (n/%)	(%64,4)
Erkek (n/%)	(%35,6)
Polip Boyutu (mm) (Ortalama±SS)	2±3,27
Polip sayısı	
1 (n/%)	(%26)
≥ 2 (n/%)	(%74)

Toplam 73 hasta dahil edildi. Yaş ortalaması 44,87±12,05 (21-72 yıl) idi. Hastaların 47 (% 64,4) 'si kadın, 26 (%35,6) 'sı erkek idi. Ortalama polip boyutu 6,52±3,27 iken; 19 hastada (%26) tek polip, 54 hastada (%74) ise iki veya daha fazla polip tespit edildi (Tablo 1).

Tablo 1. Demografik veriler

*SS: standart sapma

Hastaların % 94,5 (n=69) 'i benign (Grup 1) iken % 5,5 (n=4) 'i malign (Grup 2) idi. Malign grupda olan 3 hasta evre T1a iken, 1 hasta T1b idi. Grup 1 'in yaş ortalaması 44,14±11,79, Grup 2 'nin 57,5±10,66 olarak bulundu, Grup 2 'de anlamlı oranda yaş ileri idi (p=0,03). Polip boyutu malign grupta 17±6,68, benign grupta 5,91±1,59 olarak tespit edildi ve gruplar arası anlamlı oranda fark vardı (p<0,001). Cinsiyet açısından gruplar arası fark tespit edilmedi. (Tablo 2)

Tablo 2. Grupların karşılaştırılması

	up 1 (n=69)	up 2 (n=4)	
nsiyet (Kadın/Erkek)	25 (%63,8/%36,2)	(%75/%25)	**40***
ş (Ortalama±SS)	14±11,79	5±10,66	**3****
lip Boyutu (mm) (Ortalama±SS)	1±1,59	±6,68	**,001*****

İstatistiksel analiz için * Ki-Kare test ** Student T test ve *** Mann Whitney U test kullanıldı.

Tartışma

SKP yaygın safra kesesi lezyonlarıdır ve malignite ile ilişkisi nedeniyle göz ardı edilmemelidir. Literatürde SKP görülme sıklığı % 0,3 ile% 12,0 arasında bildirilmiştir (7). Çalışmamızda bu oran % 5,5 olarak tespit edilmiştir. Safra kesesi poliplerinin cinsiyet ile ilişkisi literatürde tartışmalıdır. Erkeklerde daha sık görüldüğüne ilişkin yayınlar (8), kadınlar da daha sık görüldüğüne dair yayınların (7) yanı sıra cinsiyetin hiçbir etkisi olmadığını savunan yayınlar da mevcuttur (9). Çalışmamızda SKP % 64,4 ile kadınlarda daha sık bulunmuştur, fakat malign safra kesesi polipleri açasından cinsiyetler arası anlamlı fark tespit edilmemiştir.

SKP malignite ile ilişkili önemli faktör poliplerin boyutudur. Kozuka ve ark (10), benign ve malign SKP ayrımı için kritik sınırın 12 mm olduğunu bildirmiş, başka bir çalışmada Kubota ve ark (11) safra kesesinin neoplastik poliplerinin% 22'sinin > 10 mm olduğunu bildirmişlerdir. Wennmacker SZ ve ark (12) yaklaşık ikiyüzyirmi bin kolesistektomiyi inceledikleri ve 2085 polip tespit ettikleri çalışmalarında 1 cm'nin neoplastik ve neoplastik olmayan polipleri ayırt etmek için ve dolayısıyla kolesistektomi için hasta seçimi için en uygun boyut eşiği olduğunu bilidirmişlerdir. Çalışmamızda malign grupda bulunan 4 hastanın ortalama polip boyutu 17±6,68 mm olarak bulunmuş ve bu grupdaki en küçük boyut 10 mm olarak tespit edilmiştir.

Sarkut P ve ark (13) safra kesesi poliplerinde cerrahi kararını etkileyen faktörleri inceledikleri 99 hastalık çalışmalarında, 99 hastanın 21'ine (% 21,2) malignite tanısı konulmuş ve tümünün 50 yaşın üzerinde

olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda malign grupda yaş ortalaması 57,5±10,66 bulunmuş, 4 hastanın 3 ‘ü 50 yaş üzeri iken bir hasta 44 yaşında tespit edilmiştir.

Sonuç

Çalışmamızda ileri yaş ve polip boyutu safra kesesi poliplerinde malignite için bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Bu hastalarda dikkatli preoperatif değerlendirme ile uygun tedavi seçenekleri belirlenmelidir.

Kaynaklar

1. Myers RP, Shaffer EA, Beck PL. Gallbladder polyps: epidemiology, natural history and management. Can J Gastroenterol 2002;16: 187–94.
2. Lin WR, Lin DY, Tai DI, Hsieh SY, Lin CY, Sheen IS, et al. Prevalence of and risk factors for gallbladder polyps detected by ultrasonography among healthy Chinese: analysis of 34 669 cases. J Gastroenterol Hepatol 2008;23: 965–9.
3. Christensen AH, Ishak KG. Benign tumors and pseudotumors of the gallbladder. Report of 180 cases. Arch Pathol 1970;90: 423–32.
4. Gourgiotis S, Kocher HM, Solaini L, Yarollahi A, Tsiambas E, Salemis NS. Gallbladder cancer. Am J Surg 2008;196:252–64.
5. Mainprize KS, Gould SW, Gilbert JM. Surgical management of polypoid lesions of the gallbladder. Br J Surg 2000;87: 414–7.
6. Kasle D, Rahnemai-Azar AA, Bibi S, Gaduputi V, Gilchrist BF, Farkas DT. Carcinoma in situ in a 7 mm gallbladder polyp: time to change current practice. World J Gastrointest Endosc. 2015;7: 912–5.
7. Lin WR, Lin DY, Tai DI, Hsieh SY, Lin CY, Sheen IS, Chiu CT. Prevalence of and risk factors for gallbladder polyps detected by ultrasonography among healthy Chinese: analysis of 34 669 cases. J Gastroenterol Hepatol 2008; 23: 965-969.
8. Chen CY, Lu CL, Chang FY, Lee SD. Risk factors for gallbladder polyps in the Chinese population. Am J Gastroenterol 1997; 92: 2066-2068 [PMID: 9362194].
9. Ito H, Hann LE, D’Angelica M, Allen P, Fong Y, Dematteo RP, Klimstra DS, Blumgart LH, Jarnagin WR. Polypoid lesions of the gallbladder: diagnosis and followup. J Am Coll Surg 2009; 208: 570-575.
10. Kozuka S, Tsubone N, Yasui A, Hachisuka K. Relation of adenoma to carcinoma in the gallbladder. Cancer 1982; 50: 2226-2234.
11. Kubota K, Bandai Y, Noie T, Ishizaki Y, Teruya M, Makuuchi M. How should polypoid lesions of the gallbladder be treated in the era of laparoscopic cholecystectomy? Surgery 1995; 117: 481-487.
12. Wennmacker SZ et al. Polyp size of 1 cm is insufficient to discriminate neoplastic and non-neoplastic gallbladder polyps. Surg Endosc 2019 May;33(5):1564-1571.
13. Sarkut P et al. Gallbladder polyps: factors affecting surgical decision. World J Gastroenterol 2013 Jul 28;19(28):4526-30.

Presentation ID / Sunum No= 19

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Meme Kanserli Hastalarda Preoperatif Yapilan 18-FDG Pozitron Emisyon Tomografisinin Ameliyat Tekniği Seçimi ve Postoperatif Tedavi Üzerine Etkileri

Sina Ferahman[1], Ertuğrul Gazioğlu[1]
[1] *İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı*

Özet

Giriş: Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser tipidir. Kansere bağlı ölümlerde ise akciğerden sonra ikinci sıradadır. 18-Fluor-fluorodeoxyglucose pozitron emisyon tomografisinin (PET/BT) tek seansta tüm vücudu malignite ve metastaz açısından değerlendiren bir tekniktir.

Amaç: Çalışmanın amacı, meme kanserli hastalarda ameliyat öncesi yapılacak olan pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) taramasının, ameliyatın tipini değiştirip değiştirmediğini görmek, neoadjuvan kemoterapi gereksinimini değerlendirmektir. Bununla beraber, hastaların demografik verilerine ve tümörün özelliklerine göre uzak organ metastazının dağılımını incelemektir.

Materyal Metot: Çalışmamız retrospektif bir araştırma olup, 2010-2015 yılları arasında meme kanseri tanısı ile ameliyat olmuş ve ameliyat öncesi çekilmiş PET/BT'si olan 101 hasta ile yapılmıştır.

Bulgular: Hastaların 29'nun (%29) 50-60 yaş aralığında olduğu, tümörün 33 hastada (%33) en sık üst dış kadrana yerleştiği görüldü. Tümör boyutları 1-2 cm arasında olan 37 (%37) hasta olduğu görüldü. Hastaların %91'inin evre I ve II (erken evre meme kanseri) olduğu saptandı. Tümör tipinin %67 oranında invaziv duktal karsinom olduğu görüldü. Yapılan istatistiksel analizlerde bakılan parametreler ile uzak organ metastaz varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Sonuç: PET/BT, meme kanseri tanısı almış olgularda özellikle uzak organ metastaz taraması yapmak için elimizdeki en hızlı ve güvenilir görüntüleme tekniklerinden biridir. Fakat yüksek radyasyon dozu, maliyeti ve yüksek yalancı pozitifliği oranı nedeniyle dikkatli seçilmesi gereken bir yöntemdir. Özellikle erken evre meme kanserli hastalarda iyi bir anamnez ve tüm vücudun dikkatli fizik muayenesi sonrasında deneyimli radyolog ve patolog ile yapılacak ameliyat öncesi değerlendirmede doğrudan ameliyat kararı verilebilir. Bununla beraber, ek şikayeti olan (kemik eklem ağrısı, solunum zorluğu, hemoptizi, karın ağrısı gibi...) olgularda ameliyat öncesi görüntüleme tekniklerine PET/BT'de eklenebilir.

Anahtar kelimeler: meme kanseri, PET/BT, uzak organ metastazı, ameliyat

Giriş

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser tipidir. Kansere bağlı ölümlerde ise akciğerden sonra ikinci sıradadır. Ancak 40-60 yaş arasındaki maligniteye bağlı kadın ölümlerinin en sık nedenidir. Yapılan çalışmalarda her 8 kadından birinin hayatı boyunca memede invaziv karsinom ile karşılaşabileceği görülmüştür[1,2]. Geçmişten günümüze meme kanserinin görülme sıklığı artarken, kansere bağlı ölümlerin giderek azaldığı dikkat çekmektedir[3,4]. Yeni tanı alan meme kanseri olgularının her yıl bir önceki yıla göre ortalama %3,6 daha fazla olduğu görülmüştür[5]. Kanser sıklığı, 45-49 yaş grubunda %16,7'lik bir değerle maksimum düzeye ulaşmaktadır. İnvaziv meme kanserlerinin %79'u duktal, %7'si lobüler kanserdir. Patolojik evreler; %5 evre 0, %27 evre I, %44 evre II, %21 evre III ve %3 evre IV meme kanseridir. Meme

kanseri hastalarının tümörlerinin ortalama çapı 2,5 cm'dir. Ülkemizde toplum tabanlı tarama programlarının ve farkındalığın zayıf olması, evre 0 ve I meme kanseri oranlarının düşük olmasına neden olmaktadır[6].

18-Fluor-fluorodeoxyglucose pozitron emisyon tomografisinin (PET/BT) tek seansta tüm vücudu malignite ve metastaz açısından değerlendiren bir tekniktir. Meme kanserinin hem primer lezyonunu hemde metastazlarını aynı seansta gösterebilir. Kemik, lenf nodu ve solid organların hepsi doku ayırt etmeden taranır. Özellikle lokal ileri evre meme kanserli olguların değerlendirilmesinde, takibinde ve tedavi sonuçlarının karşılaştırılmasında PET/BT'nin kullanımı tüm kılavuzlarca önerilmektedir[7].

Çalışmanın amacı, meme kanserli hastalarda ameliyat öncesi yapılacak olan pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi taramasının, ameliyat türünün seçimine etkilerini görmek, hastanın tedavisine neoadjuvan tedavi ile başlanmasını değerlendirmektir. Bununla beraber, uzak organ metastazı olan hastaları demografik verilere ve tümör özelliklerine göre incelemektir.

Materyal Metot

Çalışmamız retrospektif bir araştırma olup 2010 – 2015 yıllarını kapsamaktadır. Hastanemizin Genel Cerrahi Bilim Dalı meme polikliniğine başvuran ve meme kanseri tanısı alan hastaların dosyaları incelendi. Tüm hastaların radyoloji, patoloji ve nükleer tıp tetkikleri hasta dosyalarından ve bilgisayar sisteminden bulundu. Hastaların protokol numaraları, isim soyadları, cinsiyetleri, yaşları, ameliyat tarihleri, çekilen USG ve MMG sonuçları, fizik muayeneleri, ameliyat öncesi biyopsileri, PET/BT tarih ve sonuçları, ameliyat sonrası patoloji sonuçları incelenerek tabloya işlendi. Operasyon öncesi çekilen PET/BT'leri olan hastalar çalışmamıza dahil edildi. Bu kriterlere uyan 104 hasta bulundu. 3 hastada meme kanseri nüksü olduğu sebebi ile çalışmadan çıkarıldı.

Radyolojik olarak çekilen USG ve MMG beraber değerlendirildi. Kitle boyutları, kadranları, mültifokalite, mültisentrisite, aksilla tutulumu, BIRADS kategorisi tabloya eklendi. Aksiller incelemede MMG veya USG'den herhangi birinde metastaz şüphesi olması, radyolojik olarak aksiller metastaz olarak kabul edildi.

Hastalar PET/BT'de uzak metastaz şüpheli olanlar ve olmayanlar olarak iki ayrı gruba ayrıldı. Grup 1'i ameliyat öncesi yapılan PET/BT sonrasında meme kanseri evresinde bir yükselme olmayan hastalar oluştururken, grup 2'yi ameliyat öncesi yapılan FDG/PET sonrası evreleri yükselen hastaları içermektedir.

İki grup demografik veriler, tümör boyutları, TNM evresi, kanserli memenin yönü, tümörün hormon reseptörlere göre olan alttipi, histopatalojisi ve aksillada lenf nodu tutulumu durumları karşılaştırıldı. Bu sonuçlar ışığında cerrahi kararın değişme durumu incelendi.

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, Mann-Whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test ve fischer testi kullanıldı. P değeri <0.05 anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanıldı.

Etik

İnsan katılımcıları içeren bu çalışmada gerçekleştirilen tüm prosedürler, 1964 Helsinki bildirgesine ve daha sonra yapılan değişikliklere veya karşılaştırılabilir etik standartlara uygundur. Çalışmanın tüm bireysel katılımcılarından bilgilendirilmiş onam alındı. Yazarlar ayrıca rakip mali çıkarlarının olmadığını ve herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Yerel etik kuruldan etik onay var (Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik kurul 2016-396164).

Sonuçlar

Çalışmamızda 2010 – 2015 yılları arasında toplam 101 hastayı incelenmiştir. Hastaların yaşlarının en küçüğünün 24, en büyüğünün 85 ve yaş ortalamalarının 54,9 (±13,6) olduğu görüldü. Hastalar yaşlarına göre gruplandırıldıklarındaki dağılımları tablo-1'de gösterilmektedir.

Meme kadranlarına, tümör büyüklüklükleri, tümörlerin histopatolojik tipleri, hormon reseptör tipleri, aksillar metastaz durumları tablo 1'de görülmektedir.

	Metastasis (-)	**Metastasis (+)**	
	(n= 83)	(n= 18)	*p value*
Yaş	54,9 ± 13,6	55,2 ± 13	0,949
20-30	4 (%4,82)	0 (%0)	1
30-40	11 (%13,25)	3 (%16,67)	0,456
40-50	21 (%25,3)	4 (%22,22)	0,587
50-60	24 (%28,92)	5 (%27,78)	0,766
60-70	15 (%18,07)	5 (%27,78)	0,799
>70	8 (%9,64)	1 (%5,56)	0,635
Cinsiyet			
Kadın	81 (%97,59)	18 (%100)	1
Erkek	2 (%2,41)	0 (%0)	
Tümör Boyutu (cm)	23,2 ± 12,8	24,7 ± 15,1	0,769
cTNM	23,2 ± 12,8	24,7 ± 15,1	
I	30 (%36,14)	6 (%33,33)	0,413
II	47 (%56,63)	9 (%50)	
III	5 (%6,02)	0 (%0)	
IV	1 (%1,2)	3 (%16,67)	
Meme tarafı			
Sağ	41 (%49,4)	11 (%61,11)	0,376
Sol	42 (%50,6)	6 (%33,33)	
Hormon Reseptörleri			
Luminal A	51 (%61,45)	10 (%55,56)	0,729
Luminal B	11 (%13,25)	2 (%11,11)	0,701
Üçlü Negatif	13 (%15,66)	3 (%16,67)	0,997
Her-2 Baskın	8 (%9,64)	3 (%16,67)	0,301
Histopataloji			
İnvaziv Duktal	59 (%71,08)	9 (%50)	0,201
İnvaziv Lobüler	6 (%7,23)	2 (%11,11)	
Mixt (Duktal + Lobüler)	11 (%13,25)	4 (%22,22)	
Diğer	7 (%8,43)	3 (%16,67)	
Aksiller Lenf Nodu Metastazı			
Evet	44 (%53,01)	10 (%55,56)	0,51
Hayır	39 (%46,99)	8 (%44,44)	

Tablo 1: Hastaların demografik verileri, meme kanseri tümörünün boyutu, kanserli meme tarafı, hormone reseptörleri, Histopatolojik tipleri, aksiller metastaz durumları

Hastaları klinik olarak gruplandırmak için TNM (The 7th edition of the TNM classification) evrelemesi kullanıldı. Çalışmamızda evre 1'de 36 (%36), evre 2'de 56 (%56), evre 3'de 5 (%5), evre 4'de 4 (%4) hasta olduğu görüldü.

Hastalar cTNM'e göre gruplandırıldıktan sonra PET/BT'de uzak organ metastazı araştırıldı. Evre 1'de 6, evre 2'de 9, evre 4'de 3 hastada uzak organ metastazı olduğu görüldü.

Hastalar reseptörlerine alt gruplara ayrıldıktan sonra uzak organ metastazı PET/BT'de araştırıldı. Luminal A olan 10 hastada, luminal B olan 2 hastada, triple negatif olan 3 hastada ve HER2 baskın 3 hastada uzak organ metastazı şüphesi görüldü.

Uzak organ metastazı şüphesi PET/BT'de tarandığında aksiller metastaz olmayan hastalarda 8, aksiller lenf nodu tutulumu olan 10 hastada uzak organ metastaz şüphesi görüldü.

Hastaların uzak organ metastazı yerleri incelendiğinde 3 hastada akciğerde, 3 hastada ciltte, 7 hastada kemikte, 3 hastada bölgesel olmayan lenf nodlarında, 1 hastada intramamiller lenf nodunda ve 1 hastada kasta FDG tutulumu görüldü.

Metastaz olan ve olmayan grupta hastaların yaşları, cinsiyet dağılımı anlamlı, tümör çapları, aksiller lenf nodu metastazı, cTNM, meme tümörünün lokasyonu istatistiksel açıdan (p value > 0.05) farklılık göstermemiştir.

Metastaz olan ve olmayan grupta meme tutulum oranı ve aksilla metastaz durumu karşılaştırıldığında anlamlı (p değeri> 0.05) farklılık göstermemiştir.

Hastalar yaşlarına göre 6 gruba ayrılarak her grup diğer gruplar ile Ki-Kare testi kullanılarak uzak organ metastazı için karşılaştırıldı. Gruplar arası anlamlı (p değeri> 0.05) farklılık görülmemiştir.

Metastaz olan ve olmayan hastaların hormon reseptör tiplerine göre karşılaştırıldığında anlamlı farklılık görülmemiştir (p değeri >0,05).

Tartışma

Meme kanseri genel olarak lokal bir hastalık olarak başlar, fakat sonrasında lenf nodlarına ve uzak organlara yayılabilir. Yapılan otopsiler ile değerlendirildiğinde uzak organ metastazların en sık sırası ile kemik, akciğer ve karaciğer dokusuna olduğu görülmektedir[8]. Meme kanserinin heterojen bir hastalık olduğu yaygın bir kanıdır. Yaklaşık olarak %10-15 hastanın tümörü 3 yıl içinde uzak organ metastazı yaparken, bazı hastalarda 10 yıl sonrasında uzak organ metastazı görülmeyebilir[9].

Hui-Lin Yang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmasında 145 çalışma taranmıştır. FDG PET/BT'nin sensitivitesi %89,7, spesivitesi %96,8'tür. Kemik sintigrafisinin sensitivitesi %86, spesivitesi %81,4 'tür[10]. Sonuç olarak PET/BT ve MR kemik metastazlarında sensitivite ve spesivite olarak kemik sintigrafisine göre daha üstün tekniklerdir. Kemik sintigrafisi ile PET/BT'nin beraber kullanılmasında en doğru sonuçlara ulaşılabilir[10-12].

Memedeki primer tümörün boyutu ile metastaz arasındaki ilişkiyi incelediğimizde, Koscielny ve arkadaşlarının 1954 ile 1972 arasında 2648 hasta ile yaptıkları çalışma dikkati çekmektedir. Sonuç olarak primer tümör boyutu ile uzak organ metastazı arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve iki prognostik göstergenin bu korelasyon üzerindeki etkisi görülmüştür. Bunlar histolojik grade ve lenf nodu sayısıdır. Eşik hacminin, ilgili lenf nodlarının sayısı ve histolojik derecelendirmeyle güçlü şekilde korele olduğu bulunmuştur[13].

Tümör boyutu 2 cm altında olan olgularda metastaz riski düşük iken, 2-5 cm olan hastalarda yüksek risk, 5 cm üzerinde olan hastalarda ise çok yüksek metastaz riski mevcuttur[13-16]. Hastalar tümör boyutuna göre tümör 1 cm'den küçük, 1-2 cm arasında, 2-3 cm arasında ve 3 cm'den büyük g olarak 4 gruba ayrılmıştır. Bu gruplar birbiri ile kıyaslanmış ve anlamlı bir fark görülmemiştir.

Çalışmamızda hastalar tümör boyutlarına göre gruplandırıldığında, tümör boyutu 1 cm'in altında olan 5 (%5), 1-2 cm arasında olan 37 (%36), 2-3 cm arasında olan 33 (%33) ve 3 cm üzerinde olan 26 (%26) hasta bulunmaktadır. Literatür ile kıyaslandığında, Christine L. Carter ve ark.'nın yaptığı 24740 hastanın

katıldığı çalışmada tümör boyutlarının dağılımı açısından çalışmamız ile oranların uyumlu olduğu görüldü[15]. Tümör boyutuna göre uzak organ metastazı incelendiğinde araştırmamızda anlamlı bir fark görülmemiştir.

Yaş ile uzak organ metastazı arasındaki ilişki incelendiğinde literatürde 2013 yılında 3553 hasta ile yapılan a. Purushotham ve arkadaşlarının yaptığı çalışma dikkati çekmektedir. Araştırma sonucunda yaşın artması ile kemik ve iç organa metastaz riskinde çarpıcı bir azalma olduğu görülmüştür. Yaşın uzak organ metastazı ile ters orantılı olmasının altında biyolojik mekanizmaların bulunduğu düşünülmektedir[17]. Özellikle 35 yaş altındaki hastalarda uzak organ metastazı/nüks riskinin anlamlı olarak arttığı yapılan çalışmalarda görülmüştür[18].

Çalışmadaki hastalar 30-40 yaş arası, 40-50 yaş arası, 50-60 yaş arası, 60-70 yaş arası ve 70 yaş üzeri olmak üzere 5 gruba ayrıldı. Bu gruplar kendi aralarında istatistiksel olarak incelendi. Aralarında anlamlı bir fark görülmedi. Bununla beraber tüm hastalar yaşlarına bakılarak yaş ile uzak organ metastazı arasında bir ilişki olup olmadığı araştırıldı. Yaş ile PET/BT'de görülen uzak organ metastazı arasında anlamlı bir ilişki görülmedi.

Tümörün histopatolojik alt tipi özellikle hastalığın mortalitesinde önemli bir faktördür. İnvaziv duktal karsinomda, 10 yıllık sağkalım beklentisi %35-50'lerde iken, tübüler karsinomda bu oran %90-100'lere kadar çıkmaktadır.

Çalışmamızda tüm hastalar gruplandığında invaziv duktal karsinomu olan hastaların %67, invaziv lobüler karsinomu olan hastaların %8, mikst tip karsinomu olan hastaların %15, tübüler karsinomu olan hastaların %2, müsinöz karsinomu olan hastaların %6 olduğu görülmektedir. Bu oranların literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.

2001 yılında Adri C. Voogd ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada evre 1 ve 2 olan 1772 hasta incelenmiştir. Bu hastalara cerrahi uygulanıp takibe alınmış ve 10 yıl içinde 159 (%8) hastada nüks/metastaz görülmüştür. Bu çalışmada geniş intraduktal komponente sahip meme kanserli hastaların nüks/metastaz riskinin anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür[18].

Çalışmamızda tüm hastalar hormon reseptör tiplerine göre 4 gruba ayrıldı. Bu gruplar karşılaştırıldıklarında uzak organ metastazı açısından birbirlerinden anlamlı fark görülmedi.

Aksiller lenf nodu metastazı, meme kanserinin en önemli prognostik göstergelerinden biridir. Aksiller metastaz olmayan hastalarda, aksiller metastaz olan hastalara göre sağkalım oranı daha yüksek olduğu bilinmektedir[19,20].

Literatür incelendiğinde özellikle İhemelandu ve arkadaşlarının, Borger ve arkadaşlarının, Sachdev ve arkadaşlarının, Miyashita ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda aksilla tutulumunun uzak organ metastaz ile ilişkili olduğu görülmüştür[21-24].

Çalışmamızdaki 49 hastada (%49) aksillada metastaz olduğu görülmektedir. Bu hastaların 10'unda uzak organ metastazı saptandı. Diğer 52 (%51) hastada aksilla metastazı yok iken bu grupta uzak organ metastazı sayısı 8'dir. İstatistiksel olarak aksillada metastaz olması ile uzak organ metastazı arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmamızda literatürün aksine aksilla tutulumu ile uzak organ metastazı arasında istatistiksek olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Bunun en önemli nedenlerinden biri, literatürdeki olgu serilerinin cTNM evrelerinin daha ileri düzeyde olup, bizim çalışmamızdakilerin çoğunlukla evre 1-2 olmasıdır.

Tümörün meme içindeki lokalizasyonu aksiller tutulum riskini belirleyen bir diğer faktör olarak göze çarpmaktadır. "J 978 ACS" çalışmasında dış kadran tümörlü hastaların % 43'ünde, iç kadran tümörlerinin ise %35'inde aksiller nod tutulumu saptanmıştır[25]. Fisher ve arkadaşları aynı oranları %52 ve %39 olarak bildirmişlerdir[26]. Bu durum iç taraftaki tümörlerin bir kısmının mamaria interna lenf nodlarına metastaz yaptığı şeklinde yorumlanabilir. Bununla beraber aksiller lenf nodu metastazının sağkalımda önemli bir prognostik faktör olduğu bilinmektedir. Bu nedenle tümörün yerleşim yeri sağkalımda dolaylı olarak önemli bir faktör haline gelmektedir.

Meme tümörünün yerleşim yeri her ne kadar aksiller tutulumu etkilese de, uzak organ metastazı ile ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Bunun yanında özellikle retroareolar bölge tümörlü hastarın (11 hasta (%11)) hiçbirinde uzak organ metastazı olmaması araştırılması gereken bir konudur.

Millar ve arkadaşlarının 498 meme kanserli hasta ile yaptıkları çalışmada hastalar reseptör tiplerine göre gruplara ayrılmış ve karşılaştırılmıştır. Sonucunda 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım oranlarının moleküler alt tipine göre değiştiği anlaşılmıştır. Böylece ipsilateral meme kanseri rekürrensinin, tümörsüz sağkalımın ve meme kanserinden ölüme kadar geçen sürenin tahmini için ek bilgi sağlar, ancak öngörü gücü geleneksel patolojik endekslerden daha düşüktür[27]. Benzer bir sonuç Nguyen ve arkadaşlarının 793 hasta ile yaptıkları çalışmada çıkmış, luminal A grupta lokal rekürrens oranı kısmi olarak düşük olmasına rağmen takibin gerekli olduğu düşünülmüştür[28]. Literatürdeki geniş serilerden biri de Abd El-Rehim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada 1944 hasta çalışmaya alınmış ve hastalar reseptör tiplerine göre alt gruplara ayrılmıştır. Çalışmanın sonucunda, meme kanseri alt tipinin, sağkalım ve uzak organ metastazı gelişmesi için prognostik bir faktör olduğu anlaşılmıştır[29]. Bu çalışmalar ışığında en temel sonuç meme kanseri alt grupları hastalarla tedavi sonrası sonuçları görüşmek ve planlamak için yararlı olabilir[27-29].

Literatüre bakıldığında görülme sıklığı en sık luminal A (%30), Luminal B (%20), HER-2 baskın (%15-20) ve bazal benzeri (%10-25) şeklindedir.

Çalışmamızda luminal A olan 57 hasta (%57), luminal B olan 11 hasta (%11), HER-2 baskın 8 hasta (%8), bazal benzeri 14 (%14) hasta olduğu görülmektedir. Görülme sıklığı olarak literatür ile uyumlu görülmekle birlikte çalışmamızda luminal A'nın görülme sıklığının, literatürden fazla olması ile dikkat çekmektedir. Bununla beraber, 11 (%11) hastayı reseptör tiplerine göre ayırdığımız gruplandırmaya sokamadık ve ayrı bir grup olarak değerlendirdik (sadece ER pozitif ve ER+HER-2 pozitif olan hastalar). Bu gruplar ile uzak organ metastazı görülme sıklığı kendi aralarında değerlendirildi. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. PET/BT'de uzak organ metastazı görülmesi ile tümür alt grupları arasında bir bağ kurulmadı.

Sonuç

Farklı hastalardaki meme kanserlerinin birbirlerinden farklı özellikler gösterdikleri bilinmektedir. Meme kanserli hastaların heterojen dağılımı ameliyat öncesi karar vermede ve ameliyat sonrası yapılacak tedavide seçimi zorlaştırmaktadır. İlerleyen teknoloji ile tanı, tedavi ve takipte her geçen gün daha fazla kullandığımız PET/BT'nin ameliyat öncesi erken evre meme kanserli hastalarda kullanımını çalışmamızda inceledik. PET/BT çekiminin yüksek maliyeti de göz önüne alındığında çekim yapılacak her hastanın doğru seçimi daha da önem kazanmaktadır.

Tümör tipleri aynı olsa bile hastalığın heterojen yapısı nedeni ile özellikle erken evre meme kanserli olgularda uzak organ metastazı ihtimali yüksek hastaların ayrımını yapmak önemlidir. Bu sayede hangi hastaların daha detaylı inceleneceği seçilebilir, gereksiz yapılacak tetkiklerden kaçınılabilir. Böylece hem maddi kayıp önlenirken hem de hastaların bekleme süreleri kısalabilir.

Özellikle erken evre meme kanserli hastalarda (Evre 1 ve 2) iyi bir anamnez ve tüm vücudun fizik muayenesi sonrasında deneyimli radyolog ve patolog ile yapılan ameliyat öncesi değerlendirme ile PET/BT'ye gerek duyulmadan ameliyat kararı verilebilir.

Bununla beraber kemik eklem ağrısı, solunum zorluğu, kanlı balgam, karın ağrısı gibi ek şikâyeti olan hastalarda ilave görüntüleme teknikleri ve PET/BT ile hasta değerlendirilebilir.

PET/BT yeni tanı almış meme kanserli olgularda özellikle uzak organ metastazı taraması yapmak için elimizdeki en hızlı ve güvenilir görüntüleme tekniklerinden biridir. Ancak, yüksek radyasyon dozu, maliyeti ve yalancı pozitifliği nedeniyle dikkatli seçilmesi gereken bir yöntemdir.

Referanslar

1. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2001;51(1):15-36.
2. DeSantis C, Ma J, Bryan L, Jemal A. Breast cancer statistics, 2013. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2014;64(1):52-62.
3. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2011;61(2):69-90.
4. Peto R, Boreham J, Clarke M, Davies C, Beral V. UK and USA breast cancer deaths down 25% in year 2000 at ages 20-69 years. *Lancet.* 2000;355(9217):1822.
5. Leung G, Thach T, Lam T, et al. Trends in breast cancer incidence in Hong Kong between 1973 and 1999: an age-period-cohort analysis. *British journal of cancer.* 2002;87(9):982.
6. Özmen V. Türkiye'de Meme Kanseri: Klinik ve Histopatolojik Özellikler (13.240 Olgunun Analizi). *Meme Sagligi Dergisi/Journal of Breast Health.* 2014;10(2).
7. Göktaş İ, Cayvarlı H. The role of 18F-FDG PET/CT in evaluating elevated levels of tumor markers in breast cancer. *Molecular imaging and radionuclide therapy.* 2018;27(1):3.
8. Weigelt B, Peterse JL, Van't Veer LJ. Breast cancer metastasis: markers and models. *Nature reviews cancer.* 2005;5(8):591-602.
9. Haffty BG, Yang Q, Reiss M, et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2006;24(36):5652-5657.
10. Yang H-L, Liu T, Wang X-M, Xu Y, Deng S-M. Diagnosis of bone metastases: a meta-analysis comparing 18FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy. *European radiology.* 2011;21(12):2604-2617.
11. Kao C-H, Hsieh J-F, Tsai S-C, Ho Y, Yen R. Comparison and discrepancy of 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and Tc-99m MDP bone scan to detect bone metastases. *Anticancer research.* 1999;20(3B):2189-2192.
12. Dostbil Z, Kaya B, Sarı O, Varoğlu E, İsmailoğlu M. Meme kanserli bir hastada 18-Floro-de-oksi-Glukoz pozitron emisyon tomografisinde multiple kemik metastazları: Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi. *Journal of Clinical and Experimental Investigations.* 2012;3(3).
13. Koscielny S, Tubiana M, Le M, et al. Breast cancer: relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination. *British journal of cancer.* 1984;49(6):709.
14. Page DL. Prognosis and Breast Cancer: Recognition of Lethal and Favorable Prognostic Types. *The American journal of surgical pathology.* 1991;15(4):334-349.
15. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer.* 1989;63(1):181-187.
16. Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellman S. Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years. *Journal of Clinical Oncology.* 1989;7(9):1239-1251.
17. Purushotham A, Shamil E, Cariati M, et al. Age at diagnosis and distant metastasis in breast cancer–A surprising inverse relationship. *European Journal of Cancer.* 2014;50(10):1697-1705.
18. Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, et al. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *Journal of Clinical Oncology.* 2001;19(6):1688-1697.
19. Fisher B, Slack N, Katrych D, Wolmark N. Ten year follow-up results of patients with carcinoma of the breast in a co-operative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy. *Surgery, gynecology & obstetrics.* 1975;140(4):528-534.

20. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer.* 1983;52(9):1551-1557.

21. Ihemelandu CU, Naab TJ, Mezghebe HM, et al. Basal cell–like (triple-negative) breast cancer, a predictor of distant metastasis in African American women. *The American Journal of Surgery.* 2008;195(2):153-158.

22. Sachdev JC, Ahmed S, Mirza MM, Farooq A, Kronish L, Jahanzeb M. Does race affect outcomes in triple negative breast cancer? *Breast cancer: basic and clinical research.* 2010;4:23.

23. Borger JH. The impact of surgical and pathological findings on radiotherapy of early breast cancer. *Radiotherapy and Oncology.* 1991;22(4):230-236.

24. Miyashita M, Ishida T, Ishida K, et al. Histopathological subclassification of triple negative breast cancer using prognostic scoring system: five variables as candidates. *Virchows Archiv.* 2011;458(1):65-72.

25. Nemoto T, Natarajan N, Bedwani R, Vana J, Murphy G. Breast cancer in the medial half. Results of 1978 National Survey of the American College of Surgeons. *Cancer.* 1983;51(8):1333-1338.

26. Fisher B, Slack N, Ausman R, Bross I. Location of breast carcinoma and prognosis. *Surgery, gynecology & obstetrics.* 1969;129(4):705-716.

27. Millar EK, Graham PH, O'Toole SA, et al. Prediction of local recurrence, distant metastases, and death after breast-conserving therapy in early-stage invasive breast cancer using a five-biomarker panel. *Journal of clinical oncology.* 2009;27(28):4701-4708.

28. Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS, et al. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. *Journal of Clinical Oncology.* 2008;26(14):2373-2378.

29. Sanpaolo P, Barbieri V, Genovesi D. Prognostic value of breast cancer subtypes on breast cancer specific survival, distant metastases and local relapse rates in conservatively managed early stage breast cancer: a retrospective clinical study. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO).* 2011;37(10):876-882.

Presentation ID / Sunum No= 38

Oral Presentation / Sözlü Sunum

The Effectiveness and Safeness of Locking Pediatric Hip Plates In The Proximal Femoral Osteotomies of Cerebral Palsied Children

Halis Atıl Atilla[1] ,Cemil Yıldız[2]
1 SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği
2 SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği
***Corresponding Author:** Halis Atıl Atilla*
dratilatilla@hotmail.com
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği D blok Kat 5 No 509 Ziraat, Şht. Ömer Halisdemir Blv, 06110 Dışkapı - Altındağ/Altındağ/Ankara

Özet

Amaç:

Serebral palsili çocukların proksimal femoral osteotomi tespitlerinde sık kullanılan implantlardaki sorunlar nedeniyle son dekatta pediyatrik kilitli plaklar ortaya çıkmıştır. Nispeten yeni olan bu implantların etkinlik ve güvenliliğini bir grup serebral palsili hastanın ameliyatlarında retrospektif olarak araştırmayı amaçladık.

Materyal Metod:

Spastik kalça nedeni ile kıdemli yazarın kliniğinde 2008-2010 yılları arasında proksimal femoral osteotomileri kilitli plaklar ile yapılan 12 ardışık hastanın 17 kalçasına ait bilgilerden, radyolojik ölçümler, serebral palsinin özellikleri, osteotomy tipi, fiksasyon tipi ve komplikasyonlar birinci yazarın uzmanlık tezinden toplandı. Sonuçlar, sorunlar ve çözümlerin tarihsel gelişimi ışığında tartışıldı.

Sonuçlar:

Bu bölge için özel olarak üretilen kilitli pediatrik kalça plakları (LPHP, TST®, Türkiye) 15 kalçada (% 88.2) kullanılmıştır. Proksimal humerus bölgesi için tasarlanan kilitli plaklar Philos Plate (Depuysynthes® Switzerland) 2 hastanın (% 11,7) ameliyatında kullanıldı. Asetabular prosedür uygulanan 2 hasta (% 16.6) dışında hiçbir hastada alçı veya başka bir harici fiksasyon kullanılmadı. Kaynama ortalama 6.8 (5-12) haftada gözlendi. Hiçbir hastada Avasküler nekroz, Heterotopik Ossifikasyon, enfeksiyon ve postoperatif fiksasyon ve implant yetersizliği yoktu. Hastanın sağ kalçasında (% 5.8), ameliyattan sonraki 8. haftada periprostetik bir kırık görüldü ve altı hafta boyunca süren spica alçı ile tedavi edildi. 17 kalçanın altısında (% 35.2) belirgin implantlar vardı.

Çıkarım:

Serebral palsili çocukların proksimal femoral osteotomilerinde, bu bölge için özel olarak üretilen kilitli plaklar, basamaklı yapısı ve kilitli plak özellikleri ile kolay ve güvenli bir şekilde daha nazik implantasyona izin vermektedir. Distal fragmanın medializasyonunu kolaylaştırır. Ayrıca düşük profilli yapısı ve ek tespit gerektirmeyen açısal stabilitesiyle güvenli tespit sağlar.

Anahtar Sözcükler: Serebral palsi, kalça, osteotomi, fiksasyon, kilitli plak

Abstract:

Aim:

There are problems in the fixation of proximal femoral osteotomies of cerebral palsied children with the frequently used implants. There emerged new pediatric locking compression plates in the last decade. We aimed to assess the effectiveness and safeness of these relatively new implants in a group of cerebral palsied children retrospectively.

Materials and Methods:

Data regarding radiologic measurements, features of cerebral palsy and osteotomy type, fixation and complications in 17 hips of 12 consecutive patients whose proximal femoral osteotomies fixed with locking plates due to spastic hip between 2008 and 2010, in the Senior author's (CY) institution were collected from the MD thesis of the first author. Results discussed in the light of historical development of the problems and the solutions.

Results:

66.7% of the 12 patients were boys. The average age of the patients was 10 (6-17) .No plaster or other external fixation was used in any patient other than 2 patients (16.6%) who underwent the acetabular procedure. Union was observed in an average of 6.8 (5-12) weeks. None of the patients had Avascular necrosis (AVN), Heterotopic Ossification (HO), infection, and postoperative fixation and implant deficiencies. In the right hip of a patient (5.8%), a periprosthetic fracture was seen in the 8th week after surgery whom union was achieved with spica cast for six weeks. Six of the 17 hips (35.2%) had prominent implants.

Conclusion:

In the proximal femoral osteotomies of children with Cerebral palsy (CP), locked plates produced specifically for this region allows more gentle implantation with ease and safety with its step off structure and locked plate features, it facilitates medialization of the distal fragment. And it can be also preferred due to its low profile structure and secure fixation with angular stability that does not require additional fixation materials.

Key words: Cerebral palsy, hip, osteotomy,fixation, locking plates

Introduction:

In patients with CP, if left untreated, hip deformities are serious causes of disability that progresses to subluxation and eventually dislocation accompanied by pain and degeneration. While the frequency of hip deformity increases, bone tissue quality, and nutritional levels of patients decreases with the severity of neurological involvement. Proximal femoral osteotomies are well-defined and frequently used procedures in the orthopedic treatment of this spastic hips[1]. Implants used in the fixation of these osteotomies are the same as the implants used in developmental hip dysplasia and are reported to be effective[2]. However, some authors need additional fixation or use of additional implants, especially in patients with neurological involvement, due to poor bone quality and fixation failures encountered with those devices[3],[4]. It is thought that most of the problems and complications encountered in the fixation of proximal femoral osteotomies in patients with CP are caused by the osteopenic bone structures and cachectic structure of these patients. There are relative difficulties and hazards in the surgical technique of frequently used implants such as blade plate and sliding hip screws and requirements of additional fixation materials such as plasters or splints with these implants. Additionally there may be time loss in surgery to fit other plates to the anatomical site. Thus in the last decade there emerged the specifically produced pediatric locking hip plates for addressing the above problems in these patients. We aimed to assess the effectiveness and safeness of these implants in a group of cerebral palsied children.

Material Methods:

The data of 17 hips of 12 consecutive patients whose proximal femoral osteotomies fixed with locking plates due to spastic hip subluxation, dislocation, and/or excessive femoral anteversion between 2008 and 2010, in the Senior author's(CY) institution were included in the study, exclusion criteria were non CP conditions, osteotomies performed with a plate other than locking plates, datum collected from the MD thesis of the first

author (HAA). The study conducted according to Helsinki principles. Written informed consent obtained from the participants. Institutional permission number was (12.12. 2007/0530-60-07/1572-677)

Besides the radiographic measurement records (Neck Shaft Angle (NSA), Shenton's Line (SL), Lateral Center Edge Angle (LCEA), Migration Index (MI)), and demographic data of the patients, Physiological and anatomical involvement type, and Gross Motor Functional Classification System (GMFCS) values were recorded. Operated side, the type of implant used in the procedure, concurrent surgical interventions performed with the osteotomy, whether additional fixation material is used, whether post-operative plaster or splinting is used, and the duration and the union time of the osteotomy site and the time of physiotherapy retrieved from the thesis and recorded. Complications that had seen in and after surgery were retrieved. The results compared with the literature in light of the development of the problems and the solutions historically.

Description of the Surgical Technique: Patients were admitted to the radiolucent operating table in the supine position. To raise the side to be operated on, a little pillow was placed under the sacrum close to that side. Both lower limbs were prepared and covered from the lower abdomen to the fingers to allow rotation control during surgery. The skin and subcutaneous tissue were passed through an 8-10 cm longitudinal incision with the trochanter major in the middle. Fascia lata was reached than the vastus lateralis muscle was reached. The lateral face of the proximal femur was exposed by incising the vastus lateralis and the periosteum with the inverted 'L' fashion. Just below the trochanteric apophysis, a K wire (K wire 1) parallel to the neck and another K wire (K wire 2) were sent as a guide to determine the level of trochanter minor according to the patient's valgusation and anteversion degree after the fluoroscopic control of the K wires placement. A mark was placed on the anterolateral side of the femur for rotational control. Multiple holes were opened transversely in the femur, leaving the length of the head of the LPHP distal to the K wire 1, and transverse osteotomy was performed with the help of an osteotome. The top two screws are parallel to the femoral neck, the screw under them inserts parallel to calcar, below 3 are locked screws inserts to the distal fragment.
The desired amount of varus and version correction was determined after the medialization of the distal fragment was achieved. The plate was fixed to the proximal fragment with two locking screws on the proximal. To correct the anteversion, the distal fragment was turned to external rotation and the distal fragment was fixed with 1 compression screw. The torsional examination was gently compared to the opposite side. When appropriate, a locking screw to the proximal and two screws to the distal fragment were placed. Thus, osteotomy was fixed with a non-anatomical reduction. After ROM, rotation and stability control was done wound closed in layers with a hemovac drain placed under the fascia. The osteotomy was performed in 2 patients using proximal humerus locking plates for osteotomy, according to the principles of closed wedge osteotomy.

Results:

Data from 17 hips of 12 patients were included in the study. Eight of the patients (66.7%) were boys. The average age of the patients was 10 (6-17) and their average weight was 25 kg (14-47). The average follow-up time was 13.2 (3-28) months. According to the anatomical classification of CP, 4 patients were diplegic (33.3%), 3 patients were quadriplegic (25%) and 5 patients were total body involvement (41.7%). Although all patients had a spastic pattern, all patients had various amounts of athetosis.

Six patients (50%) underwent unilateral surgery while 6 patients (50%) underwent bilateral surgery. Blade plate was performed in the hip of one of the bilaterally applied patients, and that hip was excluded from the study. While 5 of the 6 patients who were bilaterally operated were operated in the same session, 1 was operated 2 months apart. All patients who underwent unilateral surgery were operated on their right hips.

While five patients (41.7%) had GMFCS level of 5 before surgery, 4 patients (33.3%) were four, 1 patient (8.3%) was three, and 2 patients (16.7%) were level of one. A patient (8.3%) with GMFCS level of 4 before the operation rose to 3 after the operation. The other 11 patients (91.7%) did not change their GMFCS levels. While 11 (64%) of 17 hips had preoperative pain, 6 (36%) had no pain in the hip. While all 8 hips of 5 patients with total body involvement had preoperative pain, only 1 (25%) of 4 diplegic patients had preoperative pain, and there were signs of degenerative arthritis in the graphs of this patient. None of the patients complained of persistent pain at the 3rd month postoperative follow-up. The average NSA decreased from162.8 (140-178) degrees to 137.3 (120-167) postoperatively. The preoperative mean LCEA of patients who underwent Varisation Derotation Osteotomy (VDRO) alone increased from 13.7 to 19.6 after surgery. While the SL were broken in 16 (94%) of 17 hips before osteotomy surgery, this rate decreased to 17% (3

hips) after surgery. All patients with broken SL after surgery had NSA above 145 degrees. While VDRO was applied to 15 hips alone, 2 hips were accompanied by acetabular procedures. The preoperative hip internal rotation decreased from 69.9 degrees (60-78) to 43.3 (38-46) postoperatively. LPHP,TST®,Turkey, which were produced specifically for this region, were used in 15 hips (88.2%). Locked plates designed for the proximal humerus Philos Plate, (Depuysynthes® Switzerland) region were used in the surgery of 2 patients (11.7%).

No plaster or other external fixation was used in any patient other than 2 patients (16.6%) who underwent the acetabular procedure after surgery. Spica cast fixation was applied to 2 patients who underwent acetabular osteotomy for 3 weeks. Union was observed in an average of 6.8 (5-12) weeks. **Figure 3** The physiotherapy program was started at an average of 3.8 (1-12) weeks. All patients were started in-bed exercises on the 2nd day after surgery.

While 2 (11%) of 17 hips had delayed union (12th week), none of the patients had AVN, HO, infection, ongoing pain, intra, and postoperative fixation and implant deficiencies. In the right hip of a patient (5.8%), the fracture at the most distal screw level occurred in the femur during the physiotherapy session in the 8th week after surgery. Union was achieved with spica cast fixation for six weeks. Six of the 17 hips (35..2%) had prominent implants, while 5 of the 17 hips (29.4%) had a postoperative leg length discrepancy.

Wound healing in three hips (17.6%) was completed with keloid formation. None of the patients experienced any wound problems related to osteotomy incision. In one of the patients, the superficial infection was observed in the adductor tenotomy incision performed in the same session and healed with povidone-iodine impregnated dressing. In one patient bleeding was persistent and blood transfusion needed. There was a history of valproic acid use in this patient.

The desired degree of variance could not be achieved in three hips of the two patients (17.6%). These patients were the first two patients operated with LPHP,TST®,Turkey. Abductor arm insufficiency was detected in the postoperative walking of 3 diplegic patients undergoing bilateral surgery. Abductor arm failure could not be evaluated in 9 patients who could not walk, who had therapeutic and home ambulation.

Discussion

Among the fixation options of proximal femoral osteotomies there are internal fixation devices [5,6,7] hip spica casts in which nails are incorporated or not [8] and external fixators[9]. Commonly used internal fixation options are Coventry screws[6], blade plates[4,5] sliding hip screw (Richards hip screw)[4], and cross Steinmann pins[10]. Among them, the blade plate has become almost a standard fixation material in the fixation of pediatric proximal femoral osteotomies[5]. Reasons for this include the distal fragment medial shifting allowance of this plate and reports that allow castless and early movement because of its angular stability[4]. Beauchesne et al.[5] reported excellent results in their large series where they used a blade plate to fix proximal femoral osteotomy. However, there were also reported serious complications of blade plate fixation[5]. Besides, severe morbidity may develop during the removal of the blade plate[11]. It is emphasized that the blade thickness should be 50-75% of the femoral neck diameter in the blade plate[5]. The penetration of the medial femoral neck cortex during the application of the blade plate can cause displaced neck fractures[4]. While 14% of the patients who underwent osteotomy fixation with blade plates were found to have a femoral neck or penetration in the medial cortex, however Richards plates had no penetration[4], On the other side, the need for plaster was significantly higher in the Richards hip plate group when compared with blade plate fixation[4]. The possible advantages of Richards hip plate compared to wedge plate are; the plaque can be applied with a more gentle technique during implantation and removal and provides greater flexibility in the operation to adjust the NSA[4,3]. Potential disadvantages include more cast requirements and lateralization of the femoral body during implantation in Richards plate[4,3]. In cerebral palsied patients, medial displacement of the distal fragment during fixation of proximal varus osteotomy is also important because of the spastic and deforming adductor muscles. This can be naturally prevented by the step off in the blade plate structure[5]. Since many implants such as Richards intermediate plate, Coventry apparatus, or compression plates do not have this step off, the distal fragment cannot be medialized, and in cases with high varus correction, lateralization of the femoral shaft occurs. In a comment from Graham et al. they stated that the lateralization of the femoral body caused negative results in these patients, and they reported to stop using the Richards plates in especially CP patients and started to perform all their cases with blade plates[12]. Webb et al.[3] reported that they resolved the lateralization problem of the distal fragment, which is one of the disadvantages of Richards plate, with a new technique they described. Especially in patients with CP, the proximal femur structure is

very thin and osteopenic, bringing difficulties and dangers in osteotomy. Some authors argued that, besides successful union rates of osteotomies, techniques should be changed and developed due to fixation and implant problems[13]. For example, it is reported that the proximal fragment rotates around the sliding screw in Richards hip plate[4],[3]. With a modification based on inserting the top screw of the distal fragment to the femoral neck, Wilkinson et al [13]. reported to need less plaster fixation by providing more robust fixation in Richards plate fixations. Especially in patients with CP with full body involvement due to their unablitity to walk and unloading of the lower extremities and nutritional difficulties they have poor bone quality [14]. Although blade plates provide a good fixation in normal bone tissue, especially in patients with low bone quality, in the proximal part of the osteotomy they may encounter problems in fixation[15]. Zampini et al reported that if they encounter poor bone quality in the operation they add a tension band modification to blade plate in order to prevent the lateral displacement of the proximal fragment[15]. In the studies of Canale et al.[6] which investigated the fixation of 29 patients with 38 hip osteotomies with Coventry screw, they reported that the Coventry plate is technically an easy, tolerable implant and provides a good fixation in the majority of patients. However, they reported that the mean union time was 10.5 weeks, and there were complications such as non-union in 1 patient, malunion in 2 patients, fracture distal to plate after complete union in a patient, prominent implant in 3 patients. In the current series, in 10 of 12 patients locking pediatric hip plates specifically produced for varisation osteotomies were used. The LPHP,TST®,Turkey has angular stability with their locking screw structure, such as blade plates and they had a step off structure that allowed the medialization of the distal fragment, which was not in the Richards plates, either in compression and regular plates. In addition, with the advantage of using locked screws, it allowed additional medialization and variation by locking screws away from the bone. Patients did not require a cast in patients who underwent VDRO alone , and gave confidence to the surgical team in these osteopenic bones in intraoperative stability controls. Even orientation failure can be easily eliminated due to the fact that screws sent to the head and neck can be sent in different lengths. And nec k fracture complications occurred in the misoriented blade plates did not seen in this series. Orthopedic surgeons are familiar with the principles of plate screw implantation, which are used frequently in daily practice[1]. It can also be said that three screws that inserts in the proximal fragment can prevent the complication of the rotation of the head on the screw which is seen in the Richards hip screw. Zhou et al demonstrated that the trainee surgeons prefer to use Locking, cannulated blade plates rather than a fixed angled blade plate due to its safety and ease of use in the operations[1]. In the study of Islam et al. which they assesed the paediatric LCP hip plate in 40 proximal osteotomies they found no implant related complication neither in children with or without neuromuscular disease [2].

Applying cast to the children who underwent osteotomy does not allow early rehabilitation after surgery. Besides the complications of the cast itself , rehabilitation of soft tissue surgeries is delayed. Bed rest and immobilization cause weakness in the lower limb muscles. This weakness brings serious functional losses especially in patients with CP[16]. In the study of Schaefer et al. [16] all of the osteotomy fixations were made with blade plate and none of the patients had spica cast. Although some authors stated that there is no need for plaster use after blade plate fixation [5], several studies show that some authors also need a plaster. In the study of Tis et al. [17], all of the 79 patients who underwent osteotomy were able to start physical therapy after removing the cast. In the study of Kay et al. comparing proximal and distal derotation osteotomies, proximal osteotomy was fixed with blade plates and spica cast was applied to 14 of 17 patients for an average of 5.5 weeks[18]. In the studies of Stasikiles et al. [19] investigating the complications of 79 patients with proximal femoral osteotomies, all patients had spica cast, 5 of them had decubitis ulcers due to casts. In the study of Settecerri et al.[20] which investigates the effectiveness of proximal VDRO in 144 hips of 99 patients, all patients were found to have spica plaster for 6 weeks. Decubitus ulcers developed in 6 patients. In the study of Song et al [21], the Coventry apparatus was applied to 29 of 55 hips, wedge plate was applied to 20 patients and an external fixator was applied to 6 patients and spica plaster was kept for an average of 6 weeks. In the studies of Schmale et al.[22], 75 hips of 38 patients who underwent VDRO were fixed with Altdorf plate and 1 hip compression plate. All patients had spica plaster fixation for 6 weeks.

Especially in patients with quadriplegic CP , postoperative plaster use is accompanied by a series of complications such as decubitus ulcers, respiratory problems, nutritional difficulties, difficulties in the toilet, and general care needs. On the other hand, although the evidence is at the anecdotal level, the use of hip spica plaster is thought to cause AVN in the proximal femur[13]. It was also stated that a long stay of plaster can cause osteopenia fractures due to non-use[23]. The patients in the current study have not performed plaster fixation except for 2 patients who underwent pelvic osteotomy. This was due to angular stability and rigid fixation feature of locked plates in osteotomies. Thus, they were able to go to early rehabilitation (on average

3.83 weeks). The majority of the patients did not have acetabular procedures in this series. Chang et al showed that VDRO alone can provide stable concentrically reduced hips in CP[24]. On the other side, Terjesen et al. advocated the combined osteotmies[25].

During the proximal femoral osteotomies of patients with CP, various complications have been reported, some of which are caused by the disease itself, and some are caused by the osteotomy technique. Stasikeles et al. [19] investigated complications in 79 patients who underwent osteotomy due to hip problems with CP, 25 fractures were detected in 16 patients and all were treated with plaster or splinting. The reason for the fracture in these patients without a history of trauma was thought to be the pathological fracture due to osteopenia and joint contractures. Three children died, and 5 patients had decubitus ulcers that did not require a graft or flap. In the study of Gavrankapetanovic et al. [26] who examined patients with developmental hip dysplasia in the patient group with CP, 7 (15.5%) complications were seen in 45 hips of 31 patients, while superficial wound infection of 2 patients recovered with dressing follow-up, 5 fractures in 2 patients (3 supracondylar, 2 subtrochanteric) was thought to be secondary to osteoporosis, and all were treated with plaster. All 3 patients with redislocation had pain and 1 had arthrodesis due to pain. In the studies of Settecerri et al. [20] investigated the effectiveness of proximal VDRO in 144 hips of 99 patients, the pain persisted in 12 hips (8%), while 12 hips (8%) went into dislocation despite surgery. In the early postoperative period, 2 patients died due to pulmonary embolism and pulmonary aspiration related to surgery. In the study of Song et al [21], in which VDRO of 31 hips and 24 hips of VDRO and acetabular procedures, 4 patients continued postoperative pain, HO in 1 patient, disturbingly marked implant-related pain in 1 patient, surgery in 10 patients after follow-up, fractures in various regions, 9 patients resubluxation, 2 patients redislocation, 2 delayed unions, 2 leg length inequality, 1 AVN were detected. In one hip, the Coventry apparatus was revised due to loosening. In the studies of Inan et al. [27] in which they examined HO after hip osteotomies, 35 (16%) of 219 patients had HO. In the studies of Schmale et al. [22] investigating the high rate of re-surgery of hip surgeries performed at an early age in patients with CP, VDRO was applied to 76 hips of 38 patients younger than 6 years old. AVN in 1 patient, nonunion in 1 patient, and painful HO was in 1 patient. In the study of Hau et al. (114) comparing 108 osteotomies of 44 patients with proximal femoral osteotomy findings with Richards hip plate compared to 108 patients with an AO 90 degree angle blade plate, 15 complications were seen in 14 osteotomies in 13 patients in total. The incidence of complications was 9%. There was bursitis in 1 patient, prominent plate in 1 patient, 5 infections, 2 peroneal nerve paralysis, 1 femoral shaft fracture, and 1 femoral neck fracture. Rotational over or undercorrection was seen in one case, painful non-union in 1 patient and loss of fixation in 1 patient. A total of 5 revisions were made. The average follow-up time was 69 weeks in the studies of Webb et al. [3] in which studied the Richards plate in proximal femoral osteotomies. As a complication,in the reduction of the proximal fragment of a patient, proximal fragment rotated on the proximal screw and reduction lost, this was one of the possible complications of the richards hip plate. Other out of five complications were superficial infection and hematoma formation. Complications in the patients included in the study were examined in detail. Except 2 (11%) of 17 hips had delayed union (12th week), none of the patients had maluninon or delayed union. No patient was found to have implant or fixation failure in the operation, and no implant insufficiency was observed during the mean 13.2 week follow-up. Development of HO was not observed in any patient, but 50% of our patients were followed up for 3-9 months in our study, and this period was insufficient to evaluate the complications that may occur in the medium and long term. AVN, infection and persistent pain after surgery were not seen in any of our patients. In one patient (5.8%), the femoral diaphyseal fracture that occurred during the 8th week of the physiotherapy session healed with a 6-week spica cast follow-up. This patient was a cachectic and osteopenic patient with quadriplegic CP. Although the locked pediatric hip plate was a relatively low profile implant, there were prominent implants in 6 (35.2%) of the 17 hips. This rate seems high compared to other studies. In the studies of Becker et al. [11], where they examined the complications of blade plate removal, the fact that 74% significant painful implant was shown as the reason for plate removal indicates the necessity to use the lowest profile and least disturbing implant in these cachectic children. In 5 of the 17 hips (29.4%), there was a marked difference in length after surgery. All of these patients consisted of patients undergoing unilateral osteotomy. When one of the patients who underwent bilateral osteotomy was operated and the other hip was underwent to osteotomy, it was seen that the opposite side had a drained 300 cc of bleeding from the hip. This patient remained in the intensive care unit 24 hours after surgery. Apart from this case, no serious complication or death was observed in our patients. The desired degree of variation in three hips (17.6%) of two patients could not be achieved. These patients were the first two patients operated on with LPHP. As the experience related to the technique was gained, the duration of the surgery was shortened and the correction amounts were made easier. Abductor arm insufficiency was detected in the postoperative

marches of 3 diplegic patients undergoing bilateral surgery. Abductor arm failure could not be evaluated in 9 patients who could not walk, who had therapeutic and home ambulation. Although abductor arm insufficiency is not given as a complication in walking patients in many studies examined, abductor arm weakness is a natural and common result of varus osteotomy[28].

The retrospective chart review style of the study is a limitation of the study, another limitation is the limited number of patients and follow-up time. However, in our study, the safety and applicability of locked plates in the surgery and early complications are investigated, so short follow-up times are sufficient for the purpose of the study.

Conclusion :

In the proximal femoral osteotomies of children with CP, locked plates produced specifically for this region allows more gentle implantation with ease and safety with its step off structure and locked plate features and it facilitates medialization of the distal fragment. It can be also preferred due to its low profile structure and secure fixation with angular stability that does not require additional fixation materials.

References

1. Zhou L, Camp M, Gahukamble A, et al. Proximal femoral osteotomy in children with cerebral palsy: The perspective of the trainee. *J Child Orthop*. 2017;11(1):6-14. doi:10.1302/1863-2548-11-160226
2. Islam SU, Henry A, Khan T, Davis N, Zenios M. The outcome of paediatric LCP hip plate use in children with and without neuromuscular disease. *Musculoskelet Surg*. 2014;98(3):233-239. doi:10.1007/s12306-013-0308-6
3. Webb JA, Almaiyah M, McVie J, Montgomery RJ. Proximal femoral osteotomies in children using the Richards hip screw: Techniques, outcome and subsequent removal. *J Child Orthop*. 2008;2(6):417-423. doi:10.1007/s11832-008-0127-8
4. Hau R, Dickens DRV, Nattrass GR, O'Sullivan M, Torode IP, Graham HK. Which implant for proximal femoral osteotomy in children? A comparison of the AO (ASIF) 90° fixed-angle blade plate and the richards intermediate hip screw. *J Pediatr Orthop*. 2000;20(3):336-343. doi:10.1097/01241398-200005000-00013
5. Beauchesne R, Miller F, Moseley C. Proximal femoral osteotomy using the ao fixed-angle blade plate. *J Pediatr Orthop*. 1992;12(6):735-740. doi:10.1097/01241398-199211000-00007
6. Canale ST, Holand RW. Coventry screw fixation of osteotomies about the pediatric hip. *J Pediatr Orthop*. 1983;3(5):592-600. doi:10.1097/01241398-198311000-00006
7. Grant AD, Lehman WB, Strongwater AM, Atar D. Cannulated blade plate for proximal femoral varus osteotomy. *Clin Orthop Relat Res*. 1990;(259):111-113. doi:10.1097/00003086-199010000-00016
8. Eilert RE, MacEwen GD. Varus derotational osteotomy of the femur in cerebral palsy. *Clin Orthop Relat Res*. 1977;(125):168-172. doi:10.1097/00003086-197706000-00026
9. Angelis S, Vynichakis G, Trellopoulos A, et al. Derotational Subtrochanteric Osteotomy and External Fixation for the Treatment of Neurogenic Hip Dislocation in Children with Cerebral Palsy: Could This Be a Viable Method of Treatment? *Cureus*. 2020. doi:10.7759/cureus.7437
10. Macewen GD, Shands AR. Oblique trochanteric osteotomy. *J Bone Joint Surg Am*. 1967;49(2):345-354. doi:10.2106/00004623-196749020-00013
11. Becker CE, Keeler KA, Kruse RW, Shah SA. Complications of blade plate removal. *J Pediatr Orthop*. 1999;19(2):188-193. doi:10.1097/01241398-199903000-00010
12. Kerr Graham H, Selber P, Nattrass GR. The role of AO external fixation in proximal femoral osteotomies in the pediatric neuromuscular population. *J Pediatr Orthop B*. 2005;14(4):307-308. doi:10.1097/01202412-200507000-00016
13. Wilkinson AJ, Nattrass GR, Graham HK. Modified technique for varus derotation osteotomy of the proximal femur in children. *ANZ J Surg*. 2001;71(11):655-658. doi:10.1046/j.0004-8682.2001.02228.x
14. Houlihan CM, Stevenson RD. Bone Density in Cerebral Palsy. *Phys Med Rehabil Clin N Am*.

2009;20(3):493-508. doi:10.1016/j.pmr.2009.04.004

15. Zampini J, McCarthy JJ. Augmented blade plate fixation of a varus derotation osteotomy of the proximal femur using a tension band. *Orthopedics*. 2009;32(6):414. doi:10.3928/01477447-20090511-16

16. Schaefer MK, McCarthy JJ, Josephic K. Effects of early weight bearing on the functional recovery of ambulatory children with cerebral palsy after bilateral proximal femoral osteotomy. *J Pediatr Orthop*. 2007;27(6):668-670. doi:10.1097/BPO.0b013e3181373d63

17. Tis JE, Sharif S, Shannon B, Dabney K, Miller F. Complications associated with multiple, sequential osteotomies for children with cerebral palsy. *J Pediatr Orthop Part B*. 2006;15(6):408-413. doi:10.1097/01.bpb.0000228382.11992.2d

18. Kay RM, Rethlefsen SA, Hale JM, Skaggs DL, Tolo VT. Comparison of proximal and distal rotational femoral osteotomy in children with cerebral palsy. *J Pediatr Orthop*. 2003;23(2):150-154. doi:10.1097/00004694-200303000-00003

19. Stasikelis PJ, Lee DD, Sullivan CM. Complications of osteotomies in severe cerebral palsy. *J Pediatr Orthop*. 1999;19(2):207-210. doi:10.1097/01241398-199903000-00014

20. Settecerri JJ, Karol LA. Effectiveness of femoral varus osteotomy in patients with cerebral palsy. *J Pediatr Orthop*. 2000;20(6):776-780. doi:10.1097/01241398-200011000-00015

21. Song HR, Carroll NC. Femoral varus derotation osteotomy with or without acetabuloplasty for unstable hips in cerebral palsy. *J Pediatr Orthop*. 1998;18(1):62-68. doi:10.1097/00004694-199801000-00013

22. Schmale GA, Eilert RE, Chang F, Seidel K. High reoperation rates after early treatment of the subluxating hip in children with spastic cerebral palsy. *J Pediatr Orthop*. 2006;26(5):617-623. doi:10.1097/01.bpo.0000235391.26666.b0

23. Miller F, Girardi H, Lipton G, Ponzio R, Klaumann M, Dabney KW. Reconstruction of the Dysplastic Spastic Hip with Peri-ilial Pelvic and Femoral Osteotomy Followed by Immediate Mobilization. *J Pediatr Orthop*. 1997;17(5):592-602. doi:10.1097/00004694-199709000-00005

24. Chang FM, May A, Faulk LW, et al. Outcomes of Isolated Varus Derotational Osteotomy in Children with Cerebral Palsy Hip Dysplasia and Predictors of Resubluxation. *J Pediatr Orthop*. 2018;38(5):274-278. doi:10.1097/BPO.0000000000000809

25. Terjesen T. Femoral and pelvic osteotomies for severe hip displacement in nonambulatory children with cerebral palsy: a prospective population-based study of 31 patients with 7 years' follow-up. *Acta Orthop*. 2019;90(6):614-621. doi:10.1080/17453674.2019.1675928

26. Gavrankapetanovic I, Cobeljic G, Bajin Z, Vukasinovic Z, Gavrankapetanovic F. Developmental dysplasia of the hip in cerebral palsy-surgical treatment. *Int Orthop*. 2007;31(4):561-568. doi:10.1007/s00264-006-0224-6

27. Inan M, Chan G, Dabney K, Miller F. Heterotopic ossification following hip osteotomies in cerebral palsy: Incidence and risk factors. *J Pediatr Orthop*. 2006;26(4):551-556. doi:10.1097/01.bpo.0000217725.16417.af

28. Portinaro N, Panou A, Gagliano N, Pelillo F. D.D.S.H.: Developmental dysplasia of the spastic hip: Strategies of management in cerebral palsy. A new suggestive algorithm. *HIP Int*. 2009;19(1 SUPPL. 6). doi:10.1177/112070000901906s12

Figure 1 Guide Wire Orientation:

The K wire paralel to the neck is K wire 1. The K wire determining the Trochanter minor level is K wire 2

Figure 2: A: Varisation of the proximal fragment with the aid of guide wire 1. B. Screw placement after the achievement of desired varus degree. C. Intraoperative view after the final varisation and fixation.

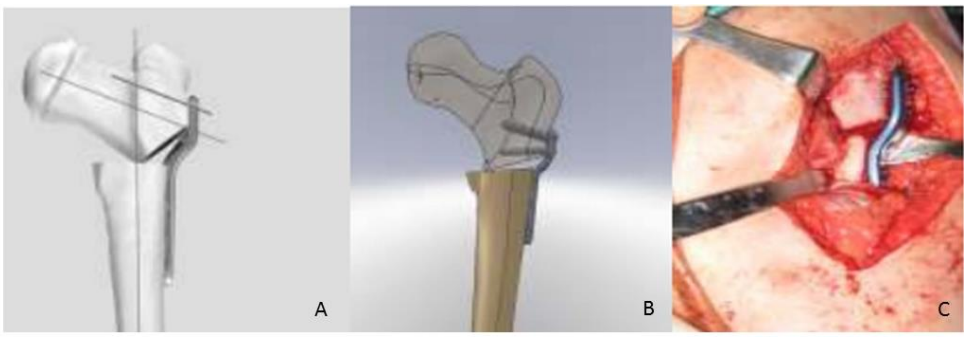


Figure 3 A. Subluxation of the right hip , B. Reduction of the joint with non anatomic varisation osteotomy and LPHP fixation. C. Union of the osteotomy site at 12nd week.

Presentation ID / Sunum No= 45

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Radius Kırıklarının Redüksiyonunda Suprakondiler Radial Sinir Bloğu ile Prosedürel Sedasyon Analjezinin Karşılaştırılması

Murtaza KAYA[1], Murat DURUSU[2], Kenan KOCA[2], Oğuz KILIÇKAYA[2]
[1]Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye
[2]Özel Sektör

Özet

Giriş-Amaç: Distal radius kırıkları toplumda üst ekstremite kırıklarının önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Distal radius kırıklarının insidansı 195.2/100.000 dir ve giderek artış göstermektedir. Yaşlılarda osteoporoza bağlı daha düşük enerjili travmalarda gözükmektedir. Bu çalışmanın amacı; Radius kemiği kırığının redüksiyonu ve alçılama işlemleri esnasında iki farklı tedavi grubunu (1. Sedasyon analjezi, 2. Suprakondiler radial sinir bloğu) redüksiyon Görsel Analog Skala (VAS) skoru, hastanede kalış süresi, komplikasyonlar, yan etkiler, hasta-hekim memnuniyeti, uygulama kolaylığı açısından karşılaştırmaktır.

Materyal-Method: Prospektif olarak dizayn edilen bu çalışmada distal radius kırığı tanısı alan ve dışlama kriterleri dışında kalan hastalar çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen olgular randomize olarak iki gruba ayrıldı. Bir gruba prosedurel sedasyon analjezi amaçlı Ketofol 0.5 mg/kg(ketamin 0.5 mg/kg, propofol 0.5 mg/kg) doz aralığında intravenöz yoldan uygulandı, diğer gruba ultrasonografi(USG) eşliğinde Suprakondiler radial sinir bloğu uygulandı.

Bulgular: Sedasyon analjezi grubunda 20 hasta (6 erkek,14 kadın), Suprakondiler radial sinir bloğu grubunda 21 hasta (11 erkek,10 kadın) vardı. Gruplar arasında hasta-hekim memnuniyeti yan etki açısından anlamlı fark yoktu. Blok grubunda acil serviste kalış süresi (49.25 ± 4.05) sedasyon analjezi grubu (125 ± 5.85) ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede kısaydı($p<0.01$). Blok grubunda ortalama redüksiyon VAS skoru geliş VAS skoruna oranla düşük bulundu($p<0.01$).

Sonuç: USG eşliğinde uygulanan suprakondiler radial sinir bloğunun distal radius kırığının reduksiyonunda prosedürel sedasyon analjeziye iyi bir alternatif olabileceği, rutin uygulamalara girebileceği değerlendirildi.

Anahtar Kelimeler: Suprakondiler radial sinir bloğu, bilinçli sedasyon,ketofol, radius kırığı

Giriş

Kas-iskelet yaralanmaları acil servise başvurularda solunum ile ilgili hastalıklardan sonra en sık başvuru nedenini oluşturmaktadır (De Lorenzo RA. et al. 1990, National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2008). Distal radius kırıkları (DRF) tüm popülasyonda üst ekstremite kırıklarının en çoğunu oluşturmaktadır. DRF tüm dünyada insidansı 195.2/100.000'dir ve özellikle 65 yaş üstü hasta gruplarında ise giderek artmaktadır (Karagas MR et al. 1996, Court-Brown CM et al. 2006). Distal radius kırığı gerek ağrı kontrolü, gerekse erken dönemde tedavi gerekliliği nedeni ile önemli bir sorundur. Ağrı kontrolünde; hematom bloğu (HB), brakiyal plexus bloğu (BPB), intravenöz regional anesthesia (IVRA), periferik sinir bloğu (PSB) ve prosedürel sedasyon analjezi (PSA) gibi değişik yöntemler kullanılmaktadır (Koval K et al. 2014). Hekimler genelde alışık oldukları konservatif yöntemleri tercih etmekte fakat hastalar bu işlemler esnasında genellikle oligo analjeziden yakınmaktadır (Lewis LM et al. 1994, Wilson JE et al. 1989). Acil servislerde bu amaçla ağrı kontrolünde çoğunlukla PSA uygulanmaktadır. Ancak PSA prosedüründe kullanılan ilaçların çoğunda ciddi yan etkileri olması ve her hastanın yakın monitorizasyon ve gözlem gerekliliği gibi dezavantajları

nedeniyle acil servislerde alternatif yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Ultsanonografi kılavuzluğunda yapılan PSB acil servis pratiğinde giderek yerini almaktadır.

Bu çalışmada ağrılı bir işlem olan distal radius kırığı redüksiyonunda kullanılacak Suprakondiler Radial Sinir Bloğunun (SRSB),PSA'ya iyi bir alternative olabileceği düşünülmüştür. Redüksiyon VAS skoru, hasta konforu, hekim konforu, yan etki ve güvenlik, acil serviste kalış süresi ve uygulama kolaylığı açısından karşılaştırılıp, en uygun yöntem tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Materyal Metod

Çalışma Dizaynı

Acil serviste distal radius kırığı redüksiyonu esnasında PSA ve SRSB bloğu uygulanan 2 farklı tedavi grubunun karşılaştırılması amacıyla tek merkezli, prospektif, randomize bir klinik çalışma planlandı. Çalışma için onay yerel etik kurul ile İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından verilmiştir.

Hasta Seçimi

Acil serviste inceleme sonucu distal radius kırığı tanısı konulan hastalardan dışlama kriterleri dışında kalan ve aydınlatılmış onam formu kendisi veya varisi tarafından imzalanan hastalar çalışmaya alındı.

Çalışmadan dışlama kriterleri:

1- Aydınlatılmış onam alınamayacak durumda ve yanında velisi olmayan hastalar.

2- Sistolik kan basıncı 90 mmHg, nabız 60/dk'nın altında olan hastalar.

3- Amerikan Anesteziyoloji Derneği (ASA) Hasta Sınıflaması 1-2 dışında olan hastalar

4- Çalışmaya katılmayı reddeden hastalar.

5- Bilinen kronik böbrek yetmezliği ve karaciğer yetmezliği olan hastalar

6- Uygulanacak ilaçlara karşı alerji öyküsü olan hastalar

7- 18 yaş altındaki hastalar

8- Ön kol kırıklarında izole radius kırığı tespit edilmeyen olgular

9- Gebe hastalar

Çalışma Protokolü

Gruplara hasta seçimi için basit randomizasyon çizelgesi kullanıldı. Önceden hazırlanmış olan hasta onam ve hasta değerlendirme formlarının üzerine birden başlayarak numaralar yazıldı. Çalışmaya katılmayı kabul eden hasta için hastayı takip eden hekim tarafından form üzerindeki numaraya göre hastaya planlanan protokol uygulandı. PSA ve SRSB için Acil Servis'teki Travma-Resusitasyon odası kullanıldı. Pulse oksimetre, kan basıncını takip için monitör (General Electric Datex-Ohmeda®) hasta başında hazır bulunduruldu. Gelişebilecek komplikasyonlar açısından aspiratör, oksijen kanulü, balonmaske ventilasyonu ve ileri yaşam desteği malzemeleri hazır bulunduruldu. Her hasta ilaç uygulanmasından başlayıp derlenme süresine kadar monitorize edildi. Vital bulgular, oksijen saturasyonu, kan basıncı, solunum sayısı takip edildi ve belirlenen sürelerde kaydedildi. Hasta taburculuk kriterlerini karşılayana kadar izlenmeye devam edildi. Taburculuk kriteri için Steward Derlenme Skoru kullanıldı. PSA protokolü için ketofol belirlendi ve ketofol 0.5 mg/kg (ketamin 0.5 mg/kg, propofol 0.5 mg/kg) doz aralığında intravenöz (IV) yoldan titre edilerek uygulandı. Sedasyon derinliği üç basamaklı sedasyon skalası kullanılarak değerlendirildi. Yeterli sedasyon derinliğine ulaşılamaz ise; başlangıç dozunun yarısı tekrar edildi. Sedasyon sağlandıktan sonra reduksiyon işlemi uygulandı. Prosedürler, işlem başarısı, hastanın vital bulgularındaki değişiklikler (geliş, sedasyonun 0, 5,10, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarındaki SpO2, arteryal kan basıncı, ve nabız değerleri), oksijen veya entübasyon ihtiyacı olup olmaması, sedasyon derinliği, gelişen komplikasyonlar veya yan etkiler, derlenme ve taburculuk süreleri açısından kaydedildi.

Suprakondiler radial sinir bloğu için hasta supin pozisyona getirildi. Portabl USG cihazı (Fuji Film Sonosite, EDGE Ultrasound System, 03/2014 USA) doktorun ekranı göreceği şekilde hastanın önünde konumlandırıldı. Hastanın kolu dirsek seviyesine kadar fleksiyona getirilirken, eli de karın üzerinde olacak şekilde konumlandırıldı. USG'nin 5-10 MHz lik lineer probu, dirseğin yaklaşık 3-4 cm yukarısına ve humerus distal anterolateral yüzüne paralel olarak konumlandırıldı (Şekil 1). Radial sinir, brakioradial ve brakial kaslarının fasya tabakaları arasında görüntülendi (Şekil 2). Lineer probu yukarı ve aşağıya doğru yavaşça kaydırarak radial sinirin en net görüntüsüne ulaşıldı. Cilt antesiptik solusyonla sterile edildi. Probun sterilizasyonu steril eldiven geçirilerek sağlandı. 5 cc lik siyah uçlu prilokain çekilmiş enjektör in-plane şekilde biseps brakii kasına paralel olacak şekilde radial sinir tepesine kadar USG eşliğinde görerek ilerletildi. 1 cc kadar test dozu yapıldıktan sonra ilacın dağılımı kontrol edilerek kalan miktarda radial sinir etrafına enjekte edildi.Enjeksiyondan sonra 5-10 dk. beklenip anestezi kontrolü yapıldıktan sonra reduksiyon işlemi uygulandı. İşlem başarısı, hastanın vital bulgularındaki değişiklik, gelişen komplikasyonlar veya yan etkiler ve taburculuk süreleri kaydedildi. Her iki prosedürde de, hastanın ve uygulamayı yapan ortopedi ve acil tıp uzmanının memnuniyetini değerlendirmek için 5 basamaklı derecelendirme (çok iyi, iyi, orta, kötü, çok kötü) kullanıldı.

Verilerin Toplanması Ve İstatistiksel Yöntemler

Tüm veriler bilgisayar ortamına aktarıldı. SPSS Versiyon 15.0 kullanılarak istatistiksel analizler yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu, Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılan sürekli verilerin ortalamalarının karşılaştırılmasında bağımsız gruplar için t testi kullanıldı, normallik varsayımı karşılanamadığı durumlarda bu testin non-parametrik alternatifi olan Mann Whitney U testi uygulandı. Aynı grubun farklı ölçüm ortalamalarının karşılaştırılmasında normal dağılım sağlandığından bağımlı gruplar t testi uygulanmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, frekansı 5'ten küçük hücre sayısının sınır değeri aştığı durumlarda fisher testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama ve standart sapma değerleri kullanılarak verildi. P <0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya toplam 41 hasta dahil edildi. Hastaların cinsiyet dağılımına bakıldığında PSA grubunda 6 erkek, 14 kadın, SRSB grubunda 11 erkek, 10 kadın vardı. Yaş ortalaması PSA grubunda 51.15± 14.15 iken SRSB grubunda 46.48± 16.73'tü. PSA ve SRSB grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.341, p=0,146). Geliş VAS skorlarına bakıldığında PSA grubunda ortalama 97.3±2.75, SRSB grubunda ortalama 98,05±3,19 olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p=0.67) (Tablo 1).

Blok Sonrası VAS Skorları

Blok grubunun geliş ve redüksiyon VAS skorları arasında anlamlı fark vardır. VAS skorları ortalamaları incelendiğinde arada 70 mm'nin üstünde önemli bir fark olduğu görülmektedir (p<0.01) (Tablo 2).

Redüksiyon VAS Skorları

PSA grubunun redüksiyon VAS skoru ortalaması beklenildiği gibi 0'a yakın iken SRSBgrubunda 22.48±15.63 dur.PSA ve SRSB gruplarının redüksiyon VAS skorları ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p<0.01) (Tablo 2).

Taburculuk Süresi ve Yan Etki

Taburculuk süresine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark varken (p<0.05), yan etki-komplikasyon açısından bakıldığında SRSB grubunda herhangi bir yan etki gelişmezken, PSA grubunda hastaların %5 (n:1)'de derlenme ajitasyonu görüldü. (Tablo 3)

Hasta-Hekim Memnuniyeti

Hekim ve hasta memnuniyeti açısından bakıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (sırasıyla, p=0.719, p=0.185). Tablo 4.

Ek Sedasyon İhtiyacı ve Derlenme Süresi

PSA grubunda iki hastada ek sedasyona gerek duyulmuştur. Derlenme süresi ortalaması 16.7 ± 3.6 dk. olarak bulunmuştur.

Tablo 1: Demografik Özellikler

Karakteristik	**PSA (n=20)**	**SRSB (n=21)**	**p**
Ortalama yaş (y) ± SS	51.15± 14.15	46.48± 16.73	0.341[#]
Cinsiyet			0.146[*]
Erkek (n) (%)	6 (%30)	11(%52.4)	
Bayan (n) (%)	14 (%70)	10 (%47.6)	
Geliş VAS skoru ortalama ± SS	97.3±2.75	98.05±3.19	0.67

Kısaltmalar: PSA, prosedural sedasyon analjezi; SRSB, Suprakondiler Radial Sinir Bloğu ; n, hasta sayıs; SS, standart sapma; VAS, Visuel Analog Skala

[#] Mann-Whitney U test.

[*] χ^2_{testi}

Tablo 2: Blok Öncesi ve Sonrası VAS Skorlarının Karşılaştırılması

Başvuru VAS Skoru ± SS	**Blok sonrası VAS Skoru ± SS**	**p**
98.05 ± 3.19	22.48 ± 15.63	p <0.01[#]
Redüksiyon VAS Skorlarının Karşılaştırılması		
Redüksiyon Vas Skoru Ortalama ± SS		**p**
PSA	**3,45±10.63**	**p<0.01[*]**
SRSB	**22.48±15.63**	

[#]Bağımlı gruplar t testi

*Mann Whitney U testi

Tablo:3: Yan Etki-Komplikasyon ve Taburculuk Süresi

	PSA (n=20)	**SRSB (n=21)**	**p**
Yan etki n (%)	1 (%5)	0	0.488[#]
Taburculuk Süresi (dakika ortalama± SS)	125±5.85	49.25±4.05	p <0.01[#]

[#] Bağımsız gruplar t test

Tablo 4: Hasta-HekimMemnuniyeti

		PSA (n=20)	SRSB (n=21)	p
Hekim memnuniyeti	Çok iyi	15	17	0.719*
	İyi	5	4	
	Orta			
	Kötü			
	Çok kötü			
Hasta memnuniyeti	Çok iyi	14	14	0.185*
	İyi	6	4	
	Orta	0	3	
	Kötü			
	Çok kötü			

* χ^2_{testi}

Tartışma

Günümüzde ortopedik prosedürlerde redüksiyon işlemi esnasındaki akut ağrının azaltılması hem etik bir gereklilik hem de yasal bir hak olarak kabul edilmekte ve rutin kullanımı önerilmektedir (Brennan F et al. 2007). Son zamanlarda acil servislerin en büyük problemi uzun bekleme süreleri ve acil serviste kalış süresinin uzamasıdır (Robinson KS et al. 2005). Acil servislerde bütün ağrılı işlemlerde kabul edilen uygulama PSA'dır. Bu amaçla kullanılan sedatif ve analjezik ilaçların çoğunda hipotansiyon ve solunum depresyonu gibi ciddi yan etkileri olması ve sedasyon analjezi uygulaması yapılan her hastanın uyanıklık haline dönünceye kadar yakın monitorizasyon ve gözlem gerekir. Bu durum, hemşirelik hizmet yükünü arttırmakta, hastanede kalış süresini uzatmakta ve acil servis iş yükünü arttırmaktadır (Robinson KS et al. 2005). Ayrıca, DRF redüksiyonu ağrı kontrolünde acil servis hekimlerini sedasyon analjeziye alternatif yöntemler bulmaya itmiştir (Padegimas EM et al. 2015).

PSA'da kullanılan ajanlarla ilgili literatür gözden geçirildiğinde ketofol (KF) kullanımının acil servislerde kullanımında artış görülmektedir. Bunun en önemli nedeni her iki ajanın birbirinin yan etkilerini baskılaması olarak düşünülmektedir (Camu F. et al. 2002). Akin A. ve ark.(2005) yaptığı prospektif randomize çift kör çalışmada çalışmasında, PF ve KF grupları arasındaki ortalama arter basınçlarındaki düşme değerlendirildiğinde, KF grubunda bu oran daha az olarak bulunmuştur. Shah A. ve ark.(2011) yaptığı randomize kontrollü çalışmada KF grubunda daha az bulantı-kusma olduğu, memnuniyet skorlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Thomas MC. ve ark.(2011) yaptığı çalışmada da; hipotansiyon ve solunumsal depresyon açısından riskli hasta gruplarında KF'ün propofol grubuna göre yan etki ve güvenliği açısından üstün olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalardan farklı olarak David H. ve ark.(2011) yaptığı randomize-kontrollü çalışmada KF ile PF grupları arasında solunumsal olaylar açısından herhangi bir fark olmadığı, ayrıca KF grubunda sedasyon derinliğinin daha çok olduğu ve ek propofol dozunun gerekliliğininde azalma olduğu gösterilmiştir. Andolfatto G. ve ark. (2012) çift kör randomize kontrollü çalışmasında KF ve PF gruplarında, havayolu ve solunumsal yan etki insidansının ve tedaviye bağlı hipotansiyon arasında fark olmadığı; ayrıca hasta ve uygulayıcı memnuniyetinin benzer olduğu gösterilmiştir. Miner JR. ve ark.(2015) yaptığı randomize kontrollü trial çalışmasında 3 farklı grup oluşturulmuştur. Bu gruplar; sadece propofol, propofol/ketamin 1:1, propofol/ketamin 4:1 olarak belirlenmiştir. Tedaviye bağlı ciddi yan etkiler açısından(hava yolu ve solunumsal yan etkiler) benzer olduğu gösterilmiştir. Üç grup arasında ağrı, hasta ve uygulayıcı memnuniyetinin benzer olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalar eşliğinde; ketofolün acil serviste uygulanan PSA'da iyi bir kombinasyon olacağı düşünülmüştür. Çalışmamızda PSA grubunda önceki çalışmalara benzer şekilde hava yolu ve solunumsal yan etkiler ile tedaviye bağlı hipotansiyon gibi ciddi yan etkiler görülmemiştir.

Willmann EV. ve ark.(2007) prospektif olgu serisinde, 144 hastada KF kullanılmış ve hiç bir hastada hipotansiyon ve bulantı gelişmemiş, üç hastada derlenme ajitasyonu ve hipoksi tespit edilmiştir. Miner JR. ve ark.(2015) yaptığı randomize kontrollü çalışmasında 1:1 ketofol grubunda, 4:1 ketofol ve yanlız propofol grubuna göre daha fazla derlenme ajitasyonu , Andolfatto G. ve ark.(2012) çalışmasında da aynı şekilde ketofol grubunda daha fazla derlenme ajitasyonu görülmüştür. Çalışmamızda bu çalışmalara benzer şekilde bir hastada derlenme ajitasyonu görülmüştür. Tezel O. ve ark.(2014) prospektif randomize çalışmasında; omuz çıkığı tespit edilen hastalar iki gruba ayrılmış, bir gruba supraskapüler sinir bloğu diğer gruba da ketamin uygulanmıştır. Blok grubunda çalışmamıza benzer şekilde hiç yan etki-komplikasyon gözlenmezken, sedasyon analjezi grubunda ise sadece ketamin kullanıldığı için, ketaminin yan etkilerine bağlı olarak çalışmamıza göre daha fazla yan etki görülmüştür.

Derlenme süreleri açısından değerlendirildiğinde; Miner JR. ve ark.(2015) yaptığı randomize kontrollü çalışmasında derlenme süreleri ketofol 1:1 grubunda diğer gruplara (ketofol 4:1 ve yalnız propofol) oranla daha uzun tespit edilmiştir (10dk.,8dk. ve 6dk., sırasıya). Bu çalışmada derlenme süresi ortalamasının çalışmamıza göre daha kısa tespit edilmesinin sebebi, redüksiyondan yaklaşık 20 dk. öncesinde hastalara ağrı kontrolü için morfin uygulanmasıdır. Derlenme süresi de son ek sedasyon ilacının dozu verildikten sonra hesaplandığı için ve sonuçlar median ortalama olarak verildiği için daha kısa görülmüştür. Andolfatto G. ve ark.(2012) yaptığı çift kör randomize kontrollü çalışmasında ketofol grubunda propofol grubuna oranla derlenme süresi daha uzun tespit edilmiştir (8 dk.& 6 dk). Bu çalışmada da hastalara verilen başlangıç dozu(0.375 mg/kg her bir ajan için) bizim çalışmamıza göre(0.5 mg/kg) düşük olup sonrasında hastalara sedasyon ihtiyacına göre ek sedasyon verilmiştir ve hastaların yarıdan fazlasında ek sedasyona ihtiyaç olmuştur. Ayrıca derlenme zamanı istatistiksel olarak median ortalamalar verildiği için bizim çalışmamıza göre düşük gibi görülse de ortalama derlenme süreleri bizim çalışmamıza benzerdir. Erden IA. ve ark. (2010) ketamin ve propofolün farklı dozlarda kullanıldığı randomize çift kör çalışmadan birinci gruba 0,5 mg/kg ketamin ve 0,5 mg/kg propofol verilirken ikinci gruba 0,25 mg/kg ketamin ve 0,5 mg/kg propofol verilmiştir. Derlenme süresi birinci grupta 12.1±1 dk. iken ikinci grupta 13.8±0.8 dk. bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da; KF grubunda derlenme süresi 16.7±3.6 dk. olarak benzer bulunmuştur. Willmann EV. ve ark (2007) 144 olguyu kapsayan olgu serisinde derlenme zamanı ortalaması bizim çalışmamıza benzer olarak tespit edilmiştir (18). Propofol ve ketamin gibi sedasyonda kullanılan ajanların, yan etkileri, komplikasyonları ve derlenme süreleri düşünüldüğünde; ağrılı ortopedik girişimlerde, ketamin ya da propofol yerine ketofol tercih edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Taburculuk süreleri açısından değerlendirildiğinde; Myderrizi N. ve ark.(2011) yaptığı prospektif randomize klinik çalışmada, DRF olan 96 hasta, PSA ve HB grubu olarak ikiye ayrılmış ve her gruba 48 hasta dahil edilmiştir. Hastaların başvuru zamanından taburcu oldukları zamana kadar geçen süre değerlendirildiğinde PSA grubundaki taburculuk süresi 2,63±0,96 sa, hematom bloğu grubunda ise 0,90±0,47 sa olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda blok grubunda buna benzer taburculuk süresi bulunmuştur. Fakat PSA grubundaki taburculuk süresi çalışmamıza göre daha uzun tespit edilmiştir. (157 dk & 125 dk.) Taburculuk süresinin uzun olmasının sebepleri arasında anestezi alacak hasta grubunun hazırlık safhasında bekleme sürelerinin uzun olmasıdır. Funk L. ve ark.(1997) yaptığı çalışmada distal radius kırığı olan 58 hasta, ağrı kontrolü açısından üç gruba ayrılmıştır. Bir gruba PF, bir gruba sadece HB, diğer gruba ise HB ve midazolam kombinasyonu uygulanmıştır. Grupların taburculuk sürelerine bakıldığında bizim çalışmamıza göre çok uzun olduğu görülmüştür. Bunun ana nedenleri; anestezi ekibi ve prosedürü uygulayacak personelin beklenmesidir. Çalışmamızda ağrı kontrolü için gerekli prosedürler acil tıp uzmanı tarafından uygulandığı için taburculuk süresi çok daha kısa tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki redüksiyon VAS skorları arasında gruplar arasında istatistiksel olarak fark görülse de (PSA 3,45±10.63 , SRSB: 22.48±15.63 ve $p<0.01$), PSA nin olası komplikasyonları düşünüldüğünde bu fark kabul edilebilir seviyededir. Ayrıca SRSB grubundaki başvuru ve redüksiyon VAS skorları (98.05 ± 3.19, 22.48±15.63, $p<0.01$) arasındaki fark bunu desteklemektedir.

Çalışmamızdaki kısıtlılıklar; çalışma süresinin kısa olması, olgu sayısının göreceli olarak az olmasına neden olmuştur. Ayrıca; SRSB uygulanan hastalarda blok yapılan bölgede daha sonra gelişebilecek enfeksiyon gibi yan etkiler ve uzun dönem komplikasyonlar değerlendirilmemiştir.

Sonuç

Distal radius kırığının redüksiyonunda; suprakondiler radial sinir bloğunun, acil servislerde USG eşliğinde kolay uygulanabilmesi, redüksiyon esnasındaki VAS skorlarının sedasyon analjeziye benzer şekilde başarılı olması, hastanede kalış süresi açısından avantajlı olması, hasta-hekim memnuniyetinde fark olmaması ve komplikasyonlar açısından oldukça güvenli olması sebebi ile prosedurel sedasyon analjeziye önemli bir alternatif olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte daha geniş serili çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğu görülmüştür.

Kaynaklar

1. De Lorenzo RA., Mayer D. (1990) Geehr EC. Analyzing clinical case distributions to improve an emergency medicine clerkship. Ann Emerg Med. 19(7): p. 746-51.
2. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2008 Emergency Department Summary Tables-2008_ed_web_tables.pdf. Accessed April 27. 2014.
3. Karagas MR., Baron JA., Barrett JA., et al., (1996) Patterns of fracture among the United States elderly: geographic and fluoride effects. Ann Epidemiol. 6(3): p. 209-16.
4. Court-Brown CM., Caesar B. (2006) Epidemiology of adult fractures: A review. Injury. 37(8): p. 691-7.
5. Koval K., Haidukewych GJ., Service B., et al., (2014) Controversies in the Management of Distal Radius Fractures. J Am Acad Orthop Surg. 22(9): p. 566-575.
6. Lewis LM., Lasater LC., Brooks CB. (1994) Are emergency physicians too stingy with analgesics? South Med J. 87(1): p. 7-9.
7. Wilson JE., Pendleton JM. (1989) Oligoanalgesia in the emergency department. Am J Emerg Med. 7(6): p. 620-3.
8. Brennan F., Carr DB., Cousins M. (2007) Pain management: a fundamental human right. Anesth Analg. 105(1): p. 205-21.
9. Robinson KS., Jagim MM., and Ray CE., (2005) Nursing workforce issues and trends affecting emergency departments. Nurs Manage. 36(9): p. 46-53.
10. Padegimas EM., and Ilyas AM. (2015) Distal radius fractures: emergency department evaluation and management. Orthop Clin North Am. 46(2): p. 259-70.
11. Camu F. and Vanlersberghe C. (2002) Pharmacology of systemic analgesics. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 16(4): p. 475-88.
12. Akin A., Esmaoglu A., Guler G., et al., (2005) Propofol and propofol-ketamine in pediatric patients undergoing cardiac catheterization. Pediatr Cardiol. 26(5): p. 553-7.
13. Shah A., Mosdossy G., Mcleod S., et al., (2011) A blinded, randomized controlled trial to evaluate ketamine/propofol versus ketamine alone for procedural sedation in children. Ann Emerg Med. 57(5): p. 425-33 e2.
14. Thomas MC., Jennett-Reznek AM., and Patanwala AE. (2011) Combination of ketamine and propofol versus either agent alone for procedural sedation in the emergency department. Am J Health Syst Pharm. 68(23): p. 2248-56.
15. David H, Shipp J. (2011) Combined ketamine/propofol for emergency department procedural sedation. Ann Emerg Med. 57: p. 453-441.
16. Andolfatto G., Abu-Laban RB., Zed PJ., et al., (2012) Ketamine-propofol combination (ketofol) versus propofol alone for emergency department procedural sedation and analgesia: a randomized double-blind trial. Ann Emerg Med. 59(6): p. 504-12 e1-2.
17. Miner JR., Moore JC., Austad EC., et al., (2015) Randomized, double-blinded, clinical trial of propofol, 1:1 propofol/ketamine, and 4:1 propofol/ketamine for deep procedural sedation in the emergency department. Ann Emerg Med. 65(5): p. 479-488 e2.

18. Willman EV. And Andolfatto G. (2007) A prospective evaluation of "ketofol" (ketamine/propofol combination) for procedural sedation and analgesia in the emergency department. Ann Emerg Med. 49(1): p. 23-30.

19. Tezel O., Kaldirim U., Bilgic S., et al., (2014) A comparison of suprascapular nerve block and procedural sedation analgesia in shoulder dislocation reduction. Am J Emerg Med,. 32(6): p. 549-52.

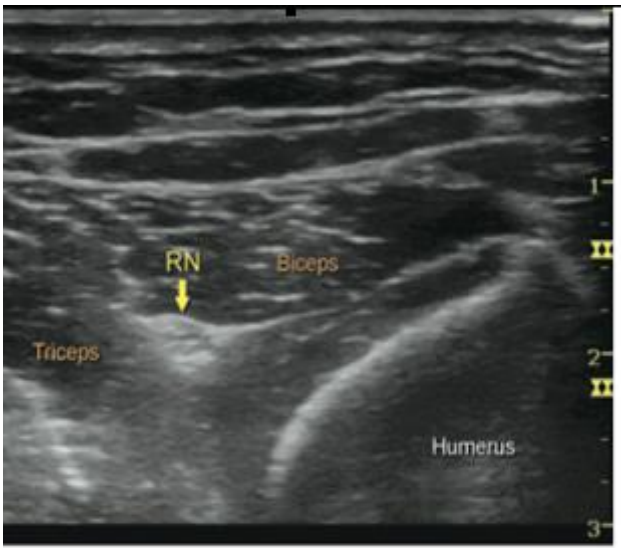
20. Erden IA., Pamuk AG., Akinci SB., et al.,(2010) Comparison of two ketamine-propofol dosing regimens for sedation during interventional radiology procedures. Minerva Anestesiol. 76(4): p.260-5.

21. Myderrizi N. and Mema B. (2011) The hematoma block an effective alternative for fracture reduction in distal radius fractures. Med Arh. 65(4): p. 239-42.

22. Funk L. (1997) A prospective trial to compare three anaesthetic techniques used for the reduction of fractures of the distal radius. Injury: International journal of the care of the injured. 28(3): p. 209-212.

Şekil 1: USG Probu ve Hasta Pozisyonu

Şekil 2: Radial Sinirin USG ile Görüntüsü



RN: Radial Sinir

Presentation ID / Sunum No= 48

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Femur ve Tibia Cisim Kırıklarında AO Intramedullar Kilitli Çivi Uygulamalarımız Sonrası Gelişen Komplikasyonlar ve Son 25 Yılda Bu Sorunlara Üretilen Çözümler

Dr. Hakan Aslan[1] , Dr. Evrim Duman[2]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH
[2]Sağlk Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH

Giriş:

İkinci dünya savaşı sırasında intramedullar (IM) çivilemenin babası olarak kabul edilen Gerhard Küntscher 1. Jenerasyon çivileme başlığı altında IM çivileme konsepti ve ilkelerini ortaya koyarak IM kanalın, IM cihazlarla doldurulması ve stabil hale getirilmesi fikrini ortaya atmıştır. Gerhard Küntscher'le başlayan IM çivi uygulaması, 1990'lı yıllardan itibaren giderek daha fazla popüler olmaya başlamış ve günümüzde travma ve ortopedik cerrahide artık standart bir işlem haline gelmiştir. Modern tıptaki değişim ve yenilikler IM çivi dizaynı ve uygulamasını da etkileyerek daha güçlü ve daha stabil yapıda çivilerin geliştirilmesine ön ayak olmuştur[1,2].

Bu çalışmanın amacı 25 yıl öncesinde kliniğimizde 2.jenerasyon AO IM çivi uygulanan femur ve tibia kırıklarının cerrahisi sırası karşılaştığımız güçlükler ve cerrahi sonrasında sonuçlarımıza yansıyan kısalık, rotasyon ve yanlış açılaşma gibi komplikasyonları gözönüne alarak, günümüzde bu sorunlara getirilen çözümleri, IM çivilerde çeyrek asırlık dönemde yapılan değişiklik ve gelişmeleri inceleyerek değerlendirmektir.

Yöntem ve Gereçler:

Nisan 1993-Haziran 1995 yılları arasında Sağlık Bakanlığı Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği'nde tibia ve femur kırığı olan 25 hasta AO universal IM kilitli çivisi ile tedavi edildi. Hastaların 13'ü femur, 12'i ise tibia kırığıydı. Femur kırığı olan 13 hastanın 10 'u erkek, 3'ü kadın, 12 tibia kırığının ise 9'u erkek, 3'ü kadındı. Hastaların ortalama takip süresi 14 ay (4-25 ay), ortalama yaşları 30.6 (15-62) idi. Tüm kırıklar gözönüne alındığında 17 kapalı (%68), 8 açık (%32) kırık mevcuttu. 12 tibia kırığının 6'sı kapalı, 2'si Gustilo Anderson (GA) tip 1, 2'si GA tip 2, 1'i GA tip 3A ve 1'i GA tip 3B açık kırıktı. 2 femur kırığında ise GA tip 1 açık kırık mevcuttu. Tibia kırıkları göz önüne alındığında Winquist – Hansen (WH) sınıflamasına göre 5 hastada tip 1, 2 hastada tip 2, 1 hastada tip 3, 4 hastada ise tip 4 kırık mevcuttu. Yine aynı şekilde 13 femur kırığı olan hastanın WH sınıflamasına göre 7'i tip1, 2'si tip 2, 2'si tip 3 ve 2'i tip 4 kırıktı. Tibia kırıklarının 6'ı otomobil kazası, 2'si motosiklet kazası, 2'i düşme ve 2'i ise iş kazası sonucu, femur kırıklarının 11'i otomobil, 1'i düşme, 1'i ise iş kazası sonucu oluşmuştu. 4 femur kırığına daha önce plak+vida, yine femur kırığı olan 1 hastaya ise plak+Küntscher çivisi uygulanmıştı. AO universal çivi uygulaması düşünülen tüm hastalarda yaklaşık çivi boyunu saptamak için ameliyat öncesi kontrlateral femur ve tibianın ölçülü grafileri çekildi. Tibia kırıkları yatışı takiben en erken 4, en geç 32.günde opere edildi. Femur kırıkları ise en erken 6, en geç 16.günde opere edildi.

Tibia kırığı nedeni ile opere edilen hastaların 8'ine statik, 4'üne ise dinamik kilitleme yapıldı. Femur kırığı olan 10 hastaya dinamik, 3 hastaya ise statik kilitleme yapıldı. Statik kilitleme yapılan hiçbir hastaya rutin dinamizasyon işlemi yapılmadı. Distal kilitleme yapılan toplam 16 (%64) kilitleme serbest el tekniği ile gerçekleştirildi. Cerrahi uygulanan hiçbir hastaya spongios ya da kortikal kemik grefti kullanılmadı. Cerrahi sonrası tibia kırığı olan bir hasta hariç (kontrlateral diz üstü ampütasyonu mevcuttu) tüm hastalar 1. günde koltuk değneği ile ayağa kaldırıldı. Cerrahi sonrası 1. günde hamstring ve kuadriseps egzersizleri başlatıldı. Hastaların tolere edebileceği ölçüde eklem hareketlerine izin verildi. Statik kilitleme yapılan

hastalarda kontrol grafilerinde kallus oluşumu görülene dek (yaklaşık 6. haftaya kadar) ağırlık verdirilmedi. Dinamik kilitleme yapılan hastalara ise cerrahi sonrası 1. günde parsiyel ağırlık verdirildi.

Hastaların radyolojik kontrolü cerrahi sonrası 1. Gün, 3. hafta, 6. hafta ve sonrasında aylık kontroller şeklinde gerçekleştirildi.

Cerrahi Teknik:

Tüm tibia kırıklarında supin, femur kırıklarında supin ya da yan yatar pozisyonda çalışıldı. Femur kırıklarında IM çivi giriş yeri olarak piriform fossa, tibia kırıklarında ise tüberositas tibianın hafif medial ve süperioru hedef alındı. Giriş deliği önce drillendi daha sonra kanal genişletici kullanılarak işleme devam edildi. Klavuz tel kanal içerisine yönlendirilerek kırık hattına ulaşıldı. Skopi yardımı ile kırık redükte edilerek klavuz tel distale ilerletildi. Bu işlem 13 hastada(%52) kırık hattı açılmadan, 12 hastada (%48) ise kırık hattı açılarak gerçekleştirildi. Daha sonra IM kanalı oyma işlemine geçildi. Gerekli çivi çapına ulaşıldıktan sonra, çivi skopi kontrolünde çakıldı. Tüm distal kilitlemeler serbest el tekniği ile gerçekleştirildi.

Sonuçlar:

Femur ve tibia radyolojik ve klinik değerlendirme, Klemm ve Börner kriterlerine göre yapıldı[3]. Femur kırıklarında; 6 hastada mükemmel, 6 hastada iyi ve 1 hastada orta sonuç elde edildi. Tibia kırıklarında ise 6 hastada mükemmel, 4 hastada iyi ve 2 hastada orta sonuç elde edildi. Cerrahi sonrası bir hastamızda 5. ayda derin enfeksiyon gelişti. Bu hastaya enfeksiyonun geçmemesi ve kırık kaynaması yeterli olması üzerine çivinin çıkarılması ve debridman işlemi için gün verildi. Orta sonuç elde ettiğimiz aynı motosiklet kazasında yaralanan 2 tibia kırığının birisi GA tip 3A diğeri ise GA tip 3B kırıktı. GA tip 3 A kırığı olan hastaya yara debridmanını takiben eksternal fiksatör uygulandı. Sonrasında fiksatör çıkarılarak statik kilitli çivileme uygulandı ve kaynama sağlandı. GA tip 3 B kırığı olan hastaya ise debridman+ Plastik ve Rekonstrüktif cerrahi tarafından flep çevirme işlemi uygulandı. Takiben İlizarov eksternal fiksatörü uygulandı. Hastanın kemik dokusunda kayıp olması nedeni ile İlizarov yöntemi ile segment kaydırma işlemi yapıldı. Ancak kaynama gözlenmemesi nedeniyle hastaya statik kilitli çivileme uygulandı ve kaynama sağlandı. Ameliyat sonrası hiçbir hastamızda çivi ya da vida kırılması izlenmedi. 2 hastamızda kilitleme problemi oldu. Proksimale yakın tibia kırığı olan ilk hastamızda proksimal klavuzun tibia çivisine yeterli sıkılıkta tespit edilmemesi nedeniyle cerrahi sonrası proksimal vidaların hedefi bulmadığı, vida deliğinde olmadığı gözlendi. Bu hastamızda ameliyat sonrası dönemde diz altı yürüme alçısı yapıldı ve takiplerinde kırığın kaynadığı gözlendi. Diğer hastamız ise W.H tip 1 femur cisim kırığıydı ve ameliyat sonrası dönemde distal kilit vidasının yerinde olmadığı gözlendi. Hastada kırık bir problem olmadan kaynadı.

2 hasta dışında tüm hastalarda ortalama diz fleksiyonu 125° olarak saptandı. 2 hastada (%8) diz fleksiyonu 90º idi. Hastaların biri femur kırığı nedeni ile daha önce plak vida ile tedavi edilmişti diğer hasta ise GA tip 3b açık kırığı nedeni ile daha önce 2 kez opere edilmişti. Hastalarda kalça fleksiyonu ise ortalama 120° olarak saptandı. Ayak bileği hareketleri ise tüm hastalarda tamdı. Kısıtlılık gözlenmedi. Son dönem takiplerinde femur kırığı olan 2 hastada 0.5cm, 1 hastada 1 cm'lik kısalık, tibia kırığı olan 3 hastada 0.5cm'lik, 2 hastada 1cm'lik, 1 hastada 2 cm.'lik kısalık meydana geldi. Femur kırığı olan 2 hastada 5°-10°'lik, 1 hastada ise 15°'lik valgus angulasyonu izlendi. Tibia kırığı olan 3 hastada 5°-10°'lik, 1 hastada 15°'lik valgus angulasyonu, 1 hastada ise 25º'lik rekurvatum deformitesi gözlendi. Femur kırığı olan 3 hastada 5-10°'lik dış rotasyon deformitesi, 1 hastada ise 15°'lik dış rotasyon deformitesi izlendi. Tibia kırığı olan 4 hastada 5-10°'lik dış rotasyon deformitesi, 1 hastada 15°'lik dış rotasyon deformitesi izlendi. (Tablo 1-2-3)

Femur kırığı olan 5 hastada trokanter majörde heterotopik osseifikasyon (H.O) gelişti. Robert-Brumback sınıflamasına göre 3 hastada evre 1, 1 hastada evre 2 ve 1 hastada da evre 3 H.O mevcuttu. Evre 1-2 H.O'u olan hasta hareketleri tamdı. Evre 3 HO'u olan hastada kalça hareketleri tama yakın ancak trokanterik bölgede ağrısı mevcuttu.

Tartışma:

Çalışmamızda femur ve tibia kırıkları ortak olarak değerlendirildiğinde toplam 8 hastada dış rotasyon, 7 hastada valgus angulasyonu, 9 hastada kısalık ve bir hastada rekurvatum deformitesi gelişmiştir.

Hastaların kırık lokalizasyonları değerlendirildiğinde femur kırığı olan 4, tibia kırığı olan 2 hastada metafizyodiafizeyal bileşkeye yakın yerde, 2 tibia kırığı ise metafizeyal bölgede yer alıyordu. 2. Jenerasyon çivilerde cerrahi endikasyon sınırları genişledikçe metafizeyal kırıklarda yetersiz fiksasyon ve yüksek vida kırılma oranları problem olarak karşımıza çıkmaya başlamıştır. Son yıllarda 3. Jenerasyon IM çivilerle beraber Krettek ve ark.ları, Poller vida konseptini ortaya koymuştur[4]. Kilitli vidalar rotasyon ve uzunluğu kontrol ederler. İlave olarak kullanılan Poller (bloke edici vida) vida, çivinin anguler ve translasyonel stabilitesini sağlar. Metafizeyal geniş kemikte bikortikal vida kullanılarak çivinin geçeceği yerde dar bir koridor oluşturulur. Poller vidalar, IM kanalı bloke ederek klavuz telinin ya da çivinin doğru açıda uygulanımını kolaylaştırırlar. Çalışmamız sırasında kilitli vidaların yerinde olmadığı iki hastamızı göz önüne aldığımızda, bu vidaların kilitleme işlemini gerçekleştirmemekle beraber IM çivinin rotasyonuna engel olduğunu, düşükte olsa bir miktar stabilitesine katkıda bulunduğunu yani bir nevi Poller vida görevi üstlendiği çıkarımına varabilmek mümkündür. Poller vida fikri, cerrahi uyguladığımız tarihlerde hayata geçirilmiş olsaydı sonuçlarımıza yansıyan açısal ve rotasyonel deformiteleri azaltabilme şansımız olabilirdi.

IM çivilerin son yıllarda genişleyen endikasyon sınırları, özellikle metafizeyal bölge kırıklarında fiksasyonun stabilite problemlerini de beraberinde getirmiştir[5,6]. Son yıllarda IM çivilerin metafizeyal uygulanımını kolaylaştırmak, komplikasyonları azaltabilmek için, kilitleme seçeneklerinde yenilikler ve tasarımda değişikliklere gidilmiştir. Geleneksel tibia çivilerinde proksimalde 2 ya da 3, modern çivilerde 5 ya da daha fazla vida deliği, distalde 2 ya da 3, modern IM kilitli çivilerde ise distalde 4 adet vida deliği yer alır. Ancak farkı sadece vida deliği sayısı yaratmaz. Modern çivilerde vidaların uygulanım planları da farklıdır. Farklı planlarda vida uygulanımı ile stabiliteyi arttırabilmek mümkündür[5]. Wolinsky ve ark.ları proksimal tibia modelinde proksimal kilitlemenin aksiyel ve torsiyonel gücünü araştırmışlardır. 4 farklı kilitleme sisteminin karşılaştırıldığı bu çalışmada transvers olarak uygulanan vidanın, axsiyel gücü ve translasyonel gücü %28 oranında arttırdığını saptamışlardır[7]. Son yıllarda IM çivi konseptinde diğer bir yenilik açısal stabil kilitleme tasarımıdır. Açısal stabilite ilk defa daha yüksek kemik implant stabilitesini sağlamak amaçlı plak+vida osteosentezinde tanımlanmıştır. Bu tasarım özellikle metafizeyal bölge uygulanımlarındaki problemlere çözüm amaçlı IM çivilere adapte edilmiştir. Çivinin kilit deliğine yivli ya da mühür şeklinde halkanın implante edilmesi ya da özel bir kilitleme vidasının üzerine kol düzeneğinin (sleeve) eklenmesi gibi farklı şekillerde uygulanabilmektedir[5]. Gueorguiev ve ark.ları deneysel çalışmalarında stabil olmayan tibia kırıklarında açısal stabil kilitleme mekanizmasını geleneksel kilitleme yöntemi ile karşılaştırmışlar ve uyguladıkları biyomekanik testler sonucu torsiyonel stabilitenin, anguler stabil grupta anlamlı olarak yüksek olduğunu saptamışlardır[8]. Yine Wanhert ve ark. ları açısal stabil sistemle yaptıkları çalışmada torsiyonel güçte %70 oranında artış, aksiyel yüklenmede güçte %10 artış, kırık hareketinde %10 azalma saptamışlardır[5]. Sonuç olarak, 8 hastamızda endikasyon sınırlarının geniş tutulması nedeniyle sonuçlarımıza da yansıyan, metafizeyal bölgedeki kırıklarda karşımıza çıkan rotasyonel ve açısal problemlere günümüzde çözüm olabilecek tasarımlar geliştirilmiştir.

Çalışmamızda 6'ı tibia, 3'ü femur parçalı kırığı olan 9 hastamızda karşılaştığımız diğer bir sorun ameliyat sonrası dönemde gözlediğimiz kısalık problemi olmuştur. Bu hastaların tümüne statik kilitlenme uygulandı. Hastaların hiçbirine rutin dinamizasyon işlemi yapılmadı. Kısalık gelişen hastalarımızın birinde GA tip 3B tibia kırığı mevcuttu ve son takibinde vidaların irritasyonu nedeni ile hem distal hem de proksimaldeki vidaların başka bir merkezde çıkarıldığı izlendi. Yine tibia kırığı olan diğer hastaya daha önce başka bir merkezde plak+vida tespiti yapılmıştı. İleri derecede açısal deformitesi olan hastaya düzeltici osteotomi yapılarak IM kilitli çivileme uygulanmıştı. 90'lı yıllarda statik kilitlemelerin rutin dinamize hale getirilmesi konusunda tam bir görüş birliği oluşmamıştı. Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucu ortak görüş; çivinin dinamizasyonu, kilitli vidaların alınmasını takiben kırık kompresyonunu sağlar. Kırık hattındaki mikrohareket osteogenezisi stimüle eder. Kırık fragmanları arasındaki boşluk fazla ve kırık çok parçalı ise dinamizasyon sonrası redüksiyon kaybı, kısalık ve rotasyon problemi oluşabilir. Femur ve tibia kırıklarında gecikmiş kaynama ve kaynamama olgularında başlangıç cerrahisi sonrası 24. Haftadan önce yapılan dinamizasyon işleminin atravmatik ve etkin bir yöntem olduğu yönündedir[9-11]. Yukarıda belirttiğimiz 2 hastamızdaki özel durum saptadığımız kısalığı açıklayabilir. Ancak diğer 5 hastada stabilite probleminin saptadığımız kısalık üzerinde etkili olduğunu düşünüyoruz.

Son 25 yılda femur ve tibia kırıklarında IM çivi uygulanımında çivinin giriş yerinde de farklılar gelişmiştir. Vakalarımızda femur çivisi için giriş yeri piriform fossa (PF), tibia çivisi için giriş yeri olarak tüberositas tibianın hafif mediali ve proksimali tercih edilmiştir. Günümüzde ise femur kırıklarında modern femoral IM çivi dizaynları çoğunlukla trokanter majör(TM) girişlidir. Sheth ve ark. ları TM ve PF'nın antegrad giriş noktası olarak kullanıldığı çalışmaları içine alan bir metaanalizde, TM'ü hedef alan girişlerde

operasyon süresinde yaklaşık 20 dakika, floroskopi süresinde ise yaklaşık 25 saniye daha az kullanım saptamışlardır. Giriş noktasının gecikmiş kaynama ya da kaynamama üzerinde ise farklılık göstermediğini belirtmektedirler[12]. Farhang ve ark.ları 374 kadavra femurunda yaptıkları çalışmada ideal giriş yerinin TM'ün apeksinin yaklaşık 5mm. posterioru olduğunu rapor etmişlerdir[13]. Son yıllarda tibial çivilerde ise suprapatellar yaklaşım popularize olmaya başlamıştır. Bu yaklaşımla IM çivi tibianın longitudinal aksına daha paralel olarak yollanabilir. Böylece posterior korteksin iatrojenik kırık ve kısa proksimal fragmanın anteriora açılaşma riski azaltılabilir[14].

Çalışmamızda açık kırıklar da dahil olmak üzere tüm hastalara oymalı IM çivi uygulaması yapıldı. Buna karşılık geç enfeksiyon gelişen bir hasta dışında hastalarımızda enfeksiyon gözlemedik. Açık kırığı olan hastalarımızda cerrahi müdahale zamanlarına baktığımızda ilk 6 saat içerisinde antibiyotik tedavisinin başlanması, yara yerinin yıkanması ve debridmanı, enfeksiyonla mücadelede etkili olduğunu düşünüyoruz. Ancak takip eden dönemde hastaların cerrahiye geç dönemde alınması, hastanede yatış sürelerinin uzaması ve morbiditelerinin devam etmesi gibi dezavantajları da beraberinde getirmiştir. Günümüzde açık femur ve tibia kırıklarının tedavisinde ilk tercih enfeksiyon risklerinin düşük olması nedeni ile oymasız çivilerdir[15]. Fu ve ark.larının açık tibia kırıklarında oymasız çiviler ve eksternal fiksatörleri kıyasladıkları metaanaliz çalışmada uygun antibiyotik ve debridman sonrası uygulandıklarında yüzeyel enfeksiyon görülme açısından aralarında fark olmadığını saptamışlardır. Oymasız tibial çivilerin ekstremite açılaşmasını daha iyi sağladığını, eklem hareketleri açısından sonuçların eksternal fiksatörlere göre daha iyi olduğunu belirmektedirler. Ancak oymasız çivilerde yük direkt olarak vidalara aktarıldığı için erken yük verilmesi durumunda implant yetmezliğine yol açabileceği konusunda dikkatli olunmalıdır[16].

Günümüzde metafizeyal ve metafizyodiafizeyal bölgeye yakın kırıklarda IM çivi uygulaması sonrası gelişen rotasyonel ve açısal sorunlara, kanal içi bloke edici vidalar, farklı planlarda uygulanabilen vida sistemleri, açısal stabil vida uygulanımına sahip modern tasarımlar ile çözüm getirilmiştir. Geçmişten geleceğe bakabilmek mümkün olsaydı 25 yıl öncesinde uyguladığımız vakalarda karşımıza çıkan komplikasyonların çoğunu düzeltebilir, daha iyi sonuçlar elde edebilirdik. İnsanoğlunun hayal edebilme gücü sayesinde, biyomekanik mühendisliğinde ve cerrahi uygulamalardaki gelişmeleri takiben günümüzden 25 yıl sonrasında insan kemiğine tam uyumlu ve komplikasyonların en aza indirildiği yeni sistemlerle tanışmamız mümkün olacaktır.

Referanslar:

1. Thomas A Russell. Intramedullary Nailing: Evolutions of Femoral Intramedullary Nailing: First to Fourth Generations. J Orthop Trauma. 2011 Dec;25 Suppl 3:S135-8.
2. Vécsei V, Hajdu S, Negrin LL. Intramedullary nailing in fracture treatment: history, science and Küntscher's revolutionary influence in Vienna, Austria. Injury. 2011 Sep;42 Suppl 4:S1-5
3. Klemm KW, Börner M. Interlocking nailing of complex fractures of the femur and tibia. Clin Orthop Relat Res. 1986 Nov;(212):89-100.
4. Krettek C, Stepah C, Schandelmaier P et al. The use of Poller screws as blocking screws in stabilising tibial fractures treated with small diameter nails. J Bone Joint Surg Br. 1999;81:963–968.
5. Wähnert D, Gehweiler D. Complications of intramedullary nailing-Evolution of treatment. Injury. 2017 Jun;48 Suppl 1:S59-S63.
6. Kuhn S, Hansen M, Rommens PM. Extending the indications of intramedullary nailing with the Expert Tibial Nail. Acta Chir Orthop Traumatol Cech. 2008;75:77–87
7. Wolinsky PR, Dennis D, Crist BD, Curtiss S, Hazelwood SJ. The biomechanics of varied proximal locking screw configurations in a synthetic model of proximal third tibial fracture fixation. J Orthop Trauma. 2011 Mar;25(3):175-9.
8. Gueorguiev B, Ockert B, Schwieger K, Wähnert D, Lawson-Smith M, Windolf M, Stoffel K.Angular stability potentially permits fewer locking screws compared with conventional locking in intramedullary nailed distal tibia fractures: a biomechanical study. J Orthop Trauma. 2011 Jun;25(6):340-6.
9. Vaughn J, Gotha H, Cohen E, Fantry AJ, Feller RJ, Van Meter J, Hayda R, Born CT. Nail Dynamization for Delayed Union and Nonunion in Femur and Tibia Fractures. Orthopedics. 2016 Nov 1;39(6):e1117-e1123.
10. Rosa N, Marta M, Vaz M, Tavares SMO, Simoes R, Magalhães FD, Marques AT. Intramedullary nailing biomechanics: Evolution and challenges. Proc Inst Mech Eng H. 2019 Mar;233(3):295-308.
11. Vicenti G, Bizzoca D, Carrozzo M, Nappi V, Rifino F, Solarino G, Moretti B. The ideal timing for nail dynamization in femoral shaft delayed union and non-union. Int Orthop. 2019 Jan;43(1):217-222.

12. Sheth U, Gohal C, Chahal J, Nauth A, Dwyer T. Comparing Entry Points for Antegrade Nailing of Femoral Shaft Fractures. Orthopedics. 2016 Jan-Feb;39(1):e43-50.
13. Farhang K, Desai R, Wilber JH, Cooperman DR, Liu RW. An anatomical study of the entry point in the greater trochanter for intramedullary nailing. Bone Joint J. 2014 Sep;96-B(9):1274-81.
14. Franke J, Homeier A, Metz L, Wedel T, Alt V, Späť S, Hohendorff B, Schnettler R. Infrapatellar vs. suprapatellar approach to obtain an optimal insertion angle for intramedullary nailing of tibial fractures. Eur J Trauma Emerg Surg. 2018 Dec;44(6):927-938.
15. Elniel AR, Giannoudis PV. Open Fractures of the Lower Extremity: Current Management and Clinical Outcomes. EFORT Open Rev. 2018 May 21;3(5):316-325.
16. Fu Q, Zhu L, Lu J, Ma J, Chen A. External Fixation versus Unreamed Tibial Intramedullary Nailing for Open Tibial Fractures: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Sci Rep. 2018 Aug 24;8(1):12753.

Presentation ID / Sunum No= 68

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Chemo Sensitisation Effects of Proton Pump Inhibitors on Human Cervix Adenocarcinoma HeLa Cells

Asst.Prof.Dr. Dilay KARADEMİR
Sivas Cumhuriyet University, Medical Faculty, Department of Obstetrics and Gynecology, Turkey.

ABSTRACT

Restricted drug distribution in solid tumors is an important cause of drug resistance. Alkaline drugs sequestrate in acidic organelles, thus restricting drug distribution to distal cells and making it difficult to reach their target site, DNA. In our study, we aimed to investigate the *in vitro* anticancer effects of cisplatin (CIS) combinations with proton pump inhibitors pantoprazole (PPZ) and esomeprazole (EPZ) on cervical cancer cells.

The evaluation of CIS and PPIs for cytotoxicity on human cervix adenocarcinoma HeLa cells was performed by colorimetric XTT cell viability test. HeLa cells were seeded in a 96-well plate in an amount of 10,000 cells/well and treated alone with increasing concentrations of CIS (1.56, 3.125, 6.25, 12.5, 25, 50 µM), PPZ and EPZ (12.5, 25, 50, 100, 200, 400 µM) for 48 hours. According to IC_{50} values obtained; the cells were incubated with 100 µM PPZ and 100 µM EPZ for 3 hours. After the incubation time CIS was applied to the cells at increasing concentrations.

As a result, it was observed that the use of PPZ and EPZ together with CIS significantly increased the cytotoxic activity of the anticancer agent on the human cervical cancer cell line. While IC_{50} value of CIS treatment alone was calculated as 14.37 µM, IC_{50} values of CIS + PPZ and CIS + EPZ combinations were calculated as 9.56 µM and 10.25 µM, respectively.

The combination of proton pump inhibitors and cisplatin suggests that they may increase chemosensitivity and cytotoxicity of chemotherapeutic drugs on human cervical cancer cells.

Keywords: Cervical cancer, HeLa, Cisplatin, PPI, Cytotoxicity.

1. INTRODUCTION

Cervical cancer is one of the commonly detected cancers in females which affects more than 510,000 women and leads to 288,000 deaths every year (1). The estimated 5-year survival rate of the cervical carcinoma patients is more than 70% and the prognosis of advanced or recurrent cervical cancer is very poor (2). Chemotherapy is currently the standard treatment for those patients. The chemotherapeutic agent cisplatin, which is a small-molecule platinum compound and was originally found to inhibit bacterial growth and later identified as an anticancer agent, appears to most effectively treat advanced/recurrent cervical cancer (3). However, resistance to cisplatin, either intrinsic or acquired resistance, may develop, seriously compromising the efficacy of cisplatin.

The extracellular acidity is the distinctive feature of malignant tumors that play an important role in the selection of more aggressive cells that invade to survive in the invasion, metastasis, drug resistance, and a very hostile micro-environmental state. One of the most important mechanisms that enable tumor cells to survive in the acidic state is some proton exchangers, including vacuolar ATPase (V-ATPase). Tumor cells use proton pumps to prevent a lytic enzyme activation step that inevitably leads to self-digestion. Preclinical evidence has shown that an anti-acidic approach based on buffering molecules or inhibitors of proton

exchangers can enhance the effectiveness of chemotherapeutics. Actually, proton pump inhibition enhances the effect of immunotherapy and spontaneous anti-tumor immune response. Although these are the features described for malignancies, extracellular acidity has proven to play a key factor in the resistance of cancer cells to chemotherapeutics (4).

Therefore, combined use of proton pump inhibitors (PPIs) with chemotherapeutic agents has been gaining increasing attention in the cancer treatment. Based on the above information, in the present study we aimed to investigate whether esomeprazole and pantoprazole could enhance chemosensitivity of human cervix adenocarcinoma HeLa cells to cisplatin.

2. MATERIALS AND METHODS

Cell Culture Conditions and Reagents:

Human cervix adenocarcinoma HeLa (CCL-2) cells were acquired from American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA, USA). The cells were maintained in DMEM medium (Lonza, Walkersville, MD, USA), which was supplemented with 10 % (v/v) heat-inactivated fetal bovine serum (FBS) (Sigma-Aldrich St. Louis, MO, USA) and 1 % penicillin/streptomycin (Gibco Thermo Fisher Scientific). The cells were cultured in a 25 cm^2 cell culture flask and incubated at 37°C in a 5 % CO_2 humidified atmosphere until they reached approximately an 80-90 % confluence.

Cell Viability Assay:

The cell viability was assessed using the XTT (2,3-bis-(2-methoxy-4-nitro-5-sulfophenyl)-2H-tetrazolium-5-carboxanilide) assay (Roche Diagnostic, Germany). Cisplatin (CIS), Pantoprazole (PPZ) and Esomeprazole (EPZ) were diluted in DMEM before treatment. Cells were seeded in 96-well plates at the density of 1×10^4 cells per well in 50 µL of DMEM culture media and the cells were treated alone with increasing concentrations of CIS (1.56, 3.125, 6.25, 12.5, 25, 50 µM), PPZ and EPZ (12.5, 25, 50, 100, 200, 400 µM) for 48 hours. At the end of the incubation period, 50 µL XTT labeling mixture was added to each well for determination of living cells and then the plates were incubated at 37°C for another four h. After mixing, the absorbance of each well was measured using a microplate reader (Thermo, Germany) at 450 nm against the control. All experiments were conducted in three independent experiments, and the cell viability was expressed in % related to control (100 % of viability). Based on the IC50 values obtained, increased concentrations of CIS were applied to the cells two hours after 100 µM stable concentrations of PPZ and EPZ were applied.

Statistical analysis

The statistical analysis for the assays was performed using GraphPad Prism 7.0 (GraphPad). Data obtained from experiments were expressed as the mean ± standard deviation (SD) and ANOVA test with post hoc Dunnett's test was applied for versus control comparisons. All experiments were repeated three times. P value less than 0.05 is considered statistically significant.

3. RESULTS AND DISCUSSION

In the present study, our first aim was to evaluate the inhibitory effects of CIS, PPZ and EPZ on human cervix adenocarcinoma HeLa cells by applying the drugs in monotherapy for 48 h. Dose-response experiments were performed with each drug alone. The cells were treated with an increased concentration of CIS (1.56, 3.125, 6.25, 12.5, 25, 50 µM), PPZ and EPZ (12.5, 25, 50, 100, 200, 400 µM) and calculated IC_{50} values. As seen in **fig. 1**, CIS significantly inhibited cell growth at 6.25 µM and higher concentrations for 48 h in a dose-dependent manner. The IC_{50} value of CIS was calculated as 14.37 µM. On the other hand, it was observed that increasing concentrations of PPZ and EPZ did not show any significant difference on the cytotoxicity of HeLa cells.

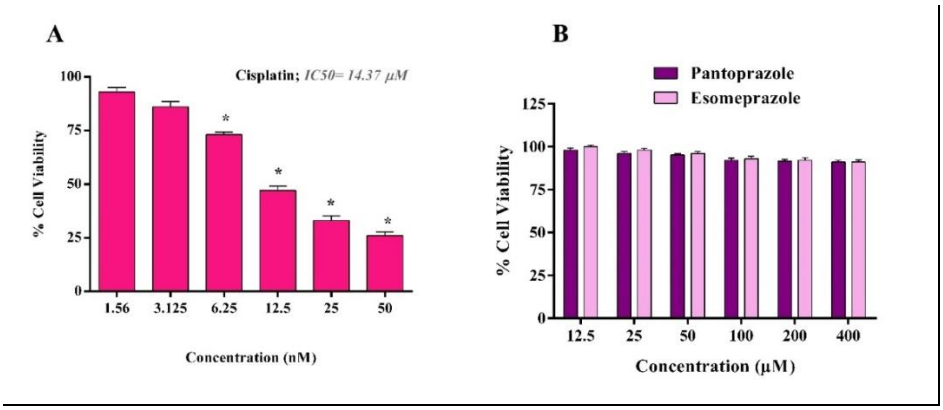


Figure 1. Antiproliferative activity of CIS, PPZ and EPZ on HeLa cells for 48 h. The differences are identified as * from control $p < 0.05$.

Our second aim was to verify whether CIS + EPZ and CIS + PPZ combinations have an effect on increasing the cytotoxic and chemosensitive effects of CIS on HeLa cells. According to IC50 value obtained; the cells were incubated with 100 µM PPZ and 100 µM EPZ for 3 hours. After the incubation time CIS was applied to the cells at increasing concentrations. As a result, it was observed that the use of PPZ and EPZ together with CIS significantly increased the cytotoxic activity of the anticancer agent on the human cervical cancer cell line. While IC50 value of CIS treatment alone was calculated as 14.37 µM, IC50 values of CIS + PPZ and CIS + EPZ combinations were calculated as 9.56 µM and 10.25 µM, respectively **(fig. 2)**.

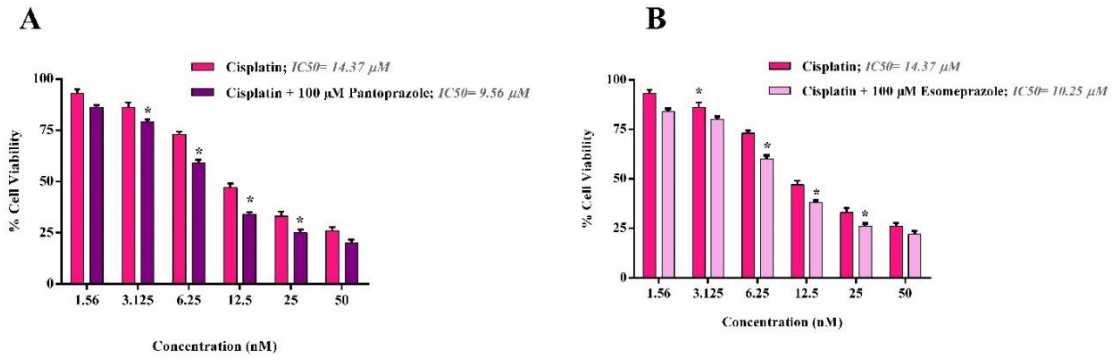


Figure 2. Antiproliferative activity of CIS + PPZ **(A)** and CIS + EPZ **(B)** on HeLa cells for 48 h. The differences are identified as * from control $p < 0.05$.

4. CONCLUSION

In summary, in this study we have shown that the antiproliferative effect of cisplatin, pantoprazole and esomeprazole on HeLa cells. We also clarified the cytotoxic and chemosensitive effects alteration of CIS + PPZ and CIS + EPZ combinations on HeLa cells. The results of this study showed that the combined use of proton pump inhibitors with cisplatin on the human cervical cancer cell line suggests that it may increase the chemosensitivity of the cancer cells and the cytotoxicity of the chemotherapeutic drug. In this respect, further studies are being carried out in our laboratory.

REFERENCES

1. Saslow D, Castle PE, Cox JT, et al. American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. CA Cancer J Clin 2007; 57: 7-28.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin 2007; 57: 43-66.
3. Lorusso D, Petrelli F, Coinu A, Raspagliesi F, Barni S. A systematic review comparing cisplatin and carboplatin plus paclitaxel-based chemotherapy for recurrent or metastatic cervical cancer. Gynecol Oncol. 2014;133(1):117–123.

4. Wang BY, Zhang J, Wang JL, Sun S, Wang ZH, Wang LP, et al. Intermittent high dose proton pump inhibitor enhances the antitumor effects of chemotherapy in metastatic breast cancer. J Exp Clin Cancer Res. J Exp Clin Cancer Res. 2015;34(1):1-12.

Presentation ID / Sunum No= 70

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Lokal Anestezi Altında Yapılan Sünnette Mukozaya Ek Topikal Anestezik Sprey Uygulamasının Ağrı Düzeyine Etkisi

Asst. Prof. Dr. Osman Akyüz[1]
[1]*Atlas Universitesi Medicine Hospital*
**Corresponding author: Osman Akyüz*

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada lokal anestezi altında yapılan sünnette, mukozaya ek topikal anestezik sprey uygulamasının ağrı skoruna olan etkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Haziran 2019 ile Mayıs 2020 tarihleri arasında yaşları 7 ila 10 (ortalama: 8.34 ± 0.36 yıl) arasında değişen, sünnet için kurumumuza başvuran toplam 84 çocuk çalışmaya dahil edildi. Hastalar rastgele yöntemle sadece penil ring blok yapılan (3 mg/kg lidokain) (Grup 1, n=42) ve penil ring blok (3 mg/kg lidokain) + mukozaya topikal anestezik uygulaması yapılan (%10'luk lidokain sprey 2 püskürtme) grup (Grup 2, n=42) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Numeric Rating Scale (NRS) ağrı skalası kullanılarak sünnet ve sütür atma sırasındaki ağrı skorları ölçülerek gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Sünnet esnasındaki NRS ağrı skoru ortalaması grup 1'de 3.75 ± 0.25, grup 2 'de ise 3.25 ± 0.24 olarak bulundu. NRS skoru istatistiksel olarak anlamlı olmasa da grup 2 lehine anlamlı olarak daha düşük saptandı (p =0.181). Sütür atma esnasındaki NRS ağrı skoru ortalaması ise, grup 1'de 3.65 ± 0.22 ve grup 2 'de 3.20 ± 0.12 olarak bulundu. Yine NRS skoru istatistiksel olarak anlamlı olmasa da grup 2 lehine anlamlı olarak daha düşük saptandı (p =0.352). Operasyon süresi açısından gruplar arasında farklılık saptanmazken, lokal anestezi etkisinin ortaya çıkması ve grup 2'de yine daha düşük bulunsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç: Lokal anestezi altında yapılan çocuk sünnetlerinde mukozaya yapılacak ek topikal anestezik sprey uygulaması, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ağrı skorlarında düşme sağlamaktadır. Sünnet esnasında dokunma hissinin azaltılarak işlemin daha konforlu bir şekilde yapılabilmesi ve gereksiz ek doz anestezik ilaç uygulanmasına engel olunması açısından, mukozaya ek topikal anestezik uygulaması yapılabilir.

Anahtar kelimeler: Sünnet; lokal anestezi; topikal anestezik; ağrı

GİRİŞ

Sünnet İnsanlık tarihinin en eski ve en sık uygulanan cerrahilerinden birisi olup, penisin uç kısmını örten derinin glans penisi açığa çıkaracak şekilde cerrahi olarak çıkartılmasıdır (1). Dünya sağlık örgütü verilerine göre, 15 yaş ve üzeri erkeklerin yaklaşık %33'ünün sünnetli olduğu bildirilmiştir (2). Ülkemizde erkek çocukların neredeyse tamamı sünnet edilmektedir. Moris ve arkadaşları yakın zamanda yaptıkları çalışmada ülkemizeözgü sünnet prevalans tahminini ise 98.6% olarak bildirmişlerdir (3).

Sünnet işlemi lokal anestezi, genel anestezi veya sedoanaljezi altında yapılabilmektedir. Ülkemizde yapılan sünnetler sıklıkla dini nedenlerden dolayı yapılmakta olup, aileler çocuğun sünnet olduğunun bilincinde olmasını istemektedirler. Bu nedenle sünnet için genellikle okul öncesi dönem seçilmekte ve işlem

lokal anestezi altında yaptırılmaktadır (4). Sünnet öncesinde lokal anestezik ajanın enjeksiyonu için iğne uygulaması çocuklar için ciddi bir korku kaynağı oluşturmaktadır (5).Daha önce yapılan bir çalışmada, prepisyumun ultrastrictural yapısı incelenmiş ve sinir bakımından oldukça zengin olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla lokal anestezik uygulaması ile ağrı ortadan kalksa da, bu zengin sinir yapısı nedeniyle dokunma duyusu çoğunlukla devam etmekte ve çocuklar işlem esnasında ağrı duymasalar bile ciddi tepki verebilmektedirler (6). Dokunma ve ağrı hissinin azaltılması için topikal anestezik ajanlar kullanılmaktadır. Özellikle diş hekimliğinde iğne ile lokal anestezik ajan enjeksiyonu yapılmadan önce, mukozaya topikal anestezik sprey uygulaması yapılarak, iğnenin giriş ağrısı azaltılmaktadır (7). Sünnet esnasında da bu tip topikal anestezik ajanların kullanımı, işlem esnasında prepisyumdaki dokunma ve basınç hislerini azaltarak, çocukların daha konforlu bir sünnet olmalarına yardımcı olabilir. Bu çalışmada lokal anestezi altında yapılan sünnette prepisyuma topikal anestezi uygulamasının ağrı skoruna etkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Haziran 2019 ile Mayıs 2020 tarihleri arasında kurumumuzda prospektif randomize olarak gerçekleştirildi. Yaşları 7 ila 10 (ortalama: 8.34 ± 0.36 yıl) arasında değişen, sünnet için kurumumuza başvuran toplam 88 çocuk çalışmaya dahil edildi. Bilgisayar tarafından oluşturulan rastgele sayı dizisi kullanılarak hastalar iki gruba ayrıldı. Grup I' e (n = 42) sadece penil ring blok, grup II' ye ise (n = 42) penil ring blok ile birlikte lidokain sprey uygulaması yapıldı. Her iki gruptan ikişer olmak üzere toplam 4 çocuk sünnet esnasında iletişim kurmak istemedikleri için çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri, aileleri tarafından lokal anestezi altında sünnet isteği, çocuklarla kolay iletişim kurulabilme ve lidokain sprey uygulaması yapabilabilmesi amacıyla prepisyumun tamamiyle geriye retrakte edilebilmesi yani fimozis olmaması olarak belirlendi. Hipospadias, penil kordi gibi konjenitalisi olan, aktif enfeksiyonu olan ve hemofili gibi kanama diyatezi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Her iki gruptaki hastalara lokal anestezi için adrenalinsiz lidokain 3 mg/kg dozunda (Jetokain simplex ampule, Adeka, Turkey) penis köküne halka şeklinde uygulandı. Ek olarak grup 2'deki hastaların prepisyumları geriye doğru retrakte edilerek mukozaya saat 6 ve 12 hizasından lidokainin %10'luk solüsyonunu (Xylocain ® pump spray) 2 defa püskürtüldü. Her püskürtmede 10 mg lidokain olmak üzeretoplam 20 mg uygulandı. Sünnetler termokoter cihazı kullanılarak (Thermo-Med TM 802B device, Thermo Medikal, Adana, Turkey) giyotin yöntemiyle gerçekleştirildi.hastaların ağrı düzeyleri, işlem öncesi kendilerine detaylı olarak anlatılan 11 nokta Numeric Rating Scale (NRS) ile değerlendirildi. Hastalardan ağrının şiddetini temsil eden bir numara seçmeleri istendi. Hastanın hangi grupta olduğunu bilmeyen bir hemşire tarafından sünnet ve sütür atma esnasında olmak üzere iki defa ölçüm yapıldı ve en yüksek değerler (NRS: 0- ağrı yok; 1, 2, 3- hafif ağrı; 4, 5, 6- orta derecede ağrı; 7, 8, 9- şiddetli ağrı; 10- hastanın yaşadığı en kötü ağrı) kaydedildi. istatistiksel olarak analiz edildi.

İstatistiksel değerlendirme için SPSS programı (SPSS version 20.0; IBM, NY, USA) kullanıldı. Verilerin değerlendirmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra Mann Whitney U testi kullanıldı. P< 0.05 istatistiksel olarak anlamlıkabul edildi.Çalışmanın tüm aşamalarında ailelere işlem hakkında bilgi verildi ve bilgilendirilmiş onam formları alındı. Bu çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yapılmış ve etik kurul onayı kurumumuzun etik kurulundan alınmıştır (Register No: 2018/15-31).

BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması sırasıyla Grup 1'de 7.99 ± 0.51 yıl ve iken Grup 2'de 8.84 ± 0.33 yıl olarak saptanmış olup gruplar arasında yaş, kilo, boy ve vucut kitle indexi açısından anlamlı farklılık yoktu (Tablo 1). Sünnet esnasındaki NRS ağrı skoru ortalaması grup 1'de 3.75 ± 0.25 [95% Confidence Interval (CI): 3.14 – 4.22] iken, grup 2 'de 3.25 ± 0.24 (95% CI: 2.80 – 4.06) olarak bulundu. NRS skoru istatistiksel olarak anlamlı olmasa da grup 2 lehine anlamlı olarak daha düşük saptandı (p =0.181). Sütür atma esnasındaki NRS ağrı skoru ortalaması ise, grup 1'de 3.65 ± 0.22 [95% Confidence Interval (CI): 3.04 – 4.102] iken, grup 2 'de 3.20 ± 0.12 (95% CI: 2.90 – 3.96) olarak bulundu. Yine NRS skoru istatistiksel olarak anlamlı olmasa da grup 2 lehine anlamlı olarak daha düşük saptandı (p =0.352). Operasyon süresi açısından gruplar arasında farklılık saptanmazken, lokal anestezi etkisinin ortaya çıkması ve sünnete başlanma süresi grup 2'de yine daha düşük bulunsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 2).

TARTIŞMA

Sünnet özellikle ülkemizde dini ve geleneksel nedenlerden dolayı yaptırılırken, bazen de sağlık problemleri nedeniyle uygulanmaktadır. Her ne kadar yenidoğan dönemi dışında sünnetin genel anestezi altında yapılması tavsiye edilse de[8], ülkemizde aileler sağlık sorunu olmadığı sürece çocuğun sünnet olduğunun bilincinde olmasını ve olay anını yaşamasını istemektedirler. Bu nedenle sünnet yaşı için sıklıkla okul öncesi dönemini ve lokal anestezi altında sünneti tercih etmektedirler. Lokal anestezi altında sünnet yapılırken çocuklar iğne batırılması korkusu[5] ve lokal anestezik ajanın uygulanması esnasında ilaca bağlı ortaya çıkan ağrı nedeniyle ciddi tepki vermektedirler. Bazı çocuklar anestezi sağlandıktan sonra ağrı duymasalar bile aşırı tepki vermeye devam etmektedir. Çünkü sünnet derisi damar ve sinir bakımında oldukça yoğun olup sünnet esnasında uyuşma olduktan sonra dokunma ve sıkışma hissi sıklıkla devam eder (6). Sünnet pratiğinde zaman zaman topikal anestezik kremler mukozaya sürülerek bu his ortadan kaldırılmaya çalışılırken bazen de çocuğun ağrı duyduğu endişesiyle gereksiz yere ek doz anestezik ilaç uygulaması yapılmaktadır.

Topikal anestezi, hem psikolojik hem de farmakolojik etkiye sahiptir. Lokal anestezi uygulamasının temel bir parçası olarak kabul edilmektedir. Topikal anestezi ağrı algılamasını kontrol eder ve duyu sinirlerinin terminal fiberlerinden sinyallerinin iletilmesini engelleyerek ağrıya reaksiyonu değiştirir. Etkilerinin, mukozanın hemen altındaki ağrılı uyarıların kontrolü ile sınırlı olduğu bildirilmiştir (9). Topikal anesteziklerin sıvı, jel, krem ve sprey formları bulunmaktadır. Penil ring blok sünnette etkili bir lokal anestezi yöntemi olup başarısızlık oranının sadece %5 olduğu bildirilmiştir (10).Ancak yine de çocuklar ağrı duymasalarda, sünnette kullanılan klemp gibi aletlere bağlı dokunma ve sıkışma hissi nedeniyle aşırı tepki verebilmektedir. Bu tepkinin azaltılması için topikal anestezikler kullanılabilir.

Yenidoğan sünnetinde topikal anestezik olarak prilokain+ lidokain karışımı yaygın olarak kullanılmaktadır (11). Ancak bu bir lokal anestezi yöntemi olarak uygulanmaktadır ve yenidoğanlarda cilt daha ince olduğu için topikal krem emilerek sünnet için yeterli anesteziyi sağlamaktadır. Literatürde sünnet için lokal anesteziye ek olarak prepisyuma topikal anestezik ajanların uygulandığı bir çalışmaya rastlayamadık. Turgut ve arkadaşları genel anestezi altında sünet sonrasında postoperatif analjezi için lokal anestezi uygulaması yapmışlar ve lokal anestezi yapılan çocukların ağrı skorlarını daha düşük olarak saptamışlardır (12). Bizim çalışmamızda çocuklar lokal anestezi altında sünnet edildikleri ve erken taburculukları yapıldığı için postop ağrı skor kontrolu yapılamamıştır. Ancak mukozaya topikal anestezik uygulaması postop analjezik ihtiyacının azaltılması içinde yararlı olabilir.Topikal anestezik spreyin yaygın kullanım alanı diş hekimliği uygulamalarında görülmektedir (7). Özellikle sprey formları diş hekimleri tarafından iğne giriş esnasında, anksiyete ve ağrıyı azaltmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Mukozadan emilen topikal anestezik, mukoza altındaki yüzeyel sinir uçlarına ulaşarak sinir iletimini bloke etmektedir. Ancak deriden emilimleri yeterli olmadığından sünnette lokal anestezik enjeksiyonu öncesi deriye uygulanması diş hekimliğinde olduğu gibi herhangi bir olumlu etki sağlamamaktadır.

SONUÇ

Lokal anestezi altında yapılan çocuk sünnetlerinde uygulanan dorsal penil sinir bloğu ya da penil ring blok sıklıkla etkili anesteziyi sağlamaktadır. Ancak mukozanın sinir bakımından zengin yapısı nedeniyle sünnette kullanılan aletlerin oluşturduğu sıkıştırma basıncı, zaten psikolojik açıdan etkilenen çocukların ağrı duymasalar bile sünnete karşı verdiği tepkiyi artırmaktadır. Dolayısıyla mukozaya yapılacak ek topikal anestezik sprey uygulaması, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ağrı skorlarında düşme sağlamaktadır. Sünnet esnasında dokunma hissinin azaltılarak işlemin daha konforlu bir şekilde yapılabilmesi ve gereksiz ek doz anestezik ilaç uygulanmasına engel olunması açısından mukozaya ek topikal anestezik uygulaması yararlı olabilir.

KAYNAKLAR

1.Dunsmuir WD, Gordon EM.The History of Circumcision. BJU Int, 1999; 83: 1-12.

2. WHO and UNAIDS. Male circumcision: Global trends and determinants of prevalence, safety and acceptability. (42 pp; 191 refs) World Health Organization. Geneva: World Health Organization. Last accessed 17 Aug 2015.

3. Morris BJ, Wamai RG, Henebeng EB, Tobian AAR, Klausner JD, Banerjee J, Hankins CA. Estimation of country-specific and global prevalence of male circumcision. Population Health Metrics. 2016;14: 1–13.

4. Şahin F, Beyazova U, Aktürk A. Attitudes and practices regarding circumcision in Turkey. Child: Care, Health & Development, 2004; 275-280.

5. Taddio A, Ipp M, Thivakaran S, Jamal A, Parikh C, Smart S, Sovran J, Stephens D, Katz J. Survey of the prevalence of immunization non-compliance due to needle fears in children and adults. Vaccine. 2012;30(32):4807–4812.

6. Tuncali D, Bingul F, Talim B, Surucu S, Sahin F, Aslan G. Histologic characteristics of the human prepuce pertaining to its clinical behavior as a dual graft. Ann Plast Surg 2005;54:191-5.

7. Grover K, Samadi F, Jaiswal JN, Navit S and Saha S. An approach towards painless administration of local anaesthetic agents in pediatric dentistry: In vivo study. Journal of International Dental and Medical Research 2012; 5(2):96-101.

8. American Academy of Pediatrics Task Force on Circumcision. Male circumcision.Pediatrics 2012;130:e756-85.

9. Abt E. Topical anesthetics are more effective in diminishing pain from needle stick insertion alone compared to reducing pain from insertion with anesthetic injection. J Evid Based Dent Pract 2010;10:160-1.

10. Irwin MG,Cheng W.Comparison of subcutaneous ring block of the penis with caudal epidural block for post-circumsion analgesia in children.Anaesth Intensive Care 1996;24: 365-7.

11. Sharara-Chami R, Lakissian Z, Charafeddine L, Milad N, El-Hout Y. Combination Analgesia for neonatal circumcision: A Randomized Controlled Trial. Pediatrics. 2017;140(6):e20171935.

12. Turgut H, Özdemir A. Evaluation Of Analgesia Efficiency of Additional Local Anesthesia During The Circumcision Procedure. The New Journal of Urology 2019; 14 (2): 114-118.

	Grup 1 **ortalama ± SS**	**Grup 2** **ortalama ± SS**
Hasta sayısı (n)	42	42
Yaş (yıl)	7.99 ± 0.51	8.84 ± 0.33
Boy (cm)	102.11± 25.60	105.32± 23.05
Ağırlık (kg)	18.32 ± 4,70	17.44± 3.24
Vucut kitle indeksi (kg/m2)	15.67± 2.05	14.67± 3.14

Tablo 1: Hasta karakteristikleri

SS:Standart sapma

Tablo 2: Elde edilen verilerin gruplar arasında karşılaştırılması

	Grup 1 (n=42)	**Grup 2 (n=42)**	**P**
Sünnet esnasında NRS skoru	3.75 ± 0.25	3.25 ± 0.24	0.181
Sütür atma esnasında NRS skoru	3.65 ± 0.22	3.20 ± 0.12	0.352
Operasyon süresi (dakika)	12.1 ± 0.9	12.5 ± 1.1	0.545
Lokal uyuşma başlama süresi (dakika)	8.16 ± 0.44	7.15 ± 0.54	0.325

NRS: Numeric Rating Scale

Presentation ID / Sunum No= 71

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Talus Kırıklarının Cerrahi Tedavisinin Fonksiyonel Sonuçları

Tolgahan KURU, Gürdal Nusran, Onur Yılmaz
Çanakkale 18 Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye.

Amaç: Talus kırıkları tüm ayak kırıklarının %2'sinden azını oluşturur ve özellikle yer değiştirmiş boyun ve cisim kırıklarında sıklıkla ayak ve ayak bileği kırıkları da eşlik eder. Talus intraosseöz kanlanma açısından zayıf olan bir kemik olması ve ayak bileği mortisine katılması nedeniyle uygun olarak tedavisinin yapılması önem arz etmektedir. Talus kırıkları açık/kapalı redüksiyon ve internal fiksasyon yöntemi ile cerrahi olarak tedavi edilebilmektedir. Bu çalışmanın amacı hastanemizin ortopedi ve travmatoloji kliniğinde talus kırığı nedeniyle perkütan kanüle vida kullanılarak yapılan internal fiksasyon yöntemi ile tedavi edilen hastaları, tedavi sonuçları ve komplikasyonlar açısından değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Hastaların epikriz raporları ve X-ray görüntüleri hastane kayıtlarından sağlanmıştır. Hastaların demografik bilgileri, kırık tarafı, kırık mekanizması, toplam hastanede yatış süresi, 1. yıl poliklinik kontollerindeki AOFAS hindfoot skorları, perioperatif ve postoperatif komplikasyonları kaydedilerek analiz edilmiştir. X-ray görüntüleri retrospektif olarak incelenmiş ve kırıklar Hawkins sınıflama sistemine göre sınıflandırılmıştır. Hastalar kırık fiksasyonunda uygulanan kanüle vidanın yönüne göre anterior-posterior kanüle vida (grup 1) ve posterior-anterior kanüle vida (grup 2) olmak üzere iki ayrı gruba ayrıldı.

Bulgular: Çalışmamızda 18 yaş üzeri 23 hasta dahil edilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 35.04±11.12 yıl olarak bulunmuştur. Hastaların 16'sında Hawkins tip II, 6'sında Hawkins tip III, 1'inde Hawkins tip IV tip talus boyun kırığı saptanmıştır. Hastaların %60.9'unun talus dışı ek kırıkları mevcuttu. En sık eşlik eden kırık %30.4 ile medial malleol kırıkları olmuştur. 13 hastada anterior-posterior vida ile 10 hastada ise posterior anterior kanüle vida ile fiksasyon yapılmıştır. Tedavi sonrasında erken dönemde 2 hastada sudeck atrofisi, 1 hastada yara yeri enfeksiyonu, 1 hastada derin ven trombozu ve 1 hastada eklem kontraktürü görülürken, geç dönemde 1hastada AVN, 2 hastada geç kaynama, 2 hastada ise subtalar artroz gelişmiştir. 1 yılık izlemin sonunda AOFAS skorları kullanılarak yapılan değerlendirmede fonksiyonel sonuçlar 11 hastada mükemmel, 9 hastada iyi, 3 hastada orta olarak saptanmıştır. Oartalama AOFAS skoru grup 1'de 86.7±7.15 (72-95) olurken grup 2'de 88.2±7.78 (71-97) olarak saptanmış ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p: 0.58).

Sonuç: Talus kırıkları ayak bileği mortisine katılması, yüzeyinin büyük coğunluğunu eklem kıkırdağının oluşturması nedeniyle ayak bileği eklem fonksiyonelliği açısından önem arz etmektedir. Çalışmamızda izlem süresi sonunda değerlendirilen hastaların fonksiyonel sonuçları tatmin edicidir. Talus kırıklarının perkütan kanüle vida ile cerrahi tedavisi, risk ve oluşabilecek komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde güvenli bir şekilde uygulanabilir olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: talus kırıkları, perkütan fiksasyon

Functional Results of Surgical Treatment of Talus Fractures

Abstract

Objective: Talus fractures constitute less than 2% of all foot fractures, and especially in displaced neck and shaft fractures, foot and ankle fractures are frequently accompanied. Since the talus is a weak bone in terms of intraosseous blood supply and it is added to the ankle mortis, it is important to treat it appropriately. Talus fractures can be surgically treated with open / closed reduction and internal fixation. The aim of this study is to evaluate the patients treated with internal fixation method using percutaneous cannulated screws for talus fractures in the orthopedics and traumatology clinic of our hospital in terms of treatment results and complications.

Materials and Methods: The epicrisis reports and X-ray images of the patients were obtained from the hospital records. The demographic data of the patients, fracture side, fracture mechanism, total hospital stay, AOFAS endoot scores in the first year outpatient clinic controls, perioperative and postoperative complications were recorded and analyzed. X-ray images were analyzed retrospectively and fractures were classified according to the Hawkins classification system. The patients were divided into two groups as anterior-posterior cannulated screw (group 1) and posterior-anterior cannulated screw (group 2) according to the direction of the cannulated screw applied in fracture fixation.

Results: 23 patients over 18 years of age were included in our study. The mean age of the patients was found to be 35.04 ± 11.12 years. The talus neck fracture was detected in 16 of the patients, Hawkins type II, 6 of them, Hawkins type III, 1 of them, of the Hawkins type IV. 60.9% of the patients had additional fractures other than talus. The most common accompanying fracture was medial malleolus fractures with 30.4%. Fixation was performed with an anterior-posterior screw in 13 patients and a posterior anterior cannulated screw in 10 patients. After the treatment, sudeck atrophy in 2 patients, wound infection in 1 patient, deep vein thrombosis in 1 patient and joint contracture in 1 patient, AVN in 1 patient, delayed union in 2 patients and subtalar arthrosis developed in 2 patients in the late period. At the end of 1-year follow-up, functional results were found to be excellent in 11 patients, good in 9 patients, and moderate in 3 patients in the evaluation using AOFAS scores. The average AOFAS score was 86.7 ± 7.15 (72-95) in group 1, and 88.2 ± 7.78 (71-97) in group 2, and there was no significant difference between the groups (p: 0.58).

Conclusion: Talus fractures are important in terms of ankle joint functionality, as it joins the ankle mortis and the joint cartilage forms the majority of its surface. The functional results of the patients evaluated at the end of the follow-up period in our study are satisfactory. We think that surgical treatment of talus fractures with percutaneous cannulated screws can be safely applied when evaluated in terms of risks and possible complications.

Keywords: talus fractures, percutaneous fixation

GİRİŞ

Talus, yüzeyinin yaklaşık %60-70'ini eklem kıkırdağının kapladığı; distal tibia, distal fibula, kalkaneus ve naviküler kemikle eklem yaparak ayak ve ayak bileği hareketlerinin %90'ında görev alan bir kemiktir. İntraosseöz kanlanması yetersiz olan talus, ekstraosseöz olarak tibialis posterior, peroneal ve dorsalis pedis arterlerinden çıkan dallarla beslenir. Talus kırıkları tüm ayak kırıklarının %2'sinden azını oluştururlar (1). Özellikle ayak bileğinin zorlu dorsifleksiyon zorlaması sonucunda çoğu kez subtalar eklemin bazı bölümleri de kırılır ve bu durum eşlik eden kırıkların oluşumuna yol açar. Hawkins vaka serisinde talus boyun kırıklarına %64 oranında eşlik eden diğer kemik kırıklarını ve %21 açık kırık mevcudiyetini bildirmiştir (2).

Talus boyun kırıkları Canale ve Kelly nin modifiye ettikleri Hawkins sınıflama sistemi ile değerlendirilmektedir (3). Bu sınıflama tedavi seçimi ve etkisini değerlendirmenin yanı sıra avasküler nekroz riskinin tahmininde de yararlıdır. Bu sınıflandırmaya göre genelde tip 2 ve üstü kırıklar cerrahi olarak tedavi

edilmektedir. Bu sınıflandırmanın yanında talus kırıklarının tedavisi; kırığın deplasmanına, eşlik eden diğer yaralanmalara ve eşlik eden kırıklara bağlıdır. Deplase tip II, III ve IV kırıklar açık redüksiyon gerekli olabilmektedir. Literatürde talus kırıkları tedavisinde mini ve küçük fragman vidaları, kanüllü vidalar, mini fragman plakları, medial ve lateral lag vidaları gibi birçok implant ile fiksasyon uygulanmışır. Bu yöntemlerden her birinin kendi avantaj ve dezavantajları vardır ve cerrahi yöntem konusunda da tam bir fikir birliği bulunmamaktadır.

Talus boyun kırıkları, avasküler nekroz (AVN), malunion, ayak bileği ve subtalar eklem artriti gibi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu komplikasyonlardan en sık görüleni ise subtalar eklem artritidir ve bu yaralanmaların %50 den fazlasında rapor edilmiştir (4-6). AVN, kırık deplasmanı ve travmatik açık yaralar gibi birçok faktörün varlığında daha sıklıkla oluşan ve talusta talusta deformasyona, harabiyete neden olan bir komplikasyondur. Literatürde her ne kadar talus kırıkları sonrası gelişen AVN oranları tip I kırıklarda %10-20, tip II kırıklarda %20-50, tip III kırıklarda %60-100 olarak bildirilmiştir (7). Daha yakın tarihli yapılan çalışmalarda bu oranlar daha düşük oranlarda bildirilmiştir (8,9,10). Talus cerrahisi sonrası komplikasyonların ve buna bağlı olarak sekonder cerrahi prosedürlerin gerekli olup olmayacağı cerrahi işlem esnasında açık redüksiyon gerektirip gerektirmediğine (11), kırık tiplerinin parçalı olup olmamasına ve eşlik eden kırıkların mevcudiyetine göre değişebilmektedir (10).

Retrospektik olarak yapmayı planladığımız çalışmanın amacı; kliniğimizde talus kırığı nedeniyle cerrahi olarak tedavi edilen hastalarda tedavi sonuçlarını değerlendirmek ve tespit için uygulanan vida yönünün tedavi sonuçlarına etkisini literatür ışığında tartışmaya çalışmaktır.

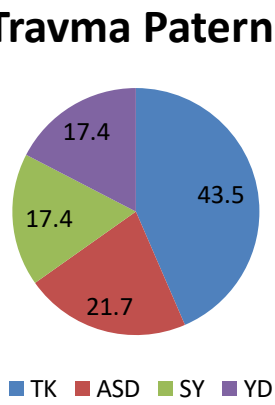
Gereç ve Yöntem:

2014 ve 2018 yılları arasında kliniğimizde talus kırığı nedeniyle opere edilerek perkütan osteosentez uygulanan hastalar, retrospektif olarak epikriz, ameliyat notları, poliklinik kayıtları üzerinden tarandı. Hastaların yaş, cinsiyet, kırık tarafı, ek patolojileri, post op yara yeri enfeksiyonu, erken ve geç postoperatif komplikasyonları, son takiplerindeki AOFAS Hindfoot skorları kayıt edildi. Çalışmaya Hawkins tip 2, tip3, tip4 kırıkları olan >18 yaş hastalar çalışmaya dahil edilirken Hawkins tip 1 kırıklar, açık kırıklar, cerrahi tedavi uygulanmayan hastalar, kanüle vida dışında farklı implant kullanılarak tespit yapılan hastalar, cerrahi sırasında kapalı redüksiyon yada perkütan manipülasyonla redükte olmadığı için açık redüksiyon uygulanan hastalar, <18 yaş hastalar, yeterli poliklinik takipleri olmayan hastalar, kayıtlarında eksiklik olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Hastaların yaşları, cinsiyet, kırık tarafı, ek patolojileri, ek kırıkları, erken ve geç postoperatif gelişen komplikasyonları, son poliklinik takiplerindeki AOFAS hindfoot skorları kayıt edildi. Tüm hastalar anterior-posterior (AP) yada posterior anterior (PA) kanüle vida kullanılarak kapalı/perkütan redüksiyonla uygulanarak tedavi edildi. Postoperatif kontrol grafileri çekilen hastaların postoperatif 1 gün, 3. gün yara yeri kontrolleri yapıldı. Tüm hastalar başlangıçta 2 haftalık aralıklarla 6. haftaya kadar, ardından 3 ay boyunca 6 haftada bir, 1 yıl boyunca 3 ayda bir ve daha sonra 6 ayda bir takip edildi. Hastaların ortalama takip süresi 24 aydı. Son kontrollerinde hastaların klinik olarak ağrı, şişme, ayak bileği fonksiyonları, sertlik ve diğer komplikasyonlar açısından takipleri yapılarak kaynama durumunu görmek için röntgenleri çekildi. Tüm hastalara son takiplerinde kontrol grafileri çekilerek, AOFAS hindfoot skoru ile değerlendirildi.

Elde edilen veriler IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Statistics 22 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ile analiz edildi. Kantitatif veriler ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak ifade edildi. Güven aralığı %95, p değeri 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamızda 18 yaş üzeri toplam 23 hasta dahil edilmiştir. Travma paternleri değerlendirildiğinde; trafik kazası %43,5, aynı seviyeden düşme %21.7, spor yaralanması %17.4 ve yüksekten düşme % 17.4 oranında bulundu (Şekil 1). Hastaların 16'sında Hawkins tip II, 6'sında Hawkins tip III, 1'inde ise Hawkins tip IV tip talus boyun kırığı saptanmıştır (Tablo 1). 13 hastada AP kanüle vida (grup 1) ile 10 hastada ise PA kanüle vida (grup 2) ile fiksasyon yapılmıştır. Hastaların %60.9'unun talus dışı ek kırıkları mevcuttu. En sık eşlik eden kırık %30.4 ile medial malleol kırıkları olmuştur.



Şekil 1. Olguların Travma Paternleri

	cerahi		
Hawkins	Grup 1	Grup 2	Toplam
II	8	8	16
III	4	2	6
IV	1	0	1

Table 1. Grupların Hawkins sınıflamasına göre kırık tiplerinin dağılımı

Çalışmada değerlendirilen tüm hastaların ortalama yaşı 35.04±11.12 yıl olarak bulunmuştur. Grup 1'de sol taraf grup 2'de ise sağ taraflı kırıklar olarak daha sıklıkla opere edilmiştir (p=0.036). Her iki gruptada erkek hastalar daha sık opere edilmiştir. Bir yılık izlemin sonunda Opere edilen tüm hastaların ortalama AOFAS skoru 87.35±7.2 olarak saptanmıştır. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, AOFAS skorları, erken komplikasyon görülme ve geç komplikasyon görülme açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tüm bulgular tablo 2'de özetlenmiştir.

Variable	Grup I N=13	Grup II N=10	P değeri
Yaş(yıl)	35.3±9.93 (16-49)	34.7±13.07 (18-62)	0.64
Cinsiyet(erkek/kadın)	10/3	9/1	0.60
Taraf(sağ/sol)	4/9	8/2	0.036
Cerrahi zamanı (gün)	2.08±1.66 (1-6)	1.9±0.74 (1-3)	0.55
AOFAS Skoru (Puan)	86.7±7.15 (72-95)	88.2±7.78 (71-97)	0.58
Erken Komplikasyon(var/yok)	3/10	2/8	0.63
Geç Komplikasyon(var/yok)	3/10	2/8	0.63

Table 2. Grup 1 ve grup 2'nin karşılaştırmalı tablosu

AOFAS skorlarına göre yapılan sınıflandırmada sonuçlar 11 hastada mükemmel, 9 hastada iyi, 3 hastada orta olarak değerlendirilmiştir (Tablo 3). Tedavi sonrasında erken dönemde 2 hastada sudeck atrofisi, 1 hastada yara yeri enfeksiyonu, 1 hastada derin ven trombozu ve 1 hastada eklem kontraktürü görülürken, geç dönemde 1 hastada AVN, 2 hastada geç kaynama, 2 hastada ise subtalar artroz gelişmiştir.

	Cerahi		
AOFAS	anterior_vida	posterior_vida	Toplam
FAIR	2	1	3
GOOD	5	4	9
EXCELLENT	6	5	11

Table 3. Grupların AOFAS Skorları Değerlendirme Sonuçları

Tartışma

Talus boyun kırıkları, oluşumuna neden olan travmanın genellikle yüksek enerjili doğası, talusun kanlanmasında ve anatomisindeki özel yapısı nedeniyle yüksek komplikasyon oranı ile karakterize nadir bir kırıktır. Yüksek enerjili yaralanmalar bu kırıkların tedavisinde doğrudan bir etkiye sahip olmasının yanında olumsuz nihai sonuç riskini artırmaktadır. Diğer yandan özel anatomik yapısı nedeniyle deplase boyun kırığı talusun beslenmesini bozarak AVN riskini artırır. Diğer yandan ince ve yeterli kas doku içermeyen yumuşak dokuya sahip olması bu bölgenin yumuşak doku komplikasyonlarını artırmaktadır. Talus boyun kırığı ile ilişkili komplikasyonlar, cilt nekrozu, enfeksiyon, nörovasküler yaralanma, refleks sempatik distrofi gibi erken komplikasyonları ve osteonekroz, nonunion, malunion ve travma sonrası artrit gibi geç komplikasyonları içermektedir (12).

Çalışmamızda kapalı/perkütan olarak redukte edilerek kanüle vida fiksasyonu ile tedavi edilen talus kırıklarını değerlendirmeye aldık. Bu nedenle kapalı/perkütan redükte edilemeyen ve redüksiyon için açık cerrahi gerektiren kırıklar bu çalışmanın kapsamı dışında kalmaktadır. Erken dönemde cilt nekrozu ve yara yeri enfeksiyonu daha sıklıkla bildirilen komplikasyonlar olsada bizim çalışmamızda DVT, Sudeck atrofisi olan olgularda mevcuttu. Erken dönemde 2 hastada sudeck atrofisi, 1 hastada yara yeri enfeksiyonu, 1 hastada derin ven trombozu (DVT) ve 1 hastada eklem kontraktürü görüldü. Sudeck atrofisi olan ve eklem kontraktürü olan hastalar rehabilitasyon ve medikal tedavileri sonrasında ek problem oluşmadı. DVT olan olgumuzun obezite problemi vardı ve ek olarak mobilizasyon problemleri mevcut olup postop 2. haftada gelişen DVT'si nedeniyle antikoagülan medikasyonu ile tedavi edildi. Yara yeri enfeksiyonu olan olgu debridman ve antibiyoterapi sonrası tedaviye yanıt vererek iyileşti. Talus boyun kırıklarının perkütan redüksiyonu ve vida ile fiksasyonu, daha kolay hasta bakımı, hızlı rehabilitasyon ile erken minimal invaziv kırık redüksiyonu ve fiksasyonu avantajını sağlar ve hastanın kırık redüksiyonu için ek olarak açık cerrahiye maruz kalmasını önler (11). Erken dönemde kırık kapalı/perkütan olarak redükte edilebilir ve açık redüksiyon sadece kırığın kapalı yollarla redükte edilemediği durumlarda uygulanırsa erken dönem komplikasyonlar azaltılabilir (13). Ayrıca daha düşük vasküler hasara yol açan cerrahi yöntemlerin kullanılması ve acil anatomik redüksiyon ve fiksasyonun uygulanmasıyla talus cismin osteonekroz insidansının da azaltılabileceği bildirilmiştir (14). Bu çalışmanın sonuçları erken dönem cilt problemlerine bağlı komplikasyonların minimal invaziv cerrahi kullanımı ile azaltılabileceğini göstermektedir.

Geç komplikasyonlara baktığımızda çalışmamızda 1 olguda AVN (%4.35), 2 olguda (% 8.7) subtalar artroz görüldü. Literatürde tip III ve IV talar boyun kırığında %100'e ulaşabilen yüksek AVN insidans oranları bildirilmiş olmasına rağmen, bu çalışmada biz bu oranı daha düşük olarak bulduk. Benzer şekilde yapılan çalışmalar subtalar artroz oranlarını %46 ile %69 arasında değiştiğini bildirmiş (15-17) olsada bu oranların daha düşük olduğunu öne süren yayınlarda mevcuttur.(8-9). Sanders (10) ve Abdelgaid (11)'de bizm çalışmamıza benzer sonuçlar bulmuşlardır. Diğer yandan çalışmamızda subtalar osteoartrit oranını Sander ve Abdelgaid'in çalışmasında bildirdiklerine benzer şekilde daha düşük olarak bulduk. Tüm bu bulguları değerlendirdiğimizde çalışmamızda, talus boyun kırığının kapalı olarak yada perkütan redüksiyonu ve fiksasyonu ile ilişkili geç komplikasyon oranlarını literatürde bildirilen birçok çalışmadan daha düşük olarak bulduk.

Çalışmamızda travma sonrası 48. saatten sonraki süreçte gecikmeli olarak opere edilen toplam 8 vakamız vardı. Bu vakalar 2 ile 7 gün arasında değişen sürelerde opere edilmişlerdir. Bu gecikme kırık kaynamasında olumsuzluğa yol açabilen bir durum olsada tüm vakalarda kırık kaynaması oluşmuş ve kaynamama görülmemiştir. Sadece 2 olguda kaynama gecikmesi mevcuttu. Literatürde talus boyun kırığının kaynamama insidansı % 2.5 ile %12 arasında değişmekte olup (18,19) bizim bulgularımız nonunion açısından literatürdeki çalışmalara göre daha olumlu sonuçlanmıştır. Bu duruma kapalı manipülasyonla redükte olmaması nedeniyle açık cerrahi girişim ihitiyacı olan vakaların çalışmaya dahil edilmemesinin etkili olduğunu düşünmekteyiz. Kapalı/perkütan pinleme ile yaptığımız minimal invaziv travma cerrahisinin en önemli avantajlarından biri olan başlangıç kırık hematomunun korunmasının, nonunion ve AVN'nin düşük insidansını açıklayabileceğinin düşünmekteyiz. Çünkü ilk kırık hematomu, kırık iyileşmesinde önemli bir role sahiptir ve bu nedenle kırılan kemiğin rejeneratif kapasitesinde ve kallus üretiminde azalmaya neden olarak gecikmiş kaynama veya kaynamamaya yol açabilmektedir (20).

Çalışmamızda AP perkütan vida uygulanan grupta ortalama AOFAS skoru 86.7±7.15 olarak bulunurken PA perkütan vida uygulanan grupta 88.2±7.78 olarak bulunmuş olup her iki grup arasında AOFAS skorları açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p: 0.58). Diğer yandan AOFAS Hind Skorları kullanılarak yaptığımız fonksiyonel sonuçların yapılan değerlendirmesinde AP perkütan vida uygulanan grupta %84.6'sında, PA perkütan vida uygulanan grupta %90'ında sonuçlar tatmin edici (mükemmel ve iyi) bulunmuştur. Tüm vakaların ise %87' sinde sonuçlar tatmin edici (mükemmel ve iyi) olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar bize genel olarak ve gruplar arasında yapılan değerlendirmede perkütan vida uygulamasının vida uygulama yönünden bağımsız olarak hastaların çoğunluğunda başarılı olduğunu ve sonuçlarının benzer olduğunu düşündürmektedir.

Sanders talus kırıklarında sekonder rekonstrüktif cerrahi prosedüre ihtiyaç duyan bir komplikasyon gelişmediği taktirde fonksiyonel sonuçların mükemmel olduğunu ve sekonder cerrahiye en fazla subtalar artritin neden olduğunu, subtalar artrit gelişiminin ise daha kötü fonksiyonel sonuçlara yol açtığını belirtmiştir (10). Diğer yandan talus kırıkları için sekonder cerrahi gerekliliğine neden olan risk faktörlerini kırığın çok parçalı olması, Hawkins sınıflamasına göre yüksek skorlara sahip olması ve aynı alt alt ekstremitede ek kırıkların olması olarak belirtmiştir. Bu çalışmada Sander'in tanımladığı sekonder cerrahi risk faktörlerine sahip olan 14 olgu (% 60.8), dahil edildi. Bu kriterlere uyan ve sekonder risk faktörleri olan olguların hepsinde ilişkili alt ekstremite kırığı mevcuttu (1'i Hawkins tip IV kırık). Toplam 23 vakadan sadece ikisinde gelecekte rekonstruktif girişimlere ihtiyaç duyabilecek subtalar artrit gelişmiştir. Bulgularımız bu çalışmaya dahil edilen hastaların % 91.3'ünde Sander kriterlerine göre mükemmel sonuçlar elde edildiğini göstermiştir. Ayrıca Abdelgaid ve ark'nın (11) yaptıkları çalışmada benzer sonuçlar bildirmiştir.

Çalışmamızda vida uygulama yönüne göre ayırdığımız hastaların (grup 1 ve grup 2) travma ile ameliyat arasındaki süre, hastaların son takiplerindeki AOFAS skorları, erken komplikasyon varlığı, geç komplikasyon varlığı açısından yapılan değerlendirmesinde her iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Yaptığımız çalışma her iki cerrahi uygulamanın ayak bileği fonksiyonel skorları ve erken/geç komplikasyonlar açısından birbirine üstünlüğü olmadığını göstermiştir.

Talusun, ayak bileği mortisine katılması, yüzeyinin büyük coğunluğunu eklem kıkırdağının oluşturması gibi önemli özellikleri ve fonksiyonları olması nedeniyle talus kırıklarının uygun şekilde tedavi edilmesi ayak bileği eklem fonksiyonelliği açısından önem arz etmektedir. Çalışmamızda izlem süresi sonunda değerlendirilen ve kanüle vida ile yapılan minimal invaziv cerrahinin sonucunda değerlendirilen hastaların fonksiyonel sonuçları, erken ve geç komplikasyon gelişme sonuçları gözönüne alındığında uygun bir tedavi olarak değerlendirildi. Bu nedenle talus kırıklarında perkütan kanüle vida ile fiksasyon, özellikle yumuşak doku komplikasyonları riskinin arttığı durumlarda, ipsilateral ayak kırığı ile ilişkili vakalarda, kırık redüksiyonunda gecikme olacak hastalarda ve hayati riski olan vakalarda, risk ve yararları hesaba katmak şartıyla güvenli bir şekilde uygulanabilecek umut verici bir tedavi yöntemidir. Mümkün olan vakalarda kapalı/perkütan redüksiyon ile fiksasyonu öneriyoruz ve bunun talus kırıklarının tedavi sonuçlarında etkisi olduğunu düşünmekteyiz. Diğer yandan tüm talus kırıklarının kapalı perkütan yöntemle redükte olamayacağı, kötü dizilime sahip ve özellikle eklem hattındaki düzelmenin sağlanamadığı olgularda açık redüksiyon uygulanmasına ihtiyaç duyulacağı da göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızdaki kısıtlamalar; örneklem büyüklüğünün az olması, açık cerrahi prosedür ile redüksiyon uygulanan hastaların dahil edilmemesi ve retrospektif nitelikte bir çalışma olmasıdır. Ayrıca

vidaların uygulama sayısı açısından vida uygulama yönüne göre yapılacak biyomekanik ve klinik çalışmaların bu konuda katkı sunacağını düşünmekteyiz.

Referanslar

1. Juliano PJ, Dabbah M, Harris TG. Talar neck fractures. Foot Ankle Clin 2004;9:723-736.

2. Hawkins LG: Fractures of the neck of the talus. J Bone Joint Surg Am 52:991,1970

3. Sean E. Nork, David P. Barei: Orthopaedic Knowledge Update 9, p : 499-502. AAOS, 2008

4.Lindvall E., Haidukewych G.,Dipasquale T.: Open redüction and stable fixation of isolated , displaced talar neck and body fractures . JBJS Am. 2004;86-A: 2229-2234

5. Sanders DW.,Busam M., Hattwick E.: Functional outcomes following displaced talar neck fracture model. J Orthop Trauma 2004 ; 18 : 265-270

6. Vallier HA., Nork SE., Barei DP., : Talar neck fractures: Results and outcomes. J Bone Joint Surg [Am]. 2004;86-A: 1616-1624

7. Thordarson DB, Triffon MJ, Terk MR. Magnetic resonance imaging to detect avascular necrosis after open reduction and internal fixation of talar neck fractures. Foot Ankle Int 1996;17:742-747.

8. Elgafy H, Ebraheim NA, Tile M, et al. Fractures of the talus: experience of two level 1 trauma centers. Foot Ankle Int. 2000;21:1023–1029.

9. Peterson L, Goldie IF, Irstam L. Fracture of the neck of the talus. A clinical study. Acta Orthop Scand. 1977;48:696–706.

10. Sanders, D. W., Busam, M., Hattwick, E., Edwards, J. R., McAndrew, M. P., & Johnson, K. D. (2004). Functional outcomes following displaced talar neck fractures. Journal of orthopaedic trauma, 18(5), 265-270.

11. Abdelgaid, S. M., & Ezzat, F. F. (2012). Percutaneous reduction and screw fixation of fracture neck talus. Foot and Ankle Surgery, 18(4), 219-228.

12. Berlet, G. C., Lee, T. H., & Massa, E. G. (2001). Talar neck fractures. *The Orthopedic clinics of North America*, *32*(1), 53-64.

13. Oatis, C. A. (1988). Biomechanics of the foot and ankle under static conditions. Physical therapy, 68(12), 1815-1821.

14. Frawley, P. A., Hart, J. A., & Young, D. A. (1995). Treatment outcome of major fractures of the talus. Foot & Ankle International, 16(6), 339-345.

15. Schulze W, Richter J, Russe O, et al. Surgical treatment of talus fractures. Acta Orthop Scand. 2002;73:344–351.

16. Szyszkowitz R, Reschauer R, Seggl W. Eighty five talus fractures treated by ORIF with five to eight years of follow up study in 69 patients. Clin Orthop. 1985;199:97–107.

17. Lorentzen JE, Christensen SB, Krogsoe O, et al. Fractures of the neck of the talus. Acta Orthop Scand. 1977;48:115–120.

18. Migues, A., Solari, G., Carrasco, N. M., & Valle, A. G. D. (1996). Repair of talar neck nonunion with indirect corticocancellous graft technique: a case report and review of the literature. Foot & ankle international, 17(11), 690-694.

19. Vallier, H. A., Nork, S. E., Barei, D. P., Benirschke, S. K., & Sangeorzan, B. J. (2004). Talar neck fractures: results and outcomes. JBJS, 86(8), 1616-1624.

20. Kosaku M, Kazuo M, Toshihiro T, Masatoshi S, Tsukasa M, Kazushi H. The osteogenetic potential of fracture haematoma subperiosteal and intramuscular transplantation of the haematoma. J Bone Joint Surg Br 1990;72-B:822–9.

Presentation ID / Sunum No= 75

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Derin Postanal Boşluk Absesinde Modifiye Henley Prosedürü Deneyimimiz

Our Experience of The Modified Henley Procedure in Deep Postanal Space Abscess

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Arif Usta
K.T.Ü. Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Giriş: Derin postanal boşluk (DPB) anatomik olarak her iki iskioanal fossanın medialde birbirine bağlandığı bölgedir. İskianal fossaların enfeksiyonunda DPB abse için reservuar görevi görebilir. Bu şekil abse derin postanal abse (DPA) olarak adlandırılır ve transsfinkterik fistül ile beraberdir (1). DPA, bütün anorektal süpürasyonların % 15 inden daha az oranda görülür (2). Bu nadir tutulum tanı konulmasında zorluk oluşturmasının yanında etkin cerrahisi için deneyim azlığını da beraberinde getirmektedir. Bundan dolayı kolorektal cerrahi pratiğinde hem cerrah hem de hasta için zorlayıcı bir konudur.

Bu çalışmada DPA nedeni ile Modifiye Henley Prosedürü (MHP) ile tedavi ettiğimiz hastaların verilerini sunmayı amaçladık.

Hasta ve Yöntem: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi hastanesinde Ocak 2018-Ağustos 2020 yılları arasında Genel Cerrahi kliniğinde DPA nedeni ile MHP uygulanan 4 hasta bu çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri , başvuru anında klinik bulguları ve ameliyat sonrası takip bilgileri incelendi .Operasyon Prone Jack-Knife pozisyonunda gerçekleştirildi. Koksiksin hemen altından, rektumdan ilerletilen ve hissedilen parmak yardımı ile anokoksigeal ligament kesilerek abse poşuna ulaşıldı. Abse drene edildikten sonra, mevcut poştan her iki iskioanal boşluğa dren yerleştirildi. Orta hattaki fistül ağzı tercihen right-angle yardımı ile kanule edildi ve gevşek seton yerleştirildi (Resim 1 ve 2)

Bulgular: Hastaların tümü erkek ve ortalama yaş 41.4 (24-59) idi . Başvuru şikayetleri anal bölgede ağrı, akıntı, ateş ve lokositozdu. Diz dirsek pozisyonunda muayenesinde 2 hastada anüsten gelen akıntı mevcut iken diğerlerinde perianal muayene bulgusu yoktu. 3 hastaya daha önceden anal abse nedeni ile cerrahi işlem uygulanmıştı. 1 hastada Diabetes Mellitus, 1 hasta Ülseratif Kolit öyküsü mevcuttu. Bütün hastalara anal bölgeye yönelik MRI ile tanı konuldu (Resim 3). Hastanede yatış süresi ortalama 3.8 (3-5 gün) oldu. Bütün hastalarda klinik iyileşme sağlandı. Seton prosedürü sonrası 2 hasta da ilerletme flebi yapıldı. Bu hastalardan birinde ağrı ve akıntı şikayetinin tekrarlaması üzerine MRI ile değerlendirildi. Abse görülmesi üzerine tekrar gevşek seton tedavisine geçildi. Sonuçta 3 hasta gevşek seton ile tedaviyi tamamladı. Takip süresi ortalama 8.2 ay oldu. Nüks ve fekal inkontinas gözlenmedi (tablo 1).

Tartışma: DPA ve onu oluşturan fistül traktının ortadan kaldırılması kolorektal cerrahi için standart çözümü bulunmuş konu değildir. Absenin etkili bir şekilde boşaltılması ve yalancı trakt oluşturmadan fistül traktının entübe edilmesi gerek cerrahi teknik gerekse hastaya ait özelliklerden dolayı oldukça zor olabilmektedir. Diğer bir önemli konu tedavi sürecince ve sonrasında anal kontinansın korunmasıdır.

Henley 1965 yılında sfinkteri kesen ve sonra tamir eden teknik belirtmişse de olası inkontinans sorunundan dolayı bu teknik modifiye edilmiştir (3). Modifiye prosedürde sfinkter seton tekniği ile korunmaya çalışılmıştır (4). Seton aşamalı ve yavaş bir şekilde abseyi drene ederken oluşturduğu inflamasyon ve skar dokusu sayesinde anal sfinkter kompleksini ve yapısını koruyucu özellik göstermektedir. Bununla birlikte abse boşaltıldıktan sonra her vakada fistül traktı kanüle edilemeyebilir. Bunun nedeni internal açıklığın kapalı , fistül traktının açılanmış veya tortuoze olabilmesidir (5).

Anal kanala yönelik MRI , bu bölgenin patolojileri için altın standart tanı metodudur (6). Özellikle abse ve fistülde cerrahisinde yapılacak stratejinin belirlenmesinde yol göstericidir. Sunulan bu çalışmada hastaların tamamına MRI ile tanı konulabilmiştir.

MHP nün bir bileşeni de fistül hattına uygulanan seton tedavisidir. Literatürde yüksek transsfinkterik fistüllerde seton tedavisi sonrası inkontinans % 12 oranında belirtilmiştir. Bu riskten dolayı abse boşaltıcı işlemden sonra sfinkteri koruma amaçlı metodlardan biri 4-6 ay sonra önerilen anorektal flap ile internal orifisin kapatılmasıdır. Değişik serilerde flap işleminde başarı oranı % 60 civarındadır. Bu çalışmada da 2 hastaya flap operasyonu yapıldı ve birinde başarı sağlandı. Çalışma sonunda inkontinans gelişen hastamız olmadı.

Sonuç olarak ;perianal ağrı , ateş ve lokositoz şikayeti ile gelen hastaların perianal muayene neticesinde perianal abse tesbit edilememişse , DPA ihtimali akılda tutulmalı ve anal kanala yönelik MRI ile hastalar değerlendirilmelidir. DPA tedavisinde MHP minimal morbidite ile bu problemi çözebilecek tekniklerden biridir.

Referanslar

1 Garcia-Granero A, Granero-Castro P, Frasson M et al. Management of cryptoglandular supralevator abscesses in the magnetic resonance imaging era: a case series. Int J Colorectal Dis 2014; 29: 1557–64.

2 Hamilton CH. Anorectal problems: the deep postanal space – surgical significance in horseshoe fistula and abscess. Dis Colon Rectum 1975; 18: 642–5.

3. . Hanley PH, Hanley PH (1965) Conservative surgical correction of horseshoe abscess and fistula. Dis Colon Rectum 8(5):364–368

4 Ustynoski K, Rosen L, Stasik J et al (1993) Horseshoe abscess fistula Seton treatment. Dis Colon Rectum 33(7):602–605

5 Buchanan GN, Williams AB, Bartram CI, Halligan S, Nich-olls RJ, Cohen CR. Potential clinical implications of direction of a trans-sphincteric anal fistula track. Br J Surg2003; 90: 1250–5

6 Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J, Taylor SA, Baumgart DC, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. J Crohns Colitis 2013; 7: 556-85

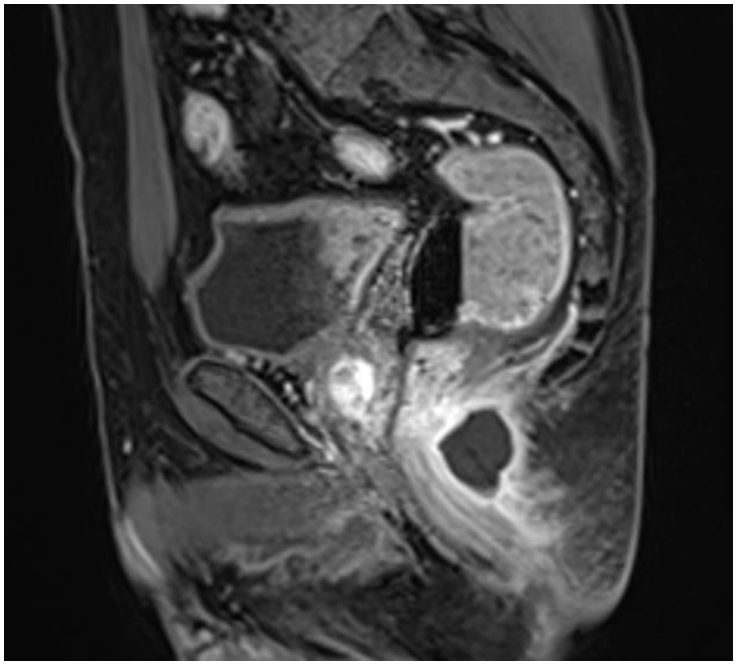
Tablo 1 Demografik ve klinik veriler

	YAŞ	CİNSİYET	ŞİKAYET	Ko-morbidite	YATIŞ SÜRESİ	İLAVE PROSEDÜR	TAKİP SÜRESİ (ay)	NÜKS	WEXNER Skoru
Hasta1	24	Erkek	Ateş, anal bölgede ağrı	Ülseratif Kolit	3	Gevşek seton	23	Yok	0
Hasta 2	51	Erkek	Ateş, anal bölgede ağrı	Yok	4	Anorektal ilerietme flebi , nüks abse, gevşek seton	21	Yok	0
Hasta 3	32	Erkek	Ateş, anal bölgede ağrı ve akıntı	Yok	5	Anorektal ilerietme flebi	9	Yok	0
Hasta 4	59	Erkek	Anal bölgede ağrı ve akıntı	Diabetes Mellitus	3	Gevşek Seton	9	Yok	0

Resim 1 . Prone Jack Knife pozisyonunda abse poşuna ulaşılması

Resim 2 . İskianal fossalara dren yerleştirilmesi

Resim 3 . Derin Postanal Boşluk Absesinde MRI görüntüsü



Presentation ID / Sunum No= 77

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Hemodiyalize Bağımlı Bir Hastada Nadir Bir Akut Batın Nedeni: İzole Çekum Nekrozu

Dr. Yasin KARA [(1)]

[(1)]*Health Sciences University Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital, Department of General Surgery*

Özet

İzole çekum nekrozu (İÇN), iskemik kolitin oldukça nadir görülen bir varyantıdır. Hemodiyaliz alan hastalarda tıkayıcı olmayan mezenter iskemi (TOMİ) ön plandadır ve oluşan hipotansiyon, dehidratasyon ve aritmiyle beraberdir. Olgu sunumu: Bir yıldır haftada üç kez hemodiyalize giren, 41 yaşında erkek hasta, iki gün önce hemodiyaliz sonrası ani başlayan sağ alt karın ağrısı, bulantı, kusma şikayetleri ile acile başvurdu. Böbrek yetmezliği dışında yandaş bir hastalığı yoktu ve ilaç kullanmıyordu. Fizik muayenede, sağ alt ve üst karında hassasiyet, defans ve rebound mevcuttu. TA:90/50, Ateş:37C, WBC:18300, Hct:41, CRP:65, Üre:80, Kreatinin:6.3, ADBG de özellik yoktu, batın ultrasonunda akut apandisit lehine bulgu izlenmedi, sağ tarafta lokalize minimal serbest mayi izlendi. Hastamız daha ileri görüntülemeye ihtiyaç duyulmadan akut batın nedeniyle ameliyata alındı. Eksplorasyonda çekum anterolateral duvarda nekroz alanları gözlendi (Resim). Sağ hemikolektomi uç yan ileotransversostomi uygulanan hasta takiplerinde herhangi bir komplikasyon gelişmeden operasyon sonrası 7. günü şifa ile taburcu edildi. Histopatolojik incelemesinde nonspesifik iskemi zemininde çekumda infarkt alanları görüldü.

Tartışma ve sonuç: Hemodiyalize bağımlı hastalarda, gelişen sağ alt karın ağrısı ayrıcı tanısında nadir bir akut batın nedeni olan İÇN düşünülmelidir. Olası ayrıcı tanılar dışlandıktan sonra yapılacak mezenter anjiografi ile TOMİ tanısı konabilir ve aynı seansta SMA dan transkateterik yolla definitif tedavi sağlanabilir. Herhangi bir dönemde peritonit bulguları gelişirse acil laparatomi yapılmalı ve hastanın genel kondüsyonuna, perforasyon mevcudiyetine, çekumdaki nekrozun boyutuna ve peritonit bulgularının varlığına göre farklı rezeksiyon yöntemleri uygulanabilir. İzole çekum nekrozunda tedaviye vaka bazında karar verilmeli, erken dönemde mezenter anjiografi ile tanı konulup ve transkateterik yolla definitif tedavi sağlanabileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Akut batın, Hemodiyaliz, İzole çekum nekrozu, Acil Cerrahi

A Rare Cause of Acute Abdomen In a Hemodialysis Patient: Isolated Cecum Necrosis

Abstract

Isolated cecum necrosis (ICN) is a quite rare variant of ischemic colitis. In hemodialysis patients, nonocclusive mesenteric ischemia (NOMI) is in the foreground with the consisting hypotension, dehydration and arrythmia. Our case was a 41-year-old male patient, who was getting regular hemodialysis three times a week for a year and was admitted to the emergency department with the complaints of right lower abdominal pain, nausea, and vomiting started after hemodialysis two days ago. He did not have any concomitant disease other than renal failure and was not using any medication. Physical examination revealed tenderness, defense, and rebound in the right lower and upper abdomen. TA: 90/50 mmHg, Fever: 37C, WBC: 18300 /mm3, Hct: 41, CRP: 65, Urea: 80, Creatinine: 6.3, abdominal radiography was unremarkable, abdominal ultrasound showed no signs of acute appendicitis but minimal localized free fluid on the right side. . Our patient was operated for acute abdomen without the need for further imaging. On exploration, areas of

necrosis were observed in the anterolateral wall of the cecum (Picture). The patient, who underwent right hemicolectomy end-to-side ileotransversostomy, was discharged with full recovery on the 7th postoperative day without any complications. Histopathological examination revealed areas of infarction in the cecum on a nonspecific ischemia background.

Discussion and conclusion:

Isolated caecal necrosis, a rare cause of acute abdomen, should be considered in the differential diagnosis of right lower abdominal pain in hemodialysis-dependent patients. NOMI can be diagnosed by mesentery angiography after exclusion of possible differential diagnoses and definitive treatment can be provided from superior mesenteric artery via transcatheteric route in the same session. If signs of peritonitis develop at any time, an emergency laparotomy should be performed and different resection methods can be applied according to the general condition of the patient, the presence of perforation, the size of the necrosis in the cecum. Treatment of isolated cecum necrosis should be decided on a case-by-case basis, it should be kept in mind that in early periods of disease, the diagnosis and the definitive treatment can be made by mesenteric angiography and transcatheteric route respectively.

Key words: Acute abdomen, Hemodialysis, Isolated cecum necrosis, Emergency surgery

Giriş

İzole çekum nekrozu; çekal arterlerin aterosklerozu yada tromboembolisine bağlı meydana gelebileceği gibi travma sonrası, kronik hemodiyaliz hastalarında, açık kalp cerrahisi sonrası ve digoxin kullanım öyküsü olan hastalarda da görülebilmektedir. Dijitalin toksik olmayan düzeylerde bile arteriel ve venöz damar düz kas hücrelerinde kontraksiyona neden olduğu ve mezenter dolaşımı bozduğu gösterilmiştir (1).

Hemodiyaliz mezenter iskemi için artmış risk faktörüdür. Hemodiyalize giren 78 hastada yapılan otopsi çalışmasında %14 hastada mezenter iskemi saptanmıştır. Hemodiyaliz hastalarında TOMİ ön plandadır ve altta yatan arteriel aterosklerotik hastalığa ek olarak, hemodiyaliz esnasında gelişen düşük mezenter akım nedeni ile gelişen bir durumdur (2,3).

İzole çekum nekrozu, nonspesifik klinik tablosu ile diğer bir çok karın ağrısı nedeni ile karışabilmektedir, tanı ve tedavide olası gecikmeler barsak iskemisinin ilerlemesine, nekroz ve perforasyon nedeni ile sepsis ve multiorgan yetmezliğine kadar giden ileri tablolara neden olabilmektedir. Hemodiyaliz hastalarında karın ağrısı ayrıcı tanısında TOMİ düşünülmeli ve erken dönemde süperior mezenterik arter (SMA) den transkateterik yolla definitif tedavi sağlanabileceği akılda tutulmalıdır.

Bu yazımızda akut batın nedeni ile opere edilen ve İÇN saptanan kronik hemodiyalize bağımlı bir hastamızı literatür eşliğinde irdeledik.

Olgu

Bir yıldır haftada üç kez hemodiyalize giren, 41 yaşında erkek hasta, iki gün önce hemodiyaliz sonrası ani başlayan sağ alt karın ağrısı, bulantı, kusma şikayetleri ile acile başvurdu. Böbrek yetmezliği dışında yandaş bir hastalığı yoktu ve ilaç kullanmıyordu. Fizik muayenede, sağ alt ve üst karında hassasiyet, defans ve rebound mevcuttu. TA:90/50, Ateş:37C, WBC:18300, Hct:41, CRP:65, Üre:80, Kreatinin:6.3, ADBG de özellik yoktu, batın ultrasonunda akut apandisit lehine bulgu izlenmedi, sağ tarafta lokalize minimal serbest mayi izlendi. Hastamız daha ileri görüntülemeye ihtiyaç duyulmadan akut batın nedeniyle ameliyata alındı. Eksplorasyonda çekum anterolateral duvarda nekroz alanları gözlendi (Resim1). Sağ hemikolektomi uç yan ileotransversostomi uygulanan hasta takiplerinde herhangi bir komplikasyon gelişmeden operasyon sonrası 7. günü şifa ile taburcu edildi. Histopatolojik incelemesinde nonspesifik iskemi zemininde çekumda infarkt alanları görüldü.

Tartışma

Akut mezenterik iskemi (AMİ) dört mekanizma ile ortaya çıkmaktadır: Arteriyel emboli, arteriyel tromboz, vazospazm (Tıkayıcı olmayan mezenter iskemi) ve venöz tromboz (4). Tıkayıcı olmayan mezenter iskemi (TOMİ), tüm akut mezenterik iskemilerin %20-30'unu oluşturur ve belirgin bir arteriyel veya venöz tıkanma olmadan şiddetli splanknik vazokonstriksiyonun yol açtığı bir iskemi şeklidir ve tipik olarak kardiyovasküler olaylarla birlikte oluşan hipotansiyon etkendir. Konjestif kalp yetmezliği, akut

miyokard enfarktüsü, kardiyak aritmiler, şiddetli gastrointestinal kanama, hipotansiyon, major kardiyak veya abdominal cerrahi girişimler, ilaç (vazopressörler, digoxin, ergot alkaloidler) kullanımı ve kokain bağımlılığı bu sebepler arasında sayılabilir (5).

Hemodiyaliz bağımlı hastalarda meydana gelen iskemi TOMİ sıklıkla sağ kolon ve çekumu etkilemektedir. Hemodiyalize bağlı ağır hipotansiyonda süperior mezenterik arter (SMA)den çalma fenomeni oluşur. Çekum arteriyel beslenmesi ileokolik arterin end dallarından olduğundan kollateral ağı zayıftır, iskemiye daha az dirençlidir. Hemodiyaliz esnasında oluşan mezenterik arterlerdeki düşük kan akımı başlangıçta mezenterik kan akımını arttırmaya yönelik reaksiyoner bir yanıt oluşturur. Hipoperfüzyon devam ettikçe vazokonstriksiyon gelişir ve tıkanma ortadan kalkıncaya kadarda devam eder (6).

Olgumuz 2 gün evvel diyaliz sonrası ani başlayan sağ alt karın ağrısının şiddetlenmesi şikayeti ile başvurmuştu periton irritasyon bulguları mevcuttu akut batın nedeni ile acil laparatomi uygulandı.

Mezenter anjiografi, AMİ tanısındaki en değerli tanı yöntemidir ve tıkanmanın lokalizasyonu, tromboz, emboli, TOMİ ayrımı da yapılabilir. Park ve ark. 58 olguluk çalışmalarında, anjiografi ile tromboz, emboli, TOMİ ayrımını %94 doğrulukla yapmışlardır (7). TOMİ'nin mezenterik bulguları ise; SMA ve dallarında diffüz daralma, değişik alanlarda daralan ve genişleyen SMA dalları 'sosis zinciri görünümü', periferik damar arkuadında spazm, intramural damarlanmada azalmış dolumu kapsar (8).

AMİ tanısı anjiografi ile konan hastalarda TOMİ saptanması durumunda nekroz gelişmemiş, erken dönemde yakalanmış hastalarda SMA'ya yerleştirilen kateter yardımı ile definitif tedavi sağlayabilir (6). Bu sırada peritonit bulguları gelişirse, acil laparatomi yapılmalı ve nekroz gelişmiş barsak rezeke edilmelidir.

Sınırlı rezeksiyon yapılan ve bağırsak canlılığından emin olunan stabil hastalarda primer anastamoz uygulanabilirken, hemodinamik olarak instabil, komorbid hastalıkları bulunanlarda stoma uygun girişim olarak gösterilmiştir (6). John G. ve ark. İÇN'li beş olgulu çalışmalarında sağ hemikolektomi ve anastamozu önermişlerdir (9). Özhan Ö. ve ark. çalışmalarında perforasyon olmayan batın içi temiz dialize bağımlı İÇN'li üç olgudan ikisine rezeksiyon ve anastamoz uygulamışlar ve postop 5. günü akut batın gelişen hastalarda anastamoz ayrışması saptanıp ileostomi ve end kolostomiye çevrilmiş, çekum rezeksiyonu ve saptırıcı ostomi uygulanmış üçüncü hastanın sorunsuz taburcu edildiğini rapor etmişlerdir (3). Acar ve ark. İÇN'li iki olguya lineer stapler ile nekroze kısmı içerecek şekilde parsiyel çekum rezeksiyonu yaparak başarı ile tedavi ettiklerini rapor etmişlerdir (10). Bizim olgumuzda hemodiyalize bağımlı İÇN hastası idi. Hemodinamisi stabil olup perforasyon mevcut değildi ve rezeksiyon anastamoz uygulandı postop 7. günü komplikasyonsuz taburcu edildi.

Yapılan çeşitli çalışmalarda hemodiyalize bağımlı hastalarda gelişen İÇN de ilk 24 saatte yapılan cerrahide mortalite %15 olarak bulunurken 24 saatten sonra bu oran %45'e çıkmaktadır (3,11). Tüm çalışmalar bu nedenle erken tanı ve cerrahi müdahaleyi önermektedir.

Sonuç

Hemodiyalize bağımlı hastalarda, gelişen sağ alt karın ağrısı ayrıcı tanısında nadir bir akut batın nedeni olan İÇN düşünülmelidir. Olası ayrıcı tanılar dışlandıktan sonra yapılacak mezenter anjiografi ile TOMİ tanısı konabilir ve aynı seansta SMA dan transkateterik yolla definitif tedavi sağlanabilir. Herhangi bir dönemde peritonit bulguları gelişirse acil laparatomi yapılmalı ve hastanın genel kondüsyonuna, perforasyon mevcudiyetine, çekumdaki nekrozun boyutuna ve peritonit bulgularının varlığına göre farklı rezeksiyon yöntemleri uygulanabilir. İzole çekum nekrozunda tedaviye vaka bazında karar verilmeli, erken dönemde mezenter anjiografi ile tanı konulup ve transkateterik yolla definitif tedavi sağlanabileceği akılda tutulmalıdır.

Çıkar çakışması beyanı

Yazar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR:

1. Kalaycı G, Acarlı K, Demirkol G, Ertekin C. İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları Genel Cerrahi Cilt-2 , İstanbul: 2002:886

2. Bender JS, Ratner LE, Magnuson TH, et al. Acute abdomen in the hemodialysis patient popuplation. Surgery 1995; 117: 494-497.

3. Özcan Ö, Ersöz F, Dönmez M ve ark. Hemodiyalize bağımlı hastalarda izole çekum nekrozu: Üç olgu sunumu Kolon ve Rektum Hast Derg 2011; Vol.21, no. 3: 120-125

4. F. Charles Bunicardi, Dana K. Andersen, Timothy R. Billiar, David L. Dunn, John G. Hunter, Jeffrey B. Matthews,Raphael E. Pollock. Schwartz's Principles of Surgery Ninth Edition 2010; 1082

5. Heidenreich S, Rahn KH, Zidek W. Direct vazopressor effect of recombinant human erythropoietin on renal resistance vessels. Kidney int 1991; 39: 259-65.

6. KURTOĞLU M., Hakan YANAR. Akut mezenterik iskemi Türkiye Klinikleri Journal of surgical medical sciences 2005; 4: 17-23.

7. Park WM, Gloviczki P, Cherry KJ Jr et al. Contemporary management of acute mesenteric ischemia: Factors associated with survival. J Vasc Surg. 2002; 35: 853-9.

8. Bakal CW, Sprayregen S, Wolf EL. Radiology in intestinal ischemia. Angiographic diagnosis and management. Surg Clin North Am. 1992; 72: 125-41.

9. John G. Schuler, Margaret M Hudlin, Cecal necrosis: İnfrequent variant of ischemic colitis.Report of five cases. Dis Colon Rectum 2000; 43: 708-12.

10. Acar T, Gür ÖE, Tavusbay C ve ark. Parsiyel çekum nekrozunda parsiyel rezeksiyonun yeri: Olgu sunumu Kolon Rektum Hast. Derg. Haziran 2014

11.Charra B, Cuche J, Ruffet M, et al. Segmental necrosis of ascending colon in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 1995; 10: 2281-5.

Resim: Çekum anterolateral duvarda izole nekroz

Presentation ID / Sunum No= 80

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Büllöz Akciğer Zemininde Gelişen Pnömotoraksın Yönetimi

Assoc. Prof. Dr. Oktay Aslaner[1]
[1]*Alanya Alaaddin Keykubat Univerciy*

Özet

Pnömotoraks plevral boşluğa hava dolması ve bu sebeple akciğerin kollabe olmasıyla karakterize klinik bir tablodur. Genellikle KOAH zemininde gelişen büllöz akciğer vakalarında herhangi bir bülün genellikle spontan olarak patlaması sonucu pnömotoraks tablosu gelişir. Pnömotoraks vakalarına tüp toraksotomi ve kapalı su altı drenajı uygulanır ve genellikle akciğer hemen ekspanse olur ve hava kaçağı olmayan olgular 3 gün içinde göğüs tüpleri alınarak taburcu edilir. Ancak büllöz akciğer vakalarında genellikle hava kaçağı uzar ve bu vakalar opere edilmek durumunda kalır. Normalde uzamış hava kaçakları 14 güne kadar beklenmekteyken biz büllöz akciğer vakalarımızda 3.günden sonra operasyon planladık. Pnömotoraks gelişen vakalarda önceden büllöz akciğer varlığı biliniyorsa tüp toraksotomi öncesinde de bu vakaları opere ettik. Tüp torakostomi sonrasında hava kaçağı kesilse dahi bu vakaları da opere ettik. Pnömotoraks zemininde büllöz akciğer tespit edilen vakalara yaklaşımın primer spontan pnömotoraks vakalarına yaklaşımdan farklı olduğunu ve bu hastalara pnömotoraksın hangi aşamasına olursa olsun bül rezeksiyonu yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Giriş

Pnömotoraks herhangi bir sebeple plevral boşluğa hava dolmasıdır. Büllöz akciğer genellikle KOAH zemininde gelişir ve etyolojide yoğun sigara içilmesi rol oynar. Akciğerin apikal bölgeleri başta olmak üzere her bölgesinde gelişebilen büller spontan olarak patlayarak pnömotoraksa yok açar(1).

Her ne sebeple olursa olsun pnömotoraksın tedavisinde ilk uygulanan yöntem tüp toraksotomi ve kapalı su altı drenajıdır (KSAD). Tüp torakostomi sonrası genellikle ilk 3 gün içerisinde hava kaçağı kesilir ve göğüs tüpü çekilerek hasta şifa ile taburcu edilir. Büllöz akciğer vakalarında ise hava kaçağının kesilmesi genellikle çok daha uzun zaman alır. Hava kaçağı kesilip göğüs tüpü çekilerek taburcu edilse bile genellikle bu hastalar kısa süre sonra tekrarlayan pnömotoraksla kliniklere başvururlar. O nedenle büllöz akciğer vakalarında gelişen pnömotoraksın tedavisi altta yatan patoloji de gözönüne alınarak bütüncül olarak tedavi edilmelidir(1,2).

Literatürde büllöz akciğer zemininde gelişen pnömotoraksın tedavisine bütüncül yaklaşım kriterleri netlik kazanmamıştır. Bu hastaların tedavisinde uyguladığımız klinik yönetimimizin literatüre ve pratik uygulamada göğüs cerrahlarına katkıda bulunacağını düşünüyoruz.

Yöntem ve Hastalar

2018-2020 yılları arasında Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Göğüs Cerrahisi Kliniğinde 23 tane büllöz akciğer zemininde gelişen pnömotoraks vakası retrospektif olarak incelendi. Vakaların tamamı KOAH zemininde gelişen pnömotorks vakalarıydı. Penetran veya künt toraks travmaları sonucu ve spontan olarak gelişen pnömotoraks vakaları zeminde büllöz akciğer tablosu yoksa çalışma dışı tutuldu.

Tedavi yöntemi olarak hastaların tamamı göğüs tüpü takılsın veya takılmasın opere edildi. Vakalara operasyon yöntemi olarak torakomi girişimi uygulandı ve stapler yardımıyla bül eksizyonu yapıldı.

Bulgular

Vakaların 17'si erkek, 6 tanesi bayandı. Yaşları 50 ila 89 arasındaydı. 18 vakaya ilk girişim olarak tüp torakostomi ve KSAD uygulandı. 5 vaka ise önceden bilinen büllöz akciğer vakalarıydı ve tüp torakostomi ve KSAD uygulanmadan direk opere edildi. Hiçbir vakada mortalite yaşanmadı.

Tüp toraskotomi sonrası 24 saat geçmesine rağmen masif hava kaçağı devam eden vakalara opaksız toraks tomografisi çekilerek büllöz akciğer tanısı konuldu. Tanı sonrası hemen operasyon önerildi. 21 hasta tüp toraskostomi sonrası ilk 3 gün içerisinde opere edildi. 2 vaka ilk başta operasyonu kabul etmedi. Bir tanesi 11.gün diğeri 17.gün hava kaçaklarının devam etmesi üzerine operasyonu kabul ettiler ve opere edildiler.

Postoperatif dönemde hastaların tamamında hava kaçağı kesildi. Vakaların 20 tanesi postop 7 gün içerisinde komplikasyonsuz taburcu edildi. 3 vaka diğer sistemik problemleri nedeniyle postop. 10 ile 12.günler arasında taburcu edildi.

Tartışma

Büllöz akciğer zemininde gelişen pnömotoraksın primer tedavisinde cerrahinin ilk seçenek olması gerektiğini düşünüyoruz.

Pnömotoraksın tedavisinde asıl amaç akciğerin ekspanse hale getirilmesidir. Bu sayede tekrar fonksiyonel hale gelen akciğer solunum görevini yerine getirebilir. Pnömotoraksta torakstaki havanın tahliye edilmesi ve bu sayede akciğerin ekspanse edilebilmesinin en etkili yolu hastaya tüp toraskostomi ve KSAD uygulamaktır. Pnömotoraksın etyolojisi her ne olursa olsun özellikle acil durumlarda hastalara mutlaka göğüs tüpü takılmaktadır ve bu yöntem çoğu zaman hayat kurtarıcı olmaktadır(2,3).

Sekonder spontan pnömotorakslar; spontan pnömotoraks gelişmesinin altında yatan ve bilinen bir patolojinin pnömotoraksa yol açtığı gruptur. Altta yatan patolojiler akciğer parankiminde hasara neden olan KOAH, tüberküloz, histiyositozis, sarkoidozis gibi hastalıklardır. Özellikle KOAH zemininde gelişen ve büyük boyutlara ulaşabilen büller sekonder spontan pnömotoraksın önemli bir kısmından sorumludur. Büllöz akciğer zemininde gelişen pnömotoraksın ilk basamak tedavisinde tüp toraksotomi önerilmektedir(4). Biz de vakalarımızın 18 tanesine ilk basamak tedavisi olarak tüp torakostomi uyguladık. Ancak önceden büllöz akciğer varlığından haberdar olduğumuz 5 vakamıza tüp torakostomi uygulamadan direk torakotomi ile bül eksizyonu yaptık. Bunun nedeni ise pnömotoraksa yol açan büllerin eksize edilmemesi halinde tüp torakostomi sonrası uzamış hava kaçağının oluşacağı, bu tablo oluşmasa bile pnömotoraksın tedavi edildikten sonra tekrarlayacağına olan inancımızdı. Nitekim litaratürde büllöz akciğer zemininde gelişen pnömotoraks vakalarında tüp toraskostomi sonrası uzamış hava kaçakları yüksek oranda bildirilmiştir. Yine tüp torakostomi ile tedavi edilmiş vakalarda ise pnömotoraksın tekrarlama oranı en fazla büllöz akciğer vakalarındadır. O nedenle büllöz akciğer vakalarının ilk başta opere edilerek altta yatan patolojinin tamamen ortadan kaldırılması gerektiğini düşünüyoruz.

Büllöz akciğer zemininde gelişen pnömotoraksın sadece tüp toraskotostomi ile tedavi edilmesi gerektiğini savunan klinisyenlerin vakaları incelendiğinde tüp toraskostomi sonrası bu vakalarda uzamış hava kaçaklarının ve tekrarlama oranlarının çok fazla olduğu görülmektedir(5). Bu durumda bu vakalarda ilk tercih seçeneği olarak cerrahinin düşünülmesi gerektiği savımızı desteklemektedir.

Uzamış hava kaçaklarının diğer bir tedavi yöntemi ise pörodezistir. Plörodezis sonuçları incelendiğinde ise genellikle plörodezisin etkili olmadığı görülmektedir. Plörodezis sonrası oluşan plevral yapışıklıklardan dolayı da sonrasında cerrahi tedavi bu vakalarda zor olmaktadır(6). Ancak cerrahi tedavinin kesin kontrendike olduğu hasta gruplarında plörodezisin uygulanması gerektiğini düşünmekteyiz.

Büllöz akciğer zemininde gelişen vakalarımızın çoğu erkek hastalardı ve ileri yaşa sahiptiler. Bu durum literatürle uyumluydu(7). Böyle olmasının sebebinin büllerin oluşmasının altında sigara içiciliğinin olduğunu düşünüyoruz. Erkeklerde sigara içme oranlarının yüksek olmasını ve büllerin gelişimi içinde belli bir zaman geçmesi gerektiğinden bu tablonun ortaya çıktığını düşünüyoruz.

Cerrahi teknik olarak literatürde iki yaklaşım tarzı benimsenmiştir. Bunlar VATS (video assisted thorocoscopic surgery) ve torakotomi ile açık cerrahi(8,9. Biz vakalarımızın tamamını açık cerrahi ile opere ettik. Literatürde VATS ugulanan vakalarda nüks oranlarının yüksek olduğu bildirilmiştir. Bunun sebebinin VATS ile büllerin tamamına hakim olamamak ve bül eksizyonunun tam olarak yapılamaması olduğunu düşünüyoruz. Primer spontan pnömotoraksta büller genellikle apekste yerleşirken KOAH'a bağlı gelişen büllöz akciğerde büller akciğerin her tarafında oluşabilmektedir. Büllerin tamamına hakim olabilmek ve tam olarak eksize edilebilmesi için açık cerrahinin daha etkili olduğunu düşünüyoruz. Cerrahi uyguladığımız hastaların hiçbirinde nüks gelişmedi.

Cerrahi sonrası vakalarımızın hastanede kalış süreleri ortalama 5 gündü. 23 vakamızın 20 tanesini yedi gün içerisinde taburcu ettik. Uzamış hava kaçaklarını ve nüks sonrası tekrar yatış yapılıp tüp toraskostomi ile takip sürelerini gözönüne aldığımızda cerrahinin vakaların hastanede kalış sürelerini oldukça düşürdüğü görülmektedir.

Sonuç

Büllöz akciğer zemininde gelişen pnömotoraks vakalarının tedavisinde; gerek hastanede kalış sürelerini kısalttığı, gerek nüks oranlarının oldukça düşük olması gerekse de uzamış hava kaçaklarıyla uzun süre uğraşmamak için torakotomi ve stapler yardımıyla büllerin eksizyonun ilk tedavi seçeneği olarak düşünülmesi gerektiğine inanıyoruz.

Kaynakça

1. Henry M, Arnold T and Harvey J. BTS guidelines for the management of spontaneous pnuemothorax. Thorax 2003; 58 suppl II: ii39- ii52.
2. Demondes H, Michael H. B. Management of Pneumothorax, Semin Respir Crit Care Med 2010; 31(6): 769-780 DOI: 10.1055/s-0030-1269837
3. Sezgin K , Arif Osman T , Erkan K. Spontaneous Pneumothorax: Analysis of 260 Patients. J Clin Anal Med 2012;3(2): 174-7. DOI: 10.4328/JCAM.622
4. Ertürk E, Sibel Ö. Akciğerin Büllöz Hastalıkları. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2000; 48(1): 73-78
5. Atila T, Ali Fuat E, Yener A. Sekonder Spontan Pnömotoraksta Tedavi: 100 Olguluk Tecrübe. The Eurasian Journal of Medicine. 2007;39: 97-102
6. Ayşen T. Ş, Yasemin B. B, Tülin D.Y, Spontan Pnömotoraksta Tedavi Seçenekleri. J Kartal TR 2014;25(1):27-33 doi: 10.5505/jkartaltr.2014.55476
7. Arif Osman T, Sezgin K, Murat Ö. Sekonder Spontan Pnömotoraks: Etyoloji ve Tedavi Yöntemleri. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2010, 63(4). DOI: 10.1501/Tıpfak_000000773
8. Sawada S, Watanabe Y, Moriyama S. Video-assisted thoracoscopic surgery for primary spontaneous pneumothorax: evaluation of indications and long-term outcome compared with conservative treatment and open thoracotomy. Chest. 2005 Jun;127(6):2226-30. doi: 10.1378/chest.127.6.2226.
9. Akın Eraslan B, Nesimi E, Şevval E, Refik Ü, Erdoğan C. Torakotomiyle Sağaltılan Primer ve Sekonder Spontan Pnömotoraks Hastalarının Karşılaştırılması ve Torakotominin Değeri. Solunum Hastalıkları 2001; 12: 298-302

Presentation ID / Sunum No= 82

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Successful Intubation in the Reverse Trendelenburg Position in a Case of Difficult Airway Anticipated

Asst. Prof. Dr. Fatma Celik[1]
[1]Ahi Evram University, Faculty of Medicine, Department of Anaesthesiology and Reanimation, Kırşehir, Turkey
fatma.celik@ahievran.edu.tr

Background: Difficult airway during tracheal intubation can lead to serious hypoxic sequelae. Hypoxia is the most common cause of airway-related brain damage and deaths (Cook & MacDougall-Davis, 2012). The incidence of difficult intubation ranges from 1 to 13% (Kayhan Z., 2004). Avoiding airway complications requires careful preoperative evaluation, good planning and preparation (Cook & MacDougall-Davis, 2012). Various anthropometric measurements and clinical tests are used to predict difficult intubation (Kayhan Z., 2004). In this study, intubation management of a patient who was evaluated as a difficult airway in preoperative examination is presented.

Case: A thirty-three-year-old male patient, whose concha surgery was planned, complained of difficulty breathing, cannot sleep in a supine position but only in the right lateral fowler position. He was morbidly obese (Body mass index (BMI): 42,19 kg/m², BMI: Weight / (Height)², [Height: 160 cm, Weight: 108 kg]) and had an additional history of obstructive sleep apnea syndrome (Figure 1). There was no history of operation in the anamnesis of the patient. The patient has mild mental retardation, gynecomastia, six fingers in his left hand, underdeveloped secondary sex characters and macroglosis, was seen to speak in a lisp style. It was learned that the patient with the diagnosis of epilepsy had an epileptic attack two months ago. He was using levetiracetam (Keppra®) and Phenytoin Sodium (Epdantoin®) . There was no abnormality on routine laboratory tests.

In the preoperative evaluation, the American Anesthesiologists Association (ASA) physical status was accepted as III. Modified Mallampati test was evaluated as class IV and Upper lip bite test was classified as class II. The sternomental distance was measured as 14,26 cm, thyromental distance was 40,45 mm, and the interincisor gap was 35,06 mm. Neck circumference was measured as 49,10 cm at the level of cricoid cartilage when the patient was in the supine position. Atlanto-occipital joint movement was measured as 76 ° (the angle of mouth corner and the tragus line with the horizontal line when the patient was in supine position at full extension). The head circumference was measured by wrapping tape measure over the protuberentia occipitalis and superciliary arcs and detected as 62,10 cm. Bigonial width (distance between two gonions) was measured as 128,19mm. The patient was informed about anesthesia practices and complications. Informed consent form has been obtained.

Awake intubation technique with fiberoptic could not be planned because the patient did not approve this technique. Effective and reliable cooperation was not achieved. Preoperative preparations (various sizes of oral and nasal airways, endotracheal tubes, hard style, gum elastic bougie, Macintosh blades, laryngeal masks, videolaringoscope, fiberoptic bronchoscope, percutaneous tracheostomy set) were performed. Monitorisation had included end-tidal carbondioxide, peripheral oxygen saturation (SpO_2), electrocardiography and non-invasive arterial blood pressure (TA). The initial vital measuraments of the patient were recorded as TA:110/76 mmHg, pulse:100 /min, SpO_2: 98%.

Before the induction of anesthesia, ramp position was provided by placing support under the shoulder and neck of the patient. Preoxygenation was performed for 5 minutes. The patient was sedated by intravenous (iv) 0.03 mg kg midazolam (Dormicum®, Roche), 1 μg kg^{-1} fentanylcitrate

(Fentanyl®, Janssen, Janssen Pharmaceutica). In this process, it was observed that he was easly ventilated with a mask. The patient was placed in the reverse trendelenburg position at 25°. Induction was performed by adding Propofol (Propofol® 1%, Fresenius) 2 mg kgium iv, rocuronium bromide (Esmeron®, Organon) 0.6 mg kg^{-1} iv, fentanylcitrate 1 µg kg^{-1} iv. Macintosh 4 blades (HEINE Classic®, Macintosh Fiber Optic Blade) were used for endotracheal intubation. Intubation was performed at the first attempt by applying light external compression support on the cricoid cartilage. No desaturation was observed during the procedure. The patient was intubated without complications. The maintenance of anesthesia was provided with 2% Sevoflurane and 50% O2 / 50% air. During the operation, which lasted for one hour, no additional doses were used for the neuromuscular block. Suggammadeks (Bridion®, Schering Plow) iv was extubated with 4 mg kg^{-1} without any problem.

Discussion: Obesity significantly increases the risk of airway complications. The awake fiberoptic intubation technique is known as the gold standard for difficult airway management (Cook & MacDougall-Davis, 2012). The patient was not cooperative for the awake intubation method and did not allow this method. After sedation, it was decided to intubate the patient, who was easily ventilated with a mask. Tracheal intubation is traditionally performed in the supine position. Especially in obese patients, the ramp position and 25°- 30° head-up or reverse trendelenburg position provide more effective preoxygenation and longer safe apnea time before desaturation. The reverse trendelenburg position offers better direct laryngoscopic viewing. This position can provide safe intubation conditions with less effort for the anesthetist (Cook & MacDougall-Davis, 2012; Higgs et al., 2018).

Conclusion: By putting the patient with a difficult airway into the reverse trendelenburg position along with the ramp position, safe ventilation and intubation were provided. When awake fiberoptic intubation cannot be applied for difficult airway, endotracheal intubation can be achieved with this method. Careful preoperative evaluation and necessary preoperative preparation with clinical tests and anthropometric measurements will provide the opportunity to prevent devastating complications during difficult airway management.

Keywords: Difficult intubation, anthropometric measurements, reverse trendelenburg position

References:

1. Cook, T. M., & MacDougall-Davis, S. R. (2012). Complications and failure of airway management. *Br J Anaesth, 109 Suppl 1*, i68-i85. doi:10.1093/bja/aes393

2. Kayhan Z. (2004). Endotrakeal Entübasyon, . In *Klinik Anestezi. Genişletilmiş 3. Baskı. Logos Yayıncılık* (pp. 243-273).

3. Higgs, A., McGrath, B. A., Goddard, C., Rangasami, J., Suntharalingam, G., Gale, R., et al. Royal College of, A. (2018). Guidelines for the management of tracheal intubation in critically ill adults. *Br J Anaesth, 120*(2), 323-352. doi:10.1016/j.bja.2017.10.021

Figure 1: Frontal and left-lateral anatomical view of the case in supine position.

Presentation ID / Sunum No= 82

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Zor Havayolu Beklenen Olguda Ters Trendelenburg Pozisyonunda Başarılı Entübasyon

Dr. Öğr. Üyesi Fatma Çelik[1]
[1]Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü, Kırşehir, Türkiye
fatma.celik@ahievran.edu.tr

Giriş: Trakeal entübasyon sırasında zor havayolu ciddi hipoksik sekellere yol açabilir. Hipoksi, havayolu ile ilişkili beyin hasarı ve ölümlerin en yaygın sebebidir (Cook & MacDougall-Davis, 2012). Zor entübasyon insidansı %1-13 arasında değişir (Kayhan Z., 2004). Hava yolu komplikasyonlarından korunmak dikkatli preoperatif değerlendirme, iyi planlama ve hazırlık gerektirir (Cook & MacDougall-Davis, 2012). Zor entübasyonu öngörebilmek için çeşitli antropometrik ölçümler ve klinik testler kullanılmaktadır (Kayhan Z., 2004). Bu yazıda preoperatif incelemede zor havayolu olarak değerlendirilen hastanın entübasyon yönetimi sunulmuştur.

Olgu: Konka cerrahisi planlanlanan 33 yaşında erkek hastanın, solunum güçlüğü, gece supin pozisyonda uyuyamama sadece sağ lateral fowler pozisyonda uyuma şikayeti vardı. Morbid obez (Vücut kitle indeksi (VKİ): 42,19 kg/m², VKİ:Kilo/(Boy)², [Boy:160 cm, Kilo:108 kg]) olan hastanın ek olarak obstruktif sleep apne sendromu hikayesi vardı (Resim 1). Hastanın anamnezinde geçirilmiş operasyon yoktu. Hafif mental retardasyon, jinekomasti, sol elinde altı parmak, gelişmemiş sekonder sex karakterleri ve makroglosisi olan hastanın peltek şekilde konuştuğu görüldü. Epilepsi tanısı olan hastanın iki ay önce epileptik atak geçirdiği öğrenildi. Levetiracetam (Keppra®) ve Fenitoin Sodyum (Epdantoin®) ilaçlarını kullanıyordu. Rutin laboratuvar tetkiklerinde özellik yoktu.

Preoperatif değerlendirmede hastanın Amerikan Anestezistler Derneği (ASA) fiziksel durumu III olarak kabul edildi. Modifiye Mallampati testi sınıf IV, üst dudak ısırma testi sınıf II olarak değerlendirildi. Sternomental mesafe 14,26cm, tiromental mesafe 40,45mm, interinsizör açıklık 35,06mm olarak ölçüldü. Hasta supin pozisyonunda iken boyun çevresi krikoid kıkırdak düzeyinde 49,10 cm olarak ölçüldü. Atlanto-oksipital eklem hareketliliği (baş tam ekstansiyonda hasta supin pozisyonda iken ağız köşesi ile tragus hattının horizontal hatla yaptığı açı) 76° olarak ölçüldü. Baş çevresi protuberentia oksipitalis ve superciliary arkların üzerinden mezura ile sarılarak ölçüldü ve 62,10cm olarak tespit edildi. Bigonial genişlik (iki gonion arası mesafe)128,19mm ölçüldü. Hasta anestezi uygulamaları ve komplikasyonları hakkında bilgilendirildi. Bilgilendirilmiş rıza formu imzalattırıldı.

Fiberoptik ile uyanık entübasyon tekniği planlanamadı, çünkü hasta bu tekniği kabul etmedi. Etkin ve güvenilir kooperasyon sağlanamadı. Preoperatif (farklı ebatlarda oral ve nazal airwayler, endotrakeal tüpler, sert stile, gum elastik buji, Macintosh bleydler, laringeal maskeler, videolaringoskop, fiberoptik bronkoskop, perkütan trakeostomi set) hazırlığı yapıldı. Hasta end-tidal karbondioksit, periferik oksijen satürasyon (SpO_2), elektrokardiografi ve non-invaziv arteryel kan basıncı (TA) ile standart monitörize edildi. Hastanın ilk değerleri TA:110/76 mmHg, nabız:100/dk, SpO_2: %98 olarak kaydedildi.

Anestezi indüksiyonu öncesi hastanın omuz ve boynunun altına destek yerleştirilerek rampa pozisyonu verildi. Preoksijenizasyon 5 dakika yapıldı. Hastaya intravenöz (iv) 0,03 mg kg^{-1} midazolam (Dormicum®, Roche), 1 µg kg^{-1} fentanylcitrate (Fentanyl®, Janssen, Janssen

Pharmaceutica) ile sedatize edildi. Bu süreçte maske ile rahat ventile olduğu görüldü. Hasta 25° ters trendelenburg pozisyonuna alındı. Propofol (Propofol® %1, Fresenius) 2 mg kg^{-1} iv, rocuronium bromide (Esmeron®, Organon) 0,6 mg kg^{-1} iv, fentanylcitrate 1 µg kg^{-1} iv tekrar eklenerek indüksiyon yapıldı. Endotrakeal entübasyon için Macintosh 4 blade (HEINE Classic®, Macintosh Fiber Optic Blade) kullanıldı. Entübasyon işlemi krikoid kıkırdak üzerine hafif dış bası desteği uygulanarak ilk denemede yapıldı. İşlem boyunca desatürasyon görülmedi. Hasta komplikasyonsuz olarak entübe edildi. Anestezi idamesi %2 Sevofluran ve %50 O2/%50 hava ile sağlandı. Bir saat süren operasyon boyunca nöromuskuler blok için ek doz yapılmadı. Suggammadeks (Bridion®, Schering Plough) iv 4 mg kg^{-1} ile sorunsuz şekilde ekstübe edildi.

Tartışma: Obezite, havayolu komplikasyon riskini belirgin şekilde arttırır. Uyanık fiberoptik entübasyon tekniği zor havayolu yönetimi için altın standart olarak bilinmektedir (Cook & MacDougall-Davis, 2012). Hasta uyanık entübasyon yöntemi için koopere değildi ve bu yöntemi kabul etmedi. Sedasyon sonrası maske ile rahat ventile edilen hastanın entübe edilmesine karar verildi.

Trakeal entübasyon geleneksel olarak sırtüstü pozisyonda gerçekleştirilir. Özellikle obez hastalarda rampa pozisyonu ile 25°- 30° baş-yukarı veya ters trendelenburg pozisyon, daha etkin preoksijenasyon ve desatürasyondan önce daha uzun güvenli apne süresi sağlamaktadır. Ters trendelenburg pozisyon daha iyi direkt laringoskopik görüş sunmaktadır. Bu pozisyon anestezist için daha az efor ile güvenli entübasyon koşulları sağlayabilir (Cook & MacDougall-Davis, 2012; Higgs et al., 2018).

Sonuç: Zor havayoluna sahip hastanın rampa pozisyonu eşliğinde ters trendelenburg pozisyonuna alınması ile güvenli ventilasyon ve entübasyon sağlanmıştır. Zor havayolu için uyanık fiberoptik entübasyon uygulanamadığı zaman, endotrakeal entübasyon bu yöntem ile sağlanabilir. Klinik testler ve antropometrik ölçümler ile dikkatli preoperatif değerlendirme ve gerekli preoperatif hazırlık zor havayolu yönetimi sırasında yıkıcı komplikasyonları engellemek için imkan sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Zor entübasyon, antropometrik ölçümler, ters trendelenburg pozisyon

Kaynaklar:

1. Cook, T. M., & MacDougall-Davis, S. R. (2012). Complications and failure of airway management. *Br J Anaesth, 109 Suppl 1*, i68-i85. doi:10.1093/bja/aes393

2. Kayhan Z. (2004). Endotrakeal Entübasyon, *Klinik Anestezi. Genişletilmiş 3. Baskı. Logos Yayıncılık* (pp. 243-273).

3. Higgs, A., McGrath, B. A., Goddard, C., Rangasami, J., Suntharalingam, G., Gale, R., et al. Royal College of, A. (2018). Guidelines for the management of tracheal intubation in critically ill adults. *Br J Anaesth, 120*(2), 323-352. doi:10.1016/j.bja.2017.10.021

Resim 1: Olgunun supin pozisyonda frontal ve sol-lateral anatomik görünümü.

Presentation ID / Sunum No= 85

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Mide Tümörü Olan Hastalarda Preoperatif LDH Değeri, Lenf Nodu Tutulumunun Yaygınlığını Gösterebilir Mi?

Dr. Serdar Gümüş
Çukurova Üniversitesi Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı

Giriş

Mide kanseri dünya çapında en yaygın 4. Kanserdir (1). Dünya genelinde her yıl, tüm kanser ölümlerinin % 12'sini oluşturan yaklaşık 1 milyon hastada mide kanseri teşhis edilmektedir (2). Küratif cerrahi mide kanseri tedavisinin temel dayanağı olmaya devam etse de, gastrektomiden kaynaklanan cerrahi morbidite hala önemli bir problemdir (3). Cerrahi müdahaleden fayda görmeyecek ancak kemoterapi ve radyoterapiye gönderilebilecek kişilerde gereksiz cerrahinin morbidite ve mortalitesini önlemek için hastaların ameliyat öncesi doğru değerlendirlmesi şarttır (4) Teşhis esas olarak endoskopik biyopsi ile yapılır. Lokal invazyon durumu, lenf nodu tutulumu ve uzak metastazların belirlenmesi hastalığın doğru evrelendirilmesi, hasta yönetimi ve cerrahi planlama için oldukça önemlidir (3) Mevcut teknikler içinde evreleme işlemlerinde endoskopik ultrasonografi, kontrastlı bilgisayarlı tomografi ve laparoskopi ile sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır (5–7).

Tıptaki tüm ilerlemelere rağmen, Mide kanserlerinin yaklaşık yüzde 50'sinde, başvuru anında lokorejyonel sınırların ötesine uzanan tümör tutulumları vardır. Mide kanserinin tanısı ve evrelemesinde kullanılan görüntüleme yöntemlerinin tanısal değeri özellikle peritoneal ve hematojen ve lenfatik metastazların değerlendirilmesinde kısıtlılık göstermektedir. Özelikle kanser hücrelerinin glikoz tüketiminin değerlendirilmesine dayanan PET-CT için mide kanserindeki yeri ile ilgili halen birçok tartışma bulunmaktadır. Bazı yazarlar T2N0 ve üzeri tümörü olan hastalara bilgisayarlı tomoğrafide uzak metastaz belirlenememişse PET-CT'nin çekilmesi gerektiğini savunmaktadır (14). Ancak NCCN'de PET-CT'nin birçok kısıtlılıkları olduğu belirtilmektedir.

Günümüzde kanser biyobelirteci olarak üzerinde durulan bir diğer üzerinde durulan Laktad dehidrogenazdır (LDH). LDH glikolizde kullanılan ve piruvatın laktik aside dönüşümünü tersine çevirebilen ana enzimlerden biridir ve hücrenin içinde bulunur. Kanser hücreleri gibi glikozu fazla tüketen hücrelerde overexperyonu söz konusudur. LDH hücreler hasar gördüğünde kan dolaşımına salınır ve bu da kandaki konsantrasyonunun artmasına neden olur (15). Özellikle lösemilerde bir biyobelirteç olabileceği üzerinde durulmaktadır.

Amaç

Bu çalışmadaki amaçlarımızda birincisi: ''Mide adenokarsinomu nedeni ile opere olan hastalarda preoperatif LDH değeri postoperatif histopatolojik incelemede tespit edilmiş olan metastatik lenf nodu tutulumunun yaygınlığını göstermede prediktif bir değer olabilir mi?'' sorusuna cevap aramaktır. İkincil amacı ise PET-CT'nin lenfatik yayılımda spesifitesini ve sensitivitesini belirlemek ve LDH ile kolerasyonu olup olmadığını ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Sağlık Bakanlığı Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim Araştırma Hastanesinde Ocak 2015 - Mart 2018 tarihleri arasında mide adenokarsinom tanısı ile opere edilen hastalar retrospektif olarak incelendi.

Taşlı yüzük hücreli karsinom, Gastrointestineal stromal tümör, karsinoid tümörleri olan olgular, preoperatif dönemde kemoterapi adenokanser olguları ve mide kanseri haricinde bilinen başka malignitesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Opere olan hastaların preoperatif son 48 saat içindeki LDH değerleri belirlendi. Çekilen PET-CT' de midedeki primer tümörün Suv-Max değeri saptandı. PET-CT'de Lenf nodu tutulumu olan hastalar belirlendi ve tutulum değerleri saptandı. Daha sonra histopatolojik incelemede saptanan toplam lenf nodu sayıları saptandı ve bu lenf nodlarından kaçının metastatik olduğu belirlendi. LDH değeri ile postoperatif histopatolojik değerlendirme sonucunda metastatik tutulumu olan lenf nodlarının sayısı ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya yaşları 21 ile 81 arasında değişen (ortalama yaş 59,00±15,87) toplam 30 hasta (18 erkek, 12 kadın) dahil edildi. Preoperatif dönemde alınmış olan serum LDH değeri ortalaması 322,41 ±161,33 U/L idi. Preoperatif çekilen PET-CT'lerde midedeki primer tümörlerin Suv-max ortalaması 8,67 (min:0-max:21) olarak hesaplandı. PET-CT'lerde lenf nodlarında saptanan ortalama SUV-max değeri ise 2,65 (min:0-max:18,5) idi. Postoperatif dönemde gastrektomi materyalinin histopatolojik değerlendirilmesi sonucunda çıkartılan ortalama lenf nodu sayısı 26,41 (min:7-max:68) idi. Metastatik tutulumu olan lenf nodu 7,27±9,48 (min:0-max:41) ve metastatik lenf nodlarının toplam lenf noduna oranı 0,26±0,29 (0-1) idi (Tablo 1).

Tablo 1.	
Ortalama Yaş	59,00±15,87 yıl
Preoperatif LDH Değeri Ortalaması	322,41 ±161,33 U/L
Postoperatif Çıkartılan Ortalama Lenf Nodu Sayısı	26,41 (7-68)
Metastatik Tutulumu Olan Lenf Nodu	7,27±9,48 (0-41)
Metastatik Lenf Nodlarının/Toplam Lenf Noduna Oranı	0,26±0,29 (0-1)

Yapılan istatistiksel değerlendirmelerde preoperatif dönemde kan biyokimyasında ölçülmüş olan LDH ile metastatik tutulumu olan lenf nodu sayısı arasında anlamlı olarak pozitif yönde korelasyon görüldü ($p<0,05$). Ayrıca metastatik lenf nodlarının toplam lenf nodlarına oranı ile LDH değeri arasında pozitif yönde korelasyon olduğu görüldü ($p<0,05$). Ancak PET-CT'de lenf nodu SUV-max değeri ile ise kolerasyon saptanmadı ($p>0,05$). Bunların yanında PET-CT'nin adenokanserlerin lenf nodlarına metastazı göstermede sensitivitesi: %59,09 ve spesifitesi %75 olarak saptandı (Tablo 2).

Tablo 2.			
	PET LAP var	**PET LAP yok**	**Toplam**
Patoloji LAP var	13	9	22
Patoloji LAP yok	2	6	8
Toplam	15	15	30

Tartışma:

Kanser hücreleri, normal hücrelerden farklı bir metabolizmaya sahiptir ve sonsuz proliferasyon için yeterli biyomalzeme ve enerjiye ihtiyaç duyarlar. Yeniden programlanan metabolizmaları sayesinde; metastaza, dirençli hücre ölümüne ve diğer kötü huylu karakterlere kazanmalarına yol açar. Ancak tüm bunlar beraberinde artmış enerji tüketimi ve fazla miktarda glikolizi getirir.

Hızlandırılmış glikoliz teorisi, ilk kez 1956'da Warburg tarafından bildirildiği üzere kanser metabolizmasının önemli bir yönünü oluşturur (16). Yüksek glikolitik aktiviteler, hücresel yapı ve süreçlerdeki biyomoleküller için öncüler sağlar. Kanser hücresi gikolizinden elde edilen önemli miktardaki laktat sayesinde, glikoliz için gerekli olan NAD+'nın yenilenmesini sağlar. Ayrıca, tümör invazyon için gerekli olan pH'ın düşürülmesini ve bağışıklıktan kaçışının tetiklenmesini de bu sayede elde eder. Laktat dehidrojenaz, piruvatı laktata dönüştürür ve LDH'nın anormal ekspresyonu ve aktivasyonu, çeşitli kanserlerle yakından ilişkili bulunmuştur (17,18,19) Bu nedenle, LDH ve özellikle subtipi (LDHA), kanserin önlenmesi ve tedavisi için umut verici bir hedef olarak kabul edilmektedir.

Klinik uygulamada, serumdaki LDH seviyesi büyük ölçüde miyokardiyal enfarktüs, akut hepatit ve hemolitik anemi gibi şüpheli organ hasarı veya disfonksiyonu olan hastalarda ölçülür. Neoplastik hastalığa gelince, tümör büyümesi ve doku yıkımı olan hastalarda serum LDH artar. LDH Hodgkin hastalığı ve Hodgkin dışı lenfoması olanlarda sağ kalım süresi ile yakın ilişkili bulunmuştur (20). Son birkaç dekatta, kolorektal, meme, böbrek ve karaciğer kanseri gibi yaygın tümörlerde serum LDH'nin prognostik değerleri birçok çalışmada incelenmiştir (21). Çalışmamızda lenfatik yayılımın artması ile serum LDH düzeyi artmışı arasında pozitif yönde kolerasyon görülmüştür. Buda ileri evre hastalık ile anlamlı bir korelasyon olduğunu göstermektedir.

Şimdiye kadar birçok yazıda, PET-CT'nin mide tümörlerini saptamak için %21 ila % 100 sensitiviteye ve % 78 ila % 100 spesifiteye sahip olduğu bildirilmiştir (22-25). Bir meta-analizde, lenf nodu tutulumunun evrelendirilmesinde PET-CT'nin duyarlılık ve özgüllüğünün %85.7 ile %97.0 arasında değiştiğine vurgu yapılmıştır. Diğer bazı çalışmalarda ise, PET-CT''nin daha az duyarlılığı olduğunu ancak yaygın olarak kullanılan kontrastlı bilgisayarlı tomografi ile karşılaştırıldığında daha spesifik olduğuna dikkat çekilmiştir (24,26). PET-CT'nin düşük duyarlılığının en önemli nedenleri, primer tümörün histolojik tipi ve boyutudur. 3 mm'den küçük olabilen metastatik lenf düğümlerini PET-CT ile belirlemesi genellikle zordur (24,27). PET-CT için bildirilen bir diğer kısıtlılık ise, perigastrik lenf düğümlerinin tutulumunun saptanmasıdır, çünkü yakındaki primer tümör tarafından üretilen radyoaktivite etkisi nedeniyle lenf nodlarının ayırt edilmesi zordur (28). Bizim sonuçlarımızda da literatürdeki verilerle uyumlu olarak, PET-CT'nin lenf nodlarını saptamada duyarlılığı düşük (%59,09) ve özgüllüğü ise yüksek (%75) olarak bulundu.

Sonuç

BT, MR, EUS ve PET/BT mide kanserinin tanısı ve evrelemesinde kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Ancak bu yöntemlerin tanısal değeri özellikle peritoneal, lenfatik veya hematojen metastazların değerlendirilmesinde kısıtlılık göstermektedir.

Bu çalışmada hastanın preoperatif dönemdeki LDH değerinin tümörün lenf nodu tutulumu ile pozitif yönde ilişkisi olduğu görülmüştür.

Dipnot: Dr. Serdar Gümüş Çukurova Üniversitesi Cerrahi Onkoloji Bilim Dalından önce Sağlık Bakanlığı Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde çalışmakta idi.

Kaynaklar

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*2011; 61:69–90.
2. Krejs GJ. Gastric cancer: epidemiology and risk factors. *Dig Dis* 2010; 28:600–603. [
3. Wu CX, Zhu ZH. Diagnosis and evaluation of gastric cancer by positron emission tomography. *World J Gastroenterol* 2014; 20:4574–4585.
4. Smyth E, Schoder H, Strong VE, et al. A prospective evaluation of the utility of 2-deoxy-2-[18F]fluoro-d-glucose positron emission tomography and computed tomography in staging locally advanced gastric cancer. *Cancer* 2012; 15:5481–5488.
5. Coupe NA, Karikios D, Chong S, et al. Metabolic information on staging FDG-PET-CT as a prognostic tool in evaluation of 97 patients with gastric cancer. *Ann Nucl Med* 2014; 28:128–135.

6. Moschetta M, Stabile Ianora AA, Anglani A, et al. Preoperative T staging of gastric carcinoma obtained by MDCT vessel probe reconstructions and correlations with histological findings. *Eur Radiol* 2010; 20:138–145.
7. Moschetta M, Scardapane A, Telegrafo M, et al. Differential diagnosis between benign and malignant ulcers: 320-row CT virtual gastroscopy. *Abdom Imaging* 2012; 37:1066–1073.
8. Kiff RS, Taylor BA. Comparison of computed tomography, endosonography, and intraoperative assessment in TN staging of gastric carcinoma. *Gut* 1994; 35:287–288.
9. Lorusso F, Fonio P, Scardapane A. Gatrointestinal imaging with multidetector CT and MRI. *Recenti Prog Med* 2012; 103:493–499.
10. Niccoli-Asabella A, Altini C, Notaristefano A, et al. A retrospective study comparing contrast-enhanced computed tomography with 18F-FDG-PET/CT in the early follow-up of patients with retroperitoneal sarcomas. *Nucl Med Comm* 2013; 34:32–39.
11. Altini C, Niccoli Asabella A, De Luca R, et al. Comparison of 18F-FDG PET/CT methods of analysis for predicting response to neoadjuvant chemoradiation therapy in patients with locally advanced low rectal cancer. *Abdom Imaging* 2014; (in press).
12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Gastric Cancer. 2013. Available from: URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/. DOI: 10.1007/s00261-014-0277-8.
13. Waddell T, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24:vi57–vi63.
14. Paul F Mansfield, Kenneth K Tanabe, Jonathan B Kruskal, et al. Clinical features, diagnosis, and staging of gastric cancer. UpTodate. Jun 01, 2020.
15. Gallo M, Sapio L, Spina A, Naviglio D, Calogero A, Naviglio S. Lactic dehydrogenase and cancer: an overview. Front Biosci (Landmark Ed) 2015;20:1234-49.
16. Warburg O. On the origin of cancer cells. Science. 1956;123(3191):309-314.
17. Sheng SL, Liu JJ, Dai YH, Sun XG, Xiong XP, Huang G. Knockdown of lactate dehydrogenase A suppresses tumor growth and metastasis of human hepatocellular carcinoma. FEBS J. 2012;279(20):3898-3910.
18. Le A, Cooper CR, Gouw AM, et al. Inhibition of lactate dehydrogenase A induces oxidative stress and inhibits tumor progression. Proc Natl Acad Sci USA. 2010;107(5):2037-2042.
19. Fantin VR, St-Pierre J, Leder P. Attenuation of LDH-A expression uncovers a link between glycolysis, mitochondrial physiology, and tumor maintenance. Cancer Cell. 2006;9(6):425-434.
20. Huijgen HJ, Sanders GT, Koster RW, Vreeken J, Bossuyt PM. The clinical value of lactate dehydrogenase in serum: a quantitative review. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1997;35:569-79.
21. Wulaningsih W, Holmberg L, Garmo H, Malmstrom H, Lambe M, Hammar N, et al. Serum lactate dehydrogenase and survival following cancer diagnosis. Br J Cancer 2015;113:1389-96
22. Stahl A, Ott K, Weber WA, et al. FDG PET imaging of locally advanced gastric carcinomas: correlation with endoscopic and histopathological findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:288–295.
23. Yun M, Lim JS, Noh SH, et al. Lymph node staging of gastric cancer using (18)F-FDG PET: a comparison study with CT. *J Nucl Med* 2005; 46:1582–1588.
24. Kim SK, Kang KW, Lee JS, et al. Assessment of lymph node metastases using 18F-FDG PET in patients with advanced gastric cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*2006; 33:148–155.
25. Kim EY, Lee WJ, Choi D, et al. The value of PET/CT for preoperative staging of advanced gastric cancer: comparison with contrast-enhanced CT. *Eur J Radiol* 2011; 79:183–188.
26. Ha TK, Choi YY, Song SY, et al. F18-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography is not accurate in preoperative staging of gastric cancer. *J Korean Surg Soc* 2011; 81:104–110.
27. Mönig SP, Zirbes TK, Schröder W, et al. Staging of gastric cancer: correlation of lymph node size and metastatic infiltration. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173:365–367.
28. Chen J, Cheong JH, Yun MJ, et al. Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography. *Cancer* 2005; 103:2383–2390.

Presentation ID / Sunum No= 95

Oral Presentation / Sözlü Sunum

İleri Yaş Kollum Femoris Kırıklarında Sementsiz ve Sementli Hemiartroplasti Uygulamaları

Asst. Prof. Dr. Gürdal Nusran[1] , Asst. Prof. Dr. İlhan Açıkgöz[2] , Op. Dr. Engin Çarkçı[2] , Prof. Dr. Mustafa Caniklioğlu[2]

[1]Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi

[2]İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Amaç

İleri yaş kollum femoris kırıklarında internal fiksasyon ve artroplasti olmak üzere başlıca iki tedavi yöntemi vardır. Özellikle nöro-psikiyatrik hastalarda, kemik yapısının osteopenik, iltihabi, dejeneratif ve tümöral nedenlerle direncinin ve yapısının bozulduğu durumlarda, femur boynunun vertikal deplase kırıklarında (Pauwell's III, IV), deplase subkapital kırıklarda ve instabil kırıklarda en rijid internal fiksasyon araçları kullanılsa dahi stabil bir fiksasyon sağlanamayabilir. Femur boyun kırıklarının internal fiksasyon ile tedavisinde ortalama olarak %20 psödoartroz ve %30 avasküler nekroz gelişebilmekte ve bu komplikasyonlarda da kurtarıcı girişim olarak endoprotez kullanılmaktadır. Bu nedenle ileri yaş boyun kırığı olan hastalarda primer olarak protez ameliyatı uygulanmaktadır.

Materyal ve Metod

Bu çalışmamızda 2000-2008 yılları arasında S.B: İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğine başvuran ileri yaşta, femur boyun kırığı olan, ek hastalıkları bulunan, genel durum bozukluğu ve düşük yaşam beklentisi nedeniyle hemiartroplasti endikasyonu konulmuş 92 hasta, 48'i sementli hemiartroplasti ve 44' ü sementsiz hemiartroplasti uygulananlar olarak iki gruba ayrıldı. Gruplar yaş ortalamaları, takip süreleri, hastanede kalış süreleri, kırığa yandaş hastalıkları açısından ayrıca perioperatif mortalite, kanama miktarı, operasyon süresi ve perioperatif komplikasyonlar açısından değerlendirildi. Daha sonra yapılan rutin 1 yıllık takiplerinde UCLA Kalça Değerlendirme Skoru' na göre ağrı, yürüme ve fonksiyon yönünden ve çekilen grafileriyle ve fizik muayeneleri ile asetabuler protrüzyon, heterotropik ossifikasyon , femoral gevşeme ve revizyon cerrahisi yönünden değerlendirildi.

Sonuç

Mortalite ve morbidite değerlendirmesinde sementsiz hemiartroplasti yapılan grupta 2004 yılından bu yana perioperatif hiç ölüm görülmezken, sementli yapılan grupta mortalite anlamlı olarak yüksek bulundu. Bunun yanında zaten sınırda olan bu hastalara minimum travma yaşatmak amacı ile tercih ettiğimiz bir ameliyat olan hemiartroplastide; kanama miktarı ve ameliyat süresi açısından sementsiz grup anlamlı olarak avantajlı bulundu. Perioperatif komplikasyonlar açısından sementsiz grubun bazı dezavantajlarına rastlanırken,geç dönem ağrı ve fonksiyon skoruna göre gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Gruplar arasında heterotropik ossifikasyon ve asetabuler erozyon açısından anlamlı bir farklılığa rastlanmadı.

Çıkarımlar

Sementsiz hemiartroplasti hastaları özellikle ameliyat sırasında sement kaynaklı, hastanın hayatına mal olan ya da morbiditeyi artıran birçok yan etkiden korurken, ameliyat süresini ve ameliyatın hastaya yarattığı travmayı azaltır. Zaten genel durumu bozuk olan bu hastalarda oldukça önemli bir etkidir. Ameliyat sonrası dönemde ağrı ve fonksiyon değerlendirmesi açısından anlamlı bir farklılık yokken femoral stem gevşemesi gibi komplikasyonları daha sık görülür. Yine de revizyon ihtiyacı doğan hastalarda, sementli yapılmış bir hemiartroplastiyle karşılaştırıldığında sayısız avantajı

olmasından ötürü genel durumu bozuk, ek hastalıkları bulunan, yaşam beklentisi düşük hastalarda sementsiz parsiyel kalça protezinin daha doğru bir tedavi yöntemi olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: femur boyun kırıkları,hemiartroplasti,sementli hemiartroplasti

Giriş

Son 50-60 yıl içinde yaşlı hastalardaki femur boynu kırıklarının tedavisinde çok büyük ve hızlı gelişmeler olmuş, fakat gerek her hastanın farklı bir karakterde oluşu gerekse her cerrahın farklı yaklaşımı olması nedeniyle ileri yaş femur boyun kırıklarına algoritmik bir yaklaşım geliştirilememiştir. İleri yaş kollum femoris kırıklarında internal fiksasyon ve artroplasti olmak üzere başlıca iki tedavi yöntemi vardır. Internal fiksasyonun bu kırıkların tedavisinde halen yeterli başarıya ulaşamamış olduğu da bir gerçektir. Özellikle nöro-psikiyatrik hastalarda, kemik yapısının osteopenik, iltihabi, dejeneratif ve tümöral nedenlerle direncinin ve yapısının bozulduğu durumlarda, femur boynunun vertikal deplase kırıklarında (Pauwell's III, IV), deplase subkapital kırıklarda ve instabil kırıklarda en rijid internal fiksasyon araçları kullanılsa dahi stabil bir fiksasyon sağlanamayabilir. Femur boyun kırıklarının internal fiksasyon ile tedavisinde ortalama olarak %20 psödoartroz ve %30 avasküler nekroz gelişebilmekte ve bu komplikasyonlarda da kurtarıcı girişim olarak endoprotez kullanılmaktadır. Bu nedenle ileri yaş boyun kırığı olan hastalarda primer olarak protez ameliyatı uygulanmaktadır. [1] Kalça artroplastisi; unipolar hemiartroplasti, bipolar hemiartroplasti ve total artroplasti olmak üzere üçe ayrılmaktadır. Femoral stemin özelliğine göre de artroplastiler sementli ya da sementsiz kalça artroplastisi olarak sınıflandırılmaktadır. Diğer yandan asetabulumun eklem yüzünün bozulduğu patolojilerde (romatoid artrit, dejeneratif artrit) ve asetabulumu sağlıklı olmayan olgularda primer olarak çimentolu veya çimentosuz total kalça protezide kullanılabilecek artroplasti seçenekleri arasındadır. [2]

Mortalitenin artroplasti cerrahisinde %18'e varan oranlarda görülebilmesi, zaman içinde protezde gevşeme ve kayma, asetabuler protrüzyon gibi komplikasyonların gelişebildiğide düşünülürse hastalar endoprotez kullanımı açısından iyi değerlendirilmelidir. Bu nedenle hastaya uygulanacak tedavi kararında, internal fiksasyon ya da artroplasti seçenekleri hastanın ek morbiditeleri, kırık tipi ve cerrahın tecrübesi de gözönüne alınarak karar verilmelidir. Gerektiğinde endoprotezin femura sementli olarak uygulanması da protezin daha stabil olmasını, kayma ve gevşemenin oluşmasının daha az görülmesini sağlamaktadır. Yaptığımız bu retrospektif çalışmada amacımız kalça hemiartroplastisi uyguladığımız 92 olguda sement kullanılan ve kullanılmayan olguların sonuçlarını karşılaştırmaktır.

2. Yöntem

Haziran 2000 ile Mart 2009 tarihleri arasında arasında Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğinde femur boyun fraktürü nedeniyle opere edilen hastaların retrospektif olarak epikrizleri, poliklinik kayıtları ve X-ray görüntüleri tarafımızca incelendi. Çalışmaya 67-96 yaş arasında, femur boyun kırığı olan ve hemiartroplasti uygulanan, ASA(American Society of Anesthesiologist) skorlamasına göre sınıf 3-4 grubunda, 65 yaş üstündeki ve Garden tip 2-3-4 collum femoris kırığı olan hastalar dahil edilip; hemiartroplasti dışında cerrahi tedavi uygulanan hastalar, <65 yaş hastalar, ASA 1-2 grubu hastalar, açık kırığı ve patolojk kırıkları olan olgular çalışma dışında bırakılmıştır. Retrospktif inceleme sonunda çalışmaya 44'ü sementsiz, 48'i sementli kalça hemiartroplastisi uygulanan toplam 92 hasta dahil edilmiştir. Sementsiz hemiartroplasti yapılanlar grup A, sementli hemiartroplasti yapılanlar grup B olarak adlandırıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların retrospektif olarak pelvis AP ve lateral kalça grafileri incelenerek Garden sınıflama sistemine göre sınıflandırması ve geç dönem komplikasyonlar açısından değerlendirildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, kırık tarafı, hastaların yattığı gün sayısı, ASA skorlaması, ek komorbiditeleri, perioperatif mortaliteleri, operasyon süreleri, perop ortalama kanama miktarları, postop poliklinik takip süreleri ve cerrahi sonrası gelişen komplikasyonlar kayıt edildi. Çalışma gruplarındaki hastalar kontrole çağrılmadan önce ' Kalça Hemiartroplasti Hasta Değerlendirme Formu' hazırlanarak kontrole gelecek olan hastaların sorgulanmasında ve değerlendirilmesinde standardizasyon sağlanmıştır. Hastalar POSTOP 1. yıl poliklinik kontrollerindeki UCLA kalça değerlendirme skoruna göre ağrı, yürüme ve fonksiyon yönünden değerlendirildi. **(Univercity of California , Los Angeles).** UCLA toplam skoru 26-30 arası mükemmel, 20-25 arası iyi,12-19 arası

orta ve 11 ve daha küçük puanlar için kötü sonuç olarak değerlendirilmiştir. Tüm hastalar lateral dekübit pozisyonda ve modifiye Gibson inzisyonu kullanılarak opere edilmiştir. Ameliyat sonrası antikoagülan tedaviye subkutan 14 gün ve antibiyotik profilaksine ise 5 gün (4x1 gr İ.V-İM) post-op taburcu sonrası oral 5-7 gün süre ile devam edildi. Hastalar operasyon sonrası genel durumlarına göre, genellikle post-op 1. gün yatakta oturur pozisyona getirilmişler, post-op 2. gün hemovak drenleri çekilmiş ve post-op 2. veya 3. gün hemiartroplasti uygulanan ekstremiteye ağrıları izin verdiği ölçüde parsiyel ağırlık verdirilerek yürütülmüşlerdir. Hastaların dikişleri 15- 20 gün arasında alınmıştır. Hastalar, genel durumları düzelip, mobilizasyon kapasiteleri artar artmaz ortalama 5-7 günde taburcu edildi (min 5, max 9 gün). Tüm hastalar post-op 45. gün, 3. ay, 6ay, 12. ay ve bunu takiben senelik kontrollere çağrıldı.

2.1. İstatiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatiksel analizleri için SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows 15.0) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Student t test kullanıldı. Sonuçlar %95 'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

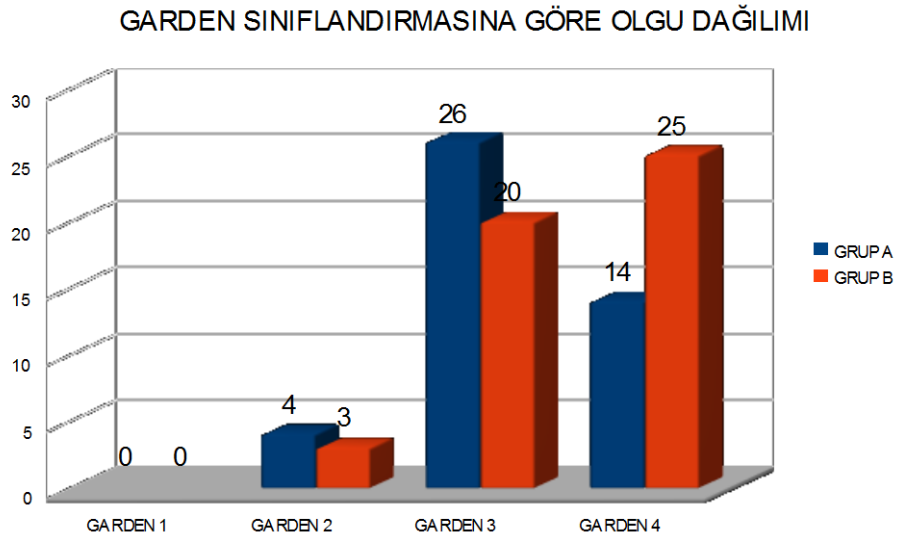
3. Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 92 hastanın minimum yaşı 67 maximum yaşı 96 olup hastalaraın ortalama yaşı 82,4 olarak bulunmuştur. Grup A'daki hastaların yaşları minimum 68, maximum 91 ve ortalama yaşı 79,6 iken Grup B'daki hastaların yaşları minimum 67, maximum 96 ve ortalama yaşı 86 bulunmuştur. Grup B'deki hastalar yaş ortalaması olarak daha yüksek bulunmuş olsalar da istatiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Çalışmada incelediğimiz 92 hastanın %25'i erkek %75'i bayan olup bu hastaların %56,5'i sağ taraf, %43,5'i sol taraf kırığı olan olgulardı. Çalışmamızda hastaların ortalama takip süresi 3,4 yıl olarak saptanmıştır.

Hastaların yaş ve cinsiyet açısında dağılımına ait demografik özellikler tablo 1' de özetlenmiştir. Hastalar radyolojik olarak preoperatif grafilerine göre Garden sınıflaması ile değerlendirilmiş ve yapılan değerlendirme sonucunda hastaların %7,6'sı(n=7) garden tip 2, %50'si(n=46) garden tip 3, %42,4'ü (n=39) garden tip 4 olarak bulunmuştur (Şekil 1).

Demografik Özellikler	Grup A(Sementsiz)	Grup B(Sementli)
Operasyon Türü	%48 (n=44)	%52 (n=48)
Cinsiyet		
Erkek	%25 (n=11)	%25 (n=12)
Kadın	%75 (n=33)	%75 (n=36)
Ortalama Yaş	79	86
Minimum	68	67
Maximum	91	97
Taraf		
Sağ	%61 (n=27)	%52 (n=25)
Sol	%39 (n=17)	%48 (n=23)

Tablo 1. Demografik özellikler



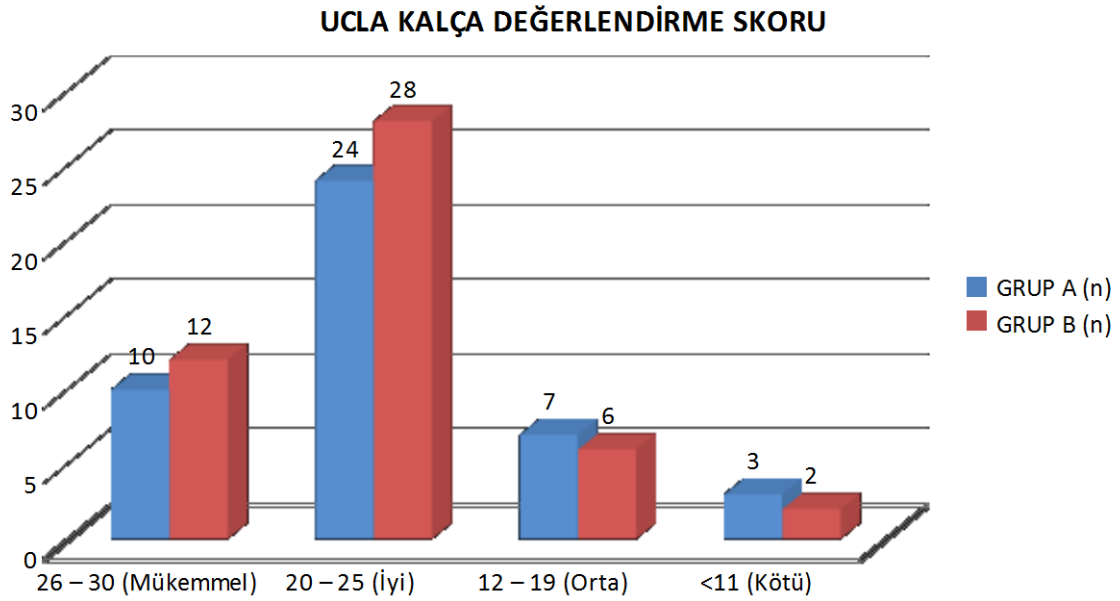
Şekil 1. Hastaların Garden sınıflamasına göre olguların dağılımı

Hastalar takip sürelerine göre değerlendirildiğinde grup A'da 40,4 ay ve grup B'de 41,8 ay olarak bulunmuş ve her iki grup arasında takip süresi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Operasyon esnasındaki ortalama kan kayıpları incelendiğinde grup A ortalama 280 ml, grup B'de kan kaybı ortalama 480 ml olarak bulunmuş iki grup arasında operasyon sırasındaki kan kaybı açısından Grup A'nın daha düşük kan kaybına sahip olduğu ve istatiksel olarak anlamlı olarak olduğu bulunmuştur. İki grup arasındaki ortalama operasyon süreleri incelendiğinde grup A'nın 52 dk ortalama operasyon süresine Grup B'nin operasyon süresi ortalaması 88 dk olarak bulunmuş ve grup A'daki operasyon süresi düşüklüğünün istatiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Her iki grubun hastanede kalış süreleri ortalama 5 gün olarak bulunmuş olup istatiksel olarak hastanede kalış süreleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

	Grup A	Grup B	p
Operasyon süresi(dk)	52	88	P<0.05
Kan kaybı(ml)	280	480	P<0.05
Hastanede kalış süresi (gün)	5	5	P>0.05

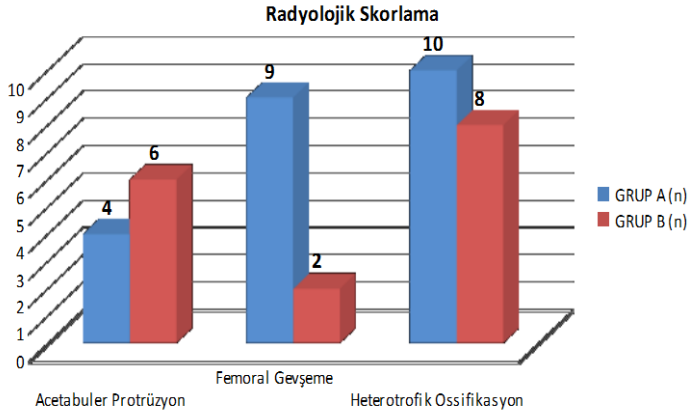
Tablo 9: Ortalama operasyon süreleri, kanama miktarları ve hastanede kalış süreleri

Poliklinik takiplerinde yapılan UCLA kalça değerlendirme skorlarına göre; grup A % 10,9(n=10) mükemmel, % 26,1(n=24) iyi, % 7,6(n=7) orta ve % 3,3(n=3) kötü skorlara sahipken, grup B'de % 13(n=12) mükemmel, % 30, 4(n=28) iyi, % 6,5(n=6) orta ve % 2,2(n=2) kötü skorlar mevcuttu (Şekil 2). Gruplar arasında UCLA skorları açısından yapılan istatiksel analizde iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).



Şekil 2. Postoperatif kalça değerlendirme skorlarının gruplara göre dağılımı

Hastaların postoperatif takip döneminde çekilen grafilerinin değerlendirilmesi sonucunda geç dönem komplikasyonların dağılımı; grup A'da 4 vakada asetabuler protrüzyon, 9 vakada femoral gevşeme ve 10 vakada heterotopik ossifikasyon görülürken, Grup B'de 6 vakada asetabuler protrüzyon, 2 vakada femoral gevşeme ve 8 vakada heterotopik ossifikasyon şeklinde görülmüştür (Şekil 3). Gruplar arasında yapılan istatiksel analizde asetabular protrüzyon ve heterotropik ossifikasyon açısından anlamlı bir fark bulunmazken($p>0.05$) femoral stem gevşemesi ve stem migrasyonu grup A 'da grup B 'ye göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Her iki grup arasındaki perioperatif mortalite değerlendirildiğinde grup A'da mortalite görülmezken grup B'de 6 hasta kaybedilmiştir.



Şekil 3.Postoperatif radyolojik değerlendirmeye göre geç dönem komplikasyonların dağılımı

4. Tartışma ve Sonuç

Yaşlı hastalarda femur boyun kırıklarının tedavisi, yapılan birçok çalışma ve elde edilen birçok veriye rağmen günümüzde halen tartışmalıdır. Günümüzde ileri yaş femur boyun kırıklarının tedavisinde internal fiksasyon ve artroplasti olmak üzere başlıca iki yöntem mevcuttur. Özellikle Pauwell's tip 2-3 ve Garden tip 2-3-4 kırıkların kaynamama olasılığının çok yüksek olduğu ve zaten çok düşkün olan bu hastaların yeniden bir revizyon ameliyatı için çok riskli olduğu da aşikardır. Bu yüzden bu tip hastalarda tercih edilecek tedavinin hastayı mümkün olduğunca az riske atacak ve tek seferde, bu hastalarda mortalitenin en önemli sebebi olarak görülen yatağa ve hareketsizliğe mahkum etmeyecek bir tedavi yolu seçme zorunluluğu bulunmaktadır. Özellikle belli yaşın üzerinde meydana

gelmiş kollum femoris fraktüründe kaynamama riski, avasküler nekroz oranı, implant yetersizliği gibi nedenlerle tedavideki ilk seçenek internal fiksasyondan çok kalça protezi olarak düşünülmektedir [3-5]. [3-5]

Kalça artroplastisi seçiminde total ya da hemiartroplasti seçeneklerinden hangisinin uygulanacağı konusu, cerrahların iyi planlaması gereken ve hasta ile ilgili tüm değişkenleri göz önünde bulundurarak yapması gerekmektedir. Burada tedaviyi yönlendiren hastayla ilişkili birçok değişken bulunmaktadır. Özellikle tedaviyi belirlemede hastanın klinik durumu muhakkak dikkatli bir biçimde değerlendirilmelidir. Yapılacak olan artroplasti ameliyatında hastanın genel durumu, endoprotezin perioperatif komplikasyonları ve ileri dönemde ki komplikasyonları yapılacak olan tedavide kesinlikle göz ardı edilmemelidir. Parsiyel protez ameliyatı yapılmış ve sonrasında normal yaşantısına dönen ileri yaşlı bir hastada belli bir süre sonra postoperatif komplikasyon olarak asetabuler erozyon ve/veya protrüzyon gelişebileceği ve hastayı başka bir revizyon ameliyatı riskine sokacağı aşikardır. Bu nedenle hasta yaşından bağımsız olarak normal yaşantısında hareketli olan, aktif, kronik bir hastalığı olmayan, yaşam beklentisi yüksek olan hastalarda tedavide ilk seçenek olarak total kalça protezi tercih edilmesi önerilmektedir [6-9]. Diğer yandan ileri yaş grubunda bulunan, ek komorbiditeleri mevcut, genel durumu bozuk, hastaneye başvuru süresi gecikmiş, Garden sınıflamasına göre evre 3 ve 4 , Pauwell' s sınıflamasına göre tip 2 ya da tip 3 olan hastalarda femur başı ve boynunun kanlanma özelliklerinin kötü olması nedeniyle kaynamama riskinin çok yüksek olması, bu hastalarda seçilecek tedavide parsiyel kalça artroplastisini ön plana çıkarmıştır [5]. Literatürdeki son çalışmalara göre hem hemiartroplastinin hem de total kalça artroplastisinin femur boyun kırıklarında başarılı tedavi modaliteleri olduğu bildirilmektedir. Hemiartroplastinin total kalça protezine üstünlükleri arasında daha kısa ameliyat süresi, daha az kan kaybı, düşük kan transfüzyonu ihtiyacı ve azalmış dislokasyon insidansı bulunur. Femur boyun kırıklarında hemiartroplastinin endikasyon sınırlamaları ise asetabuler kıkırdağın ileri dejenerasyonudur. Bu durumda genelde total kalça artroplastisi tercih edilir. [10,11,12].

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz ASA(American Society of Anesthesiologists) skorlamasına göre sınıf 3-4 hastalar ek komorbiditeleri olan vekırık sonrası immobilizasyona bağlı olarak tablo ağırlaşmakta olup bu durum mortaliteyi artırmaktadır. Bu nedenle hekim olarak yapmamız gereken bu hastaları mümkün olan en kısa ve en uygun zamanda tedavi etmek ve tedavi sırasında mümkün olan en az travmayı yaşatmaktır. Yaşlı ve komorbiditeleri olan bu tip hastalarda; operasyon süresinin daha kısa olması, operasyon sırasındaki kanama miktarlarının daha az olması, dislokasyon oranlarının total kalça protezine oranla daha düşük olması, ameliyat sonrası erken dönemde hareket başlanabilmesi ve mobilize edilebilmesi gibi avantajlarından dolayı parsiyel kalça protezi en uygun tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır.

Çalışmamızda incelediğimiz 92 hastanın %25'i erkek %75'i bayan olup bu hastaların %56,5'i sağ taraf, %43,5'i sol taraf kırığı olan olgulardı. Hastaların yaş ortalaması 82,4 olarak bulundu. Hastaların tümüne baktığımızda kadın/erkek ve sağ/sol kalça dağılımları literatürle uyumluydu [13,14]. Literatürdeki çalışmaların ortalama takip sürelerini değerlendirirsek ortalama takip süresi yaklaşık 4,1 yıldı ve bizim çalışmamızın ortalama takip süresi 3,4 yıl olup literatürden bir miktar daha kısaydı [6,7].

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde bunların çoğunun sementli hemiartroplasti seçeneğini sementsize tercih ettiği görülmekteyken [15] bazılarının ise yaşlı hastalarda sementsiz hemiartroplastiyi önerdiği görülmektedir [16]. Potansiyel kardiyopulmoner riskler taşıyan hastalarda sement kullanımı mortaliteyi arttırabileceğinden sementsiz protezler tercih edilebilmektedir. Bezwada ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sementsiz bipolar hemiartroplasti yaptıkları hastalarda anestezi veya medikal instabiliteye bağlı post operatif ölüm olmadığını bildirmişlerdir [17]. Öztürkmen ve arkadaşlarının ortalama 4,2 yıllık takip süresinde değerlendirdiği 48 hastadan hiçbiri postoperatif dönemde hastanede ölmemiştir [18]. Muirhead-Allwood ise postoperatif ilk 5 haftada sementli hemiartroplastide %15, sementsiz hemiartroplastide ise % 7 mortalite oranı saptamış ve sementli grupta %13, sementsiz grupta %6 revizyon oranı tespit etmişlerdir [12]. Haidukewych'in çalışmasına göre sementsiz hemiartroplasti yapılan 205 hastanın yalnızca biri intraoperatif ölmüş, 11' i postoperatif ilk 30 günde ölmüş ve ilk 1 yıldaki mortalite oranı ise %12,3 olmuştur [19]. Bezwada ve arkadaşları ise intraoperatif ve hastanede kalma süresi boyunca hiç ölüm bildirmemişler, hastaların %1,6'sı

postoperatif ilk 30 günde ölmüş, 3,5 yıllık takipte ise mortalite oranları %20 olarak tespit etmişlerdir. Mortalite oranlarında ki bu gelişme anestezi metodlarında ki ve tıbbi müdahalelerde ki gelişmeler ile sementsiz teknikte ki ilerlemelere bağlanmıştır [17, 19]. Hold ve arkadaşları sementli hemiartroplasti grubunda %14,8 mortalite oranı saptamışken bu oranı sementsiz grupta %9,8 bulmuşlardır, bu fark anlamlıdır [11]. Sementli kalça hemiartroplasti ameliyatı sırasında vasküler fizyolojideki değişimler iyi bilinmektedir ve bazen sementleme esnasında ölümcül kardiyovasküler kollaps gelişebilir. Kliniğimizde 2004 yılından bu yana yapılan hiçbir sementsiz parsiyel kalça protezi operasyonu sırasında ölüm gözlemlenmemiştir. Bununla birlikte hastanemizde bundan önceki dönemde sementli olarak yapılan parsiyel protez operasyonları sırasında özellikle sementin yerleştirilmesinden hemen sonra meydana gelen bazı ani kardiak ölümler göülmüştür. Bizim çalışmamızda bu hastalardan 6 tanesi hastanede bulundukları süre içinde çeşitli sebeplerden kaybedilmiştir (%12,5) Bu bulgular Haidukewych ,Öztürkmen ve Bezwada 'nın çalışmaları ile uyumludur [17, 18 19]. Ayrıca çalışmamızda hastalarımızın mortalite oranı (%12,5) daha önceki yapılmış sementli hemiartroplastinin çalışmalarındaki mortalite oranlarıyla uyumludur. Muirhead-Allwood ve Hold 'un çalışmaları ile uyumludur [11, 12].

Sementli ve sementsiz hemiartroplastinin ağrı skorları ve postoperatif mobilite ile ilişkili sonuçlarına dair yayınlanmış birçok çalışma mevcuttur. Faraj ve Branfoot sementli ise sementsiz hemiartroplastiyi karşılaştırdıkları çalışmalarında postoperatif ağrı, mobilite ve postoperatif dönemde yürüme yardımı açısından hastalarda anlamlı fark bulmamışlardır [20]. Bezwada, yaşlı hastalarda femur boyun kırıklarında bipolar sementsiz hemiartroplasti kullanımını şiddetle önermektedir. Çalışmalarında hastalarında postoperatif ağrı saptamamışlardır [17]. Bizim çalışmamızda ise hastaların postoperatif geç dönem değerlendirmesinde ve rutin kontroller sırasında yapılan muayenelerinde fonksiyon ve ağrı olarak sementli gruptan belirgin bir farklılık saptanmadı. Çalışmamız bu açıdan Bezwada, Faraj ve Branfoot'un serileriyle uyumludur.

İleri yaştaki kollum femoris kırığı bulunan hastaların tedavisinde parsiyel hemiartroplastiyi tercih etmemizin diğer sebeplerinden birisi olan perioperatif kanama miktarının azlığı ve ameliyat sürelerinin düşüklüğü ile ilgili yapmış olduğumuz çalışma ve literatür araştırması sırasında ise sementsiz grupta hem kanama miktarı anlamlı bir biçimde daha az hem de ameliyat süresi yine anlamlı bir biçimde daha kısa olarak tespit edilmiştir. Bu da hastaları anestezinin ve ameliyatın risklerinden daha az zarar görmelerini sağlamaktadır. Lo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sementli ve sementsiz hemiartroplastiyi karşılaştırmış, buna göre sementli grupta ortalama ameliyat süresini 109 dakika, sementsiz grupta 88 dakika olarak bulmuştur. İntraoperatif kan kaybını ise sementli grupta 510 ml olarak ölçerken, sementsiz grupta 350 ml olarak tespit etmiştir [10]. Bizim çalışmamızda ise sementsiz grupta ortalama ameliyat süresini 52 dakika olarak ölçerken bu grupta ortalama ameliyat sırasında ki kanama miktarını 280 ml, sementli grupta ise ortalama ameliyat süresini 88 dakika ve perioperatif kanama miktarını 480 ml olarak saptadık. Bu değerler Lo ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumludur.

Thompson'un serisinde dislokasyon oranı sementli protezlerde sementsizlerden fazla iken, Faraj ve arkadaşlarının çalışmasında ise sementsiz grubun dislokasyon oranı daha yüksek olarak tespit edilmiştir [20,21]. Çalışmamızda sementsiz grupta ameliyat sonrası hiç dislokasyon tespit edilmezken, sementli grupta yalnız 1 adet postoperatif dislokasyona rastlanmıştır.

Heterotropik ossifikasyon, artroplasti cerrahisi sonrası çok sık rastlanan bir komplikasyondur. Oluşumunda cerrahi travma, çimento ve kemik partikülleri, hematom ve enfeksiyon gibi faktörler suçlanmasına karşın kesin neden bilinmemektedir [22]. Dorr ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sementli sementsiz unipolar, bipolar hemiartroplasti ve total kalça artroplastisi grupları arasında heterotropik ossifikasyon gelişmesi açısından anlamlı bir farklılık saptamamışlardır [23]. Çalışmamızda gruplar arasında anlamlı fark bulunmaması Dorr'un çalışması ile uyumludur.

Çalışmamızda sementsiz grupta % 9,09'luk bir asetabuler protrüzyon oranı tespit edilirken, sementli grupta %12,5 'lik bir asetabuler protrüzyon oranı tespit edilmiştir. Literatür incelendiğinde hemiartroplasti sonrası gelişen asetabuler protrüzyon, unipolar hemiartroplasti sonrası %18, bipolar hemiartroplasti sonrası ise %8 oranında olarak bildirilmiştir [24,25]. Bu sonuçlar literatürle uyumlu olmakla birlikte iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

Femoral komponentte gevşeme, artroplasti cerrahisinin revizyona en çok neden olan komplikasyonlardan birisidir. Literatürde Gallinaro, Gingras, Greenough, Hinchey, Lausten ve Pun'un yaptığı çalışmalara göz atacak olursak; femur boyun kırığı sonrası artroplasti uygulamalarında unipolar hemiartroplasti için %0-69, bipolar hemiartroplasti için %0-13 arasında değişen oranlarda gevşeme olduğunu bildirmişlerdir [9, 14, 26, 27]. Gevşeme protezin tipinden çok sementli ya da sementsiz kullanılması ile ilgilidir. Birçok araştırmacı yaptıkları çalışmalarda bipolar hemiartroplastide uygulanan protezin çimentolu olarak yerleştirilmesi ve ileri çimentolama tekniklerinin kullanılması ile gevşeme insidansının belirgin olarak düştüğünü savunmuştur [7, 8, 10, 14]. Bizim çalışmamızda da sementsiz grupta takip süresi içinde femoral stem gevşeme oranının sementli gruptan daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir.

Hemiartroplastide ki başarısızlık oranları değişik çalışmalarda protez tiplerindeki değişikliklerle birlikte çeşitli oranlarda bildirilmiştir. Bu çalışmalara göre klinik başarısızlık oranları %19 ile %37 arasında revizyon oranı ise %7 ile %21 arasında değişmektedir (224,232,233). Bizim serimizde ki revizyon oranlarına bakıldığında sementli grupta 8 (%16,6), sementsiz grupta ise 13 (%29,5) hastada revizyon uygulandı. Toplamda ise 21 (%20,5) hastada revizyon uygulandı. İstatiksel karşılaştırmada iki grup arasında asetabuler erozyon nedeniyle revizyona giden hastalarda anlamlı farklılık saptanmazken, femoral stem gevşemesi nedeniyle revizyon operasyonu yapılan hastalarda sementsiz grubun daha çok revizyona gittiği tespit edilmiştir. Literatür bilgiside oranlarımızı desteklemektedir [28,29].

Revizyon cerrahisi ihtimali ileri yaş grubundaki femur boyun kırığı olan ve artroplasti kararı verilmiş hastalarda en önemli hususlardan birisidir. Sement fizyolojik bir materyal değildir ve yıllar içinde osteolize neden olarak zaten osteoporotik olan femurun daha fazla incelmesine ve daha kırılgan hale gelmesine neden olmaktadır. Bu durum bazende periprotetik kırık oluşumuna neden olmaktadır. Diğer yandan sement kullanılarak yapılan hemiartroplastilerin asetabuler protruzyon, femoral stem gevşemesi ve periprostetik kırık gibi komplikasyonlar nedeniyle yapılacak revizyon cerrahilerinin daha fazla komplike hale gelmesine neden olmaktadır. Zaten ileri yaşta, komorbiditeleri olan bu hastalarda femurdan sementi temizlemek ve yerine sementsiz protezi yerleştirmek son derece yüksek kan kaybı ile seyreden ve çok fazla perioperatif komplikasyon riskleri bulunan ameliyatlardır.

Sementli protezi uygulayan yazarların bu tedavideki en fazla desteklediği nokta erken hareket olmasına karşın, protez mekaniğindeki gelişmeler ve yapılan sementsiz protezlerde femoral stemin femura pressfit bir biçimde oturtulması sonrası artık sementsiz protezlerin bu dezavantajını da ortadan kaldırmış gibi görünmektedir. Sementsiz uygulanan protezin bir diğer eleştirilen konusu ise perioperatif bazı komplikasyonlarıdır. Özellikle osteoporozu bulunan bu yaşlı hastalarda femoral stemi pressfit bir şekilde femura komplikasyonsuz bir şekilde oturtmak en önemli engel gibi görünmekle birlikte bu hastalarda özellikle femuru hazırlarken azami dikkat etmek ve cerrahın tecrübesi bu riski azaltmasına rağmen bazı perioperatif komplikasyonları tam olarak ortadan kaldırmamaktadır. Postop geç dönemde ise femoral stem gevşemesi ile ilgili sementsiz parsiyel protez uygulanan hastalarda riskin biraz daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak sementli ya da sementsiz hemiartroplasti uygulanan hastaların geç dönem kalça fonksiyon ve ağrı değerlendirmesinde çalışmamızda anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. Literatür incelendiğinde görülmektedir ki yıllar içinde gittikçe daha çok cerrah modern implantların sağladığı iyi sonuçlar ve düşük perioperatif morbidite ve mortalite sebebi ile poroz kaplı sementsiz hemiartroplasti tekniklerini tercih etmektedirler [11, 30,31]. Yapılan çalışmalar sementsiz uygulanan hemiartroplastide sementsiz artroplasti gibi erken immobilzasyona izin vermekte, kanama miktarı, operasyon süresi ve dislokasyon oranlarında dezavantaj oluşturmamaktadır. Literatürdeki birçok çalışma gibi yaptığımız çalışmada sementsiz yapılmış parsiyel kalça protezi ameliyatlarında kanama miktarlarının anlamlı bir şekilde daha az olduğu, ameliyat süresinin yine anlamlı bir şekilde daha düşük olduğunu göstermiştir. Dislokasyon oranlarında anlamlı bir farklılık tespit edilmezken, postoperatif kalça fonksiyonu ve ağrı değerlendirmesinde yine anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Geç dönem komplikasyonları açısından karşılaştırıldığında femoral stem gevşemesi açısından sementsiz grup dezavantajlı gibi görülmekle birlikte asetabuler protrüzyon ve heterotopik ossifikasyon açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmediği gözlemlenmiştir. Sementsiz hemiartroplastinin, belki de en önemli avantajı zaten ek komorbiditeleri olan (çoğu kardiyopulmoner hastalıklar) bu hastalarda sement olarak adlandırılan metil metakrilatın

peroperatif hipotansiyon, kardiak outputta ciddi düşmeler ve ani kardiak ölüm gibi etkilerinin olmamasıdır.

Sonuç olarak; ileri yaşta, genel durumu çok bozuk olan zaten sınırda yaşayan bu hastalarda sementsiz parsiyel kalça protezinin özellikle ameliyat esnasında hastaya minimum travma yaşatması, mortaliteyi anlamlı bir şekilde düşürmesi, postoperatif dönemde sonuçlarının iyi olmasından dolayı bu hastalarda en uygun tedavi yöntemi olduğunu düşünmekteyiz. Günümüzde tıpta ve implant teknolojisindeki ilerlemeler, insan ömrünü uzatmış ve insanların kaliteli yaşam beklentisini artırmıştır. Bu durum ortopedide geriatrik hasta popülasyonuyla daha fazla oranda karşılaşmamıza sebep olmaktadır. Yaşlı hastalarda femur boyun kırıklarının tedavi yöntemlerinin belirlenmesinde hastanın yaşının yanı sıra, kırık öncesi aktivite durumu, mental durumu, eşlik eden sistemik hastalıkları, kemik kalitesi, kırığın replasman derecesi, hastanın ortalama yaşam beklentisi ve kırık geliştikten sonra hastaneye başvuru süresi gibi birçok faktör rol oynamaktadır. Çalışmamızın limitasyonu retrospektif olmasıdır. Daha geniş hasta grubunda ve prospektif yapılacak çalışmalar sonrası elde edilecek bulguların literatüre daha geniş katkılar sunacağını düşünmekteyiz.

6. Referanslar

1. Barnes R, Brown TJ, Garden RS: Subcapital fractures of the femur. J Bone Joint Surg, 58-B: 2- 24, 1976.

2. Özkan, S., & Adanaş, C. Femur Boyun Kırıklarında Güncel Yaklaşımlar. Van Tıp Dergisi, 25(1), 76-81.

3. Bölükbaşı S, Uluoğlu Ö, Tecimer T: İntrakapsüler femur kırıklarında hemiartroplasti ve femur başında ve eklem kapsülündeki histopatolojik değişiklikler.Acta Orthop Traumatol Turc,26:14-20,1992

4. Bray TJ, Smith-Hoefer E, Hooper A, Timmerman L:The displaced femoral neck fracture ,internal fixation versus bipolar endoprosthesis.Results of a prospective randomized comparison.Clin Orthop,230:127-140,1988

5. Bross PLO, Stappaerts KH, Luiten EJT,Gruewez JA:Endoprosthesis.The best way to treat unsable intracapsular hip fractures in the elderly patient.Unfallchirurg,90:347-350,1987

6. Delamarter R, Moreland JR: Treatment of acute femoral neck fractures with total hip arthroplasty. Clin Orthop, 218: 68-74, 1987.

7. Dorr LD, Glousman R, Sew Hoy AL, Vanis R, Chandler R: Treatment of femoral neck fractures with total hip replacement versus cemented and noncemented hemiarthroplasty. J Arthroplasty: 21-28,1986.

8. Gebhard JB, Amshup HC, Zinar DM, Dorey FJ: A comparison of total hip arthroplasty&hemiarthroplasty for treatment of acute fracture of the femoral neck. Clin Orthop, 282: 123-131, 1992.

9. Pun WK, ip FK, So YC, Chow SP: Treatment of displaced subcapital femoral fractures by primary total hip replacement. J Royal Col Surg Edin, 32: 293-297, 1987

10. Lo WH ; Chen WM ; Huang CK ; Chen TH ; Chiu FY ;Chen CM Bateman bipolar hemiarthroplasty for displaced intracapsular femoral neck fractures. Uncemented versus cemented.Clin Orthop (Clinical orthopaedics and relatedresearch.) May(302): 75-82; 1994.

11. Holt EM, Evans RA, Hindley CJ, Metcalfe JW: 1000 femoral neck fractures: the effect of pre-injury mobility and surgical experience on outcome. Injury 25:91, 1994

12. Muirhead-Allwood W, Hutton P, Glasgow MMS: A comparative study of cemented and uncemented Thompson prosthesis. J Bone Joint Surg Br 65:218, 1983

13. Malhotra R, Arya R, Bhan S: Bipolar hemiarthroplasty in femoral neck fractures. Arch Orthop Trauma Surg, 114: 79-82,1995.

14. Lausten GS, Vedel P, Nielsen PM: Fractures of the femoral neck treated with a bipolar endoprosthesis. Clin Ortop, 218:63-67,1987.

15. Khan RJK, MacDowell A, Crossman P, Keene GS,. Cemented or uncemented hemiarthroplasty for displaced intracapsular fractures of the hip- a systmatic revie. Injury. 2002; 3:13-7

16. Lennox IAC,McLauchlan J. Comparing the mortality and morbidity of cementedand uncemented hemiarthroplasties. Injury. 1993; 24: 185-6.

17. Bezwada HP, Shah AJ, Harding SH, Baker J, Johanson NA,Mont MA.Cementless bipolar hemiarthroplasty for displaced femoral neck fractures in the elderly.J Arthroplasty 2004;19:73-7

18. Öztürkmen Y, Karamehmetoğlu M, Caniklioğlu M: Cementhless hemiartrhroplasty for femur neck fractures in elderly patients.İJO. 2008;42(1):56-60

19. Haidukewych GJ, Israel A, Berry DJ: Long-term survival of cemented bipolar hemiarthroplasty for fracture of the femoral neck. Clin Orthop 403:118, 2002.

20. Faraj AA, Branfoot T: Cemented vs. uncemented Thompson's prosthesis: a functional outcome study. Injury 30:671, 1999

21. Thompson FR. Two and a one-half years experience with a Vitallium intramedullary hip prosthesis. J Bone Joint Surg [Am] 1954;36A(3):489±91.

22. Eftekhar NS: Ectopic bone formation: Total hip arthroplasty, 1* ed. Eftekhar NS (ed), Mosby, StLouis, 1993, s 1581-1905.

23. Gebhard JS, Amstutz HC,Zinar DM, Dorey FJ: Acomparison of total hip arthropasty and hemiarthroplasty for treatment of acute fracture of the femoral neck. Clin Orthop, 282: 123-131,1992.

24. Wetherell RG, Hinves BL. The hastings bipolar hemiartroplasty for Subcapital fracture of the femoral neck. A 10-year prospective study. J Bone Joint Surg 1990; 72-B: 788-93.

25. Philips TW. Thompson hemiarthroplasty and acetabular erosion. J Bone Joint Surg 1989; 71-A: 913-7.

26. Hinchey J, Day PL:Primary prosthetic replacement in fresh femoral neck fractures.A review of 294 consecutive cases.J Bone Joint Surg,46-A:223-240,1964

27. Gingras MB, Clarke J, Mc Collister Evarts C: Prosthetic replacement in femoral neck fractures. Clin Orthop, 152: 147-157,1980.

28. Coleman SH, Bansal M, Cornell CN, et al. Failure of bipolar arthroplasty: a retrospective review of 31 consecutive bipolar prostheses converted to total hip arthroplasty. Am J Orthop 2001:313.

29. Wathne RA, Koval KJ, Aharonoff GB, et al. Modular unipolar versus bipolar prosthesis: a prospective evaluation of functional outcome after femoral neck fracture. J Orthop Trauma 1995;9:298.

30. Koval KJ, Zuckerman JD: Hip fractures: I: Overview and evaluation and treatment of femoral-neck fractures.J Bone Joint Surg Am Acad Orthop Surg 2:141, 1994

31. Bhandari M, Devereaux PJ, Swiontkowski MF, et al: Internal fixation compared with arthroplasty for displaced fractures of the femoral neck: a meta-analysis.J Bone Joint Surg Am 85:1673, 2003

Presentation ID / Sunum No= 96

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Büyük Kesi Fıtıklarına Yaklaşım

Uzman Dr.Salih Tosun
İstanbul Medeniyet Üniversitesi Genel Cerrahi A.B.D

Özet:

Amaç: Büyük kesi fıtıklarının tamirinde abdominal komponent separasyonu teknikleri (AKS) ile ilgili deneyimlerimizi sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde 18 aylık periyotta 10 cm'den büyük çaptaki kesi fıtıklarına yapılan bilgisayarlı tomografi sonrası fıtık kesesi/karın kavitesi oranı % 20'den büyük olan olgularda AKS yöntemi uygulanmasına karar verildi. AKS uygulanan olguların demografik verileri, hastanede yatış süreleri, operasyon süreleri ve dren süreleri değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 27 büyük kesi fıtığının ortalama yaşı 57 (aralık: 36-90) idi. Hastanede yatış süresi ortalama 7 (aralık: 2-26) gün olup dren kalış süresi ise yine ortalama 7 (aralık: 2-27) gün olarak saptandı. Ortalama ameliyat süresi 82 (aralık: 60-110) dakika olarak hesaplandı. 25 (%92.5) hastaya polipropilen kendiliğinden yapışan yama, 2 (%7.5) olguya ise yamasız onarım uygulandı. Yama uygulama süresi ortalama 5 dk idi.

Sonuç: Büyük kesi fıtıklarında yapılacak gergin onarım karın içi basınç artışına yol açabilir. Bu hastalarda abdominal kompartman sendromundan kaçınmak için AKS uygulaması birçok olguda morbiditeyi ve mortaliteyi önlemede etkili bir tedavidir. Karnın kapatılmasını takiben kullanılacak kendiliğinden yapışan yamalar güvenli ve hızlı cerrahi sağlamaktadır.

Giriş:

Kesi fıtıkları önemli ölçüde işgücü kaybına yol açan, karın ameliyatları sonrası sık görülen morbiditelerdir (Romain B, Renard Y, Binquet C, et al., 2020). 10 cm'den büyük çaptaki kesi fıtıkları büyük kesi fıtıkları olarak değerlendirilmeli ve cerrahi tedavileri özel olarak planlanmalıdır (European Hernia Society guidelines on the closure of abdominal wall incisions., 2015). Büyük kesi fıtıklarının tamirinde karın kapatılmasını takiben gelişebilecek intraabdominal basınç artışı ve bunun sonucu oluşabilecek abdominal kompartman sendromu en önemli morbidite ve mortalite sebeplerindendir (Oliveira LT, Essu FF, De Mesquita GHA et al , 2017). Gelişebilecek bu komplikasyonlardan korunmak için abdominal komponent separasyonu teknikleri (AKS) uygulanmaktadır (Torregrosa-Gallud A, Sancho Muriel J, Bueno-Lledo J et al. , 2017). AKS sonrasında karın duvarının rekonstrüksiyonunda fasyanın kapatılması sonrası yama uygulanması, özellikle temiz yaralarda, seçenekler arasında yer almaktadır. Kendiliğinden yapışan yamalar maliyeti arttırmalarına rağmen, hastanede yatış süresi ve dren uygulama süresini kısaltabilmektedirler (Hopson SB et Miller LE., 2015) (Eker HH, Hansson BM, Buunen M et al. , 2013) (Verhelst J, de Goede B, Kleinrensink GJ et al. , 2015). Çalışmamızda büyük kesi fıtığı tanısıyla ameliyat edilen hastalarda AKS uygulaması ile ilgili deneyimlerimizi sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem:

Kliniğimizde 18 aylık periyotta kesi fıtığı tanısıyla ameliyat edilen hastalar incelendi. 10 cm den büyük çaptaki kesi fıtıklarına fıtık volümü ölçümü için bilgisayarlı tomografi uygulandı.

Bu hastalarda operasyon öncesi bilgisayarlı tomografi görüntülerinde kraniokaudal, anteroposterior ve laterolateral çaplar hem fıtık kesesinde hem de karın kavitesinde ölçüldü. Her 3 çap 0.52 ile çarpılarak Tanaka formülüne göre volümleri hesaplandı (Tanaka EY, Yoo JH, Rodrigues AJ Jr et al., 2010). Çıkan sonuçlar birbirine oranlandı ve fıtık kavitesi/batın kavitesi oranı hesaplandı. Oranın % 20'den büyük olduğu olgularda AKS yöntemi uygulanmasına karar verildi.

AKS uygulanan olguların demografik verileri, hastanede yatış süreleri, operasyon süreleri ve dren süreleri kayıt edilerek değerlendirildi.

Bulgular:

Bu araştırmada 18 aylık sürede kliniğimizde yapılan 27 büyük kesi fıtığı hastası çalışmaya dâhil edildi. Hastaların ortalama yaşı 57 (aralık: 36-90) idi. Hastanede yatış süresi ortalama 7 (aralık: 2-26) gündü. Hastalarda postoperatif dren süresi ise ortalama 7 (aralık: 2-27) gün, ortalama ameliyat süresi ise 82 (aralık: 60-110) dakika olarak hesaplandı. Hastalardan 25'ine (%92.5) polipropilen kendiliğinden yapışan yama tatbik edildi. Kontamine ameliyat kapsamına giren 2 (%7.5) olguya ise yamasız onarım uygulandı. Yama uygulama süresi ortalama 5 dk idi. Yama uygulanan grupta; dren süresi ortalama 5 gün ve hastanede yatış süresi ortalama 4 gün olup daha kısaydı.

Tartışma ve Sonuç:

Büyük kesi fıtığı cerrahisinde yapılacak gergin onarım, karın içi basınç artışına yol açabilir. Abdominal kompartman sendromundan kaçınmak için AKS uygulaması bu hastalarda morbiditeyi ve mortaliteyi önlemede etkili bir yöntemdir.

AKS tekniğinin uygulanması sonrası karnın kapatılmasını takiben kullanılacak kendiliğinden yapışan yamalar; kısa uygulama süresi, ek tespit gerektirmemesi, dokuya her düzeyde eşit yapışması nedeniyle güvenli ve hızlı cerrahi sağlamaktadır.

Kaynakça

Eker HH, Hansson BM, Buunen M et al. . (2013). Laparoscopic vs. open incisional hernia repair: a randomized clinical trail. . *JAMA Surg. 148: 259-63.*, 259-63.

Hopson SB et Miller LE. (2015). Open ventral hernia repair using ProGrip self-grippingmesh. *Int J Surg.* , 137-40.

Muysoms FE, Antoniou SA, Bury K, Campanelli G, Conze J, Cuccurullo D, de Beaux AC, Deerenberg EB, East B, Fortelny RH, Gillion JF, Henriksen NA, Israelsson L, Jairam A, Jänes A, Jeekel J, López-Cano M, Miserez M, Morales-Conde S, Sanders DL, Simons MP, Śm. (2015). European Hernia Society guidelines on the closure of abdominal wall incisions. *Hernia*, 1-24.

Oliveira LT, Essu FF, De Mesquita GHA et al . (2017). Component separation of abdominal wall with intraoperative botulinum A presents satisfactory outcomes in large incisional hernias: a case report. *Int J Surg Case Rep*, 99-104.

Romain B, Renard Y, Binquet C, et al. (2020). Recurrence after elective incisional hernia repair is more frequent than you think: An international prospective cohort from the French Society of Surgery. *Surgery*, 125-134.

Tanaka EY, Yoo JH, Rodrigues AJ Jr et al. (2010). A computerized tomography scan method for calculating the hernia sac and abdominal cavity volume in complex large incisional hernia with loss of domain. . *Hernia*, 63-69.

Torregrosa-Gallud A, Sancho Muriel J, Bueno-Lledo J et al. . (2017). Modified components separation technique: experience treating large, complex ventral hernias at a University Hospital. *Hernia*, 601-8.

Verhelst J, de Goede B, Kleinrensink GJ et al. . (2015). Open incisional hernia repair with a self-gripping retromuscular Parietex mesh: a retrospective cohort study. *Int J Surg.* , 184-8.

Presentation ID / Sunum No= 102

Oral Presentation / Sözlü Sunum

The Role of C-Type Natriuretic Peptide in Different Time Periods in The Women's Reproductive Life: A Preliminary Study

Asst. Prof. Dr. Özlen Emekçi Özay[1]
[1]*Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi*

INTRODUCTION

Recent studies have shown that C type natriuretic peptide (CNP) that is produced from granulosa cells of the ovary has an increasing effect on cyclic guanosine monophosphate (cGMP) production by affecting cumulus cells through natriuretic peptide receptors (NPR) (1-3). It has been suggested that the transport of cGMP to oocyte via gap junctions causes an inhibition on oocyte phosphodiesterase 3, which leads to an increase in cyclic adenosine monophosphate (cAMP) levels within the oocyte by hydrolysis. It has been shown that an important role of increased cAMP levels in oocyte is that it suppresses meiotic progression (3-8).

Hormonal regulation of CNP secretion has been demonstrated in animal and human studies. Deoxyribonucleic acid (DNA) studies in animals have shown that expression of the natriuretic peptide precursor (NPPC) increases during the periovulatory period and this increase decreases rapidly after Luteinizing hormone(LH) / human chorionic gonadotropin (hCG) stimulation (9). Human studies have shown that after ovulation induction, the CNP level in follicular fluid decreases following ovulatory dose of hCG (9). It has been demonstrated by many studies that LH has a suppressing effect on NPPC / NPR2 production (3,10-13). In other studies, estradiol has been shown to have a promoting effect on NPPC (7,14-16). Follicle stimulating hormone (FSH) alone has been shown to have no effect on CNP regulation (16).

In healthy women, with advancing age, reproductive hormone levels change. Ovarian aging is a clinical condition that can be affected by genetic and environmental factors. In women, the number of primordial follicles at birth is 2 million, and with natural follicular atresia, it decreases to 400,000 until the menarche period begins. While antral follicle count (AFC) and serum estradiol (E2) decreases, serum follicle stimulating hormone (FSH) levels increase by aging. This change in reproductive system hormones may have an impact on serum CNP levels, also. In literature, there is no study to observe the relation between serum CNP levels and endocrine hormones of reproductive system in healthy women with advancing age. Prickett et al. demonstrated that serum CNP levels decrease between 3rd and 5th decade and start to increase after 5th decade of life in women (17). However, Prickett's study included patients with hypertension, lipid disorder and cardiovascular diseases which may affect the CNP levels (17). In another study published in 2017, the relationship between age and serum CNP level was discussed (18).With advancing age, they observed a decrease in serum CNP levels (18). Yet, in addition to the fact that the study population is small and the majority of the participants are men, in this study, age groups were not separated by reproductive periods and some factors that might affect serum CNP levels were not excluded (18). In addition, in both of these studies the researchers did not evaluate the reproductive hormones (17,18).

C type natriuretic peptide, which has been demonstrated to be controlled by E2 and LH in the hormonal regulation and is synthesized by the granulosa cells, may be affected by ovarian aging. In

this study, the aim was to determine and compare serum CNP values in three different stages of reproductive life.

MATERIAL/METHOD

This study was carried out between 24 July 2019 and 20 January 2020 at the Near East University Medical Faculty Hospital. Ethics committee approval was obtained from the local ethics committee and all participants signed the informed consent form before enrolling in the study. Ethics committee approval number is YDU/2019/65-720. Clinical trial registration number is NCT04000815.

In this prospective study, a total of 45 patients admitted to the Department of Obstetrics and Gynecology of Near East University Hospital were included. Group 1 consisted of 15 healthy reproductive aged women between 18-40 years old who had regular menstruation. Group 2 consisted of 15 patients between the ages of 40-49 who conform the definition of perimenopause in the stages of reproductive aging workshop (STRAW+10) (19). Group 3, there were 15 postmenopausal women. Menopause is defined as the permanent cessation of menstruation for at least 1 year (19).

Age, gravida, parity and body mass index (BMI) data of all patients were recorded. BMI was calculated by dividing the body weight in kilograms by the square of the height in meters. All patients underwent an ultrasound examination given by the same clinician (ACO). The number of antral follicles in group 1 and group 2 were recorded. In addition, on the 2nd or 3rd day of menstruation, the serum FSH, LH and E2 data of the patients in Groups 1 and 2 were recorded.

Patients who had used drugs within the past 6 months that may have affected menstruation like oral contraceptives, patients with cardiovascular or renal disease, hypertension, lipid disorders, central nervous system and endocrine diseases, smoking patients who had infertility other than unexplained infertility, a history of ovarian surgery, the presence of polycystic ovary syndrome, and patients with irregular menstruation were excluded from the study.

Morning fasting venous blood samples were taken from the patients on the 2^{nd} or 3^{rd} day of the menstruation for Groups 1 and 2. All blood samples were centrifuged on the day of collection and separated serum samples were kept at -80 degrees until the day of the CNP test. Serum CNP levels of the patients were analyzed by an enzyme-linked immunosorbent (ELISA) assay for human CNP in accordance with the manufacturer's instructions (SEA721Hu, ELISA Kit for Human CNP, Wuhan USCN Business Co., Ltd., Cloud-Clone Corp., CCC, USA).

Data were analyzed using Statistical Package for Social Sciences software (SPSS v15, SPSS Inc, Chicago, IL, USA). The variables were investigated using visual and analytical methods (histograms, homogeneity of variances test, Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk's test) to determine whether or not they were normally distributed. Patient demographics and CNP values were presented as median ± interquartile range. Gravida and parity were demonstrated by frequency distribution. Kruskal Wallis test was used for comparison of multiple groups and Mann-Whitney U test was performed for post-hoc analysis The correlation coefficients and their significance were calculated using the Spearman test. P-values less than 0.05 were regarded as statistically significant.

RESULTS

A total of 45 patients were evaluated in the statistics. Figure 1 demonstrates the flow chart of the study. Table 1 shows the demographic characteristics of the patients. In Table 2, the serum CNP levels are shown. The median ± interquartile range serum CNP levels of Groups 1, 2 and 3 were, 43.68±12.33 pg/mL, 55.98±11.30 pg/mL and 116.36±190.40 pg/mL, respectively. When the three groups were compared with the Kruskal Wallis test, it was found that a significant difference existed between them in terms of serum CNP values ($p<0,001$). Post hoc analysis showed significant differences between Group 1 vs. Group 2, Group 1 vs. Group 3 and Group 2 vs. Group 3. (p values; $p <0.001$, $p <0.001$, and $p = 0.002$, respectively). Table 3 shows the gravida and parity of the patients. When all patients were evaluated, a positive correlation was found between age and serum CNP levels. ($R_s= 0.712$, $p<0.001$) (Figure 2A) In Group 1 and Group 2, there was a positive correlation between serum CNP and serum FSH, ($R_s=0.609$, $p<0.001$) (Figure 2B) and a negative correlation between serum CNP and AFC. ($R_s= -0.603$, $p<0.001$) (Figure 2C) There was no correlation between serum CNP and serum LH and E2 values in Groups 1 and 2.

Figure 1 Flow chart

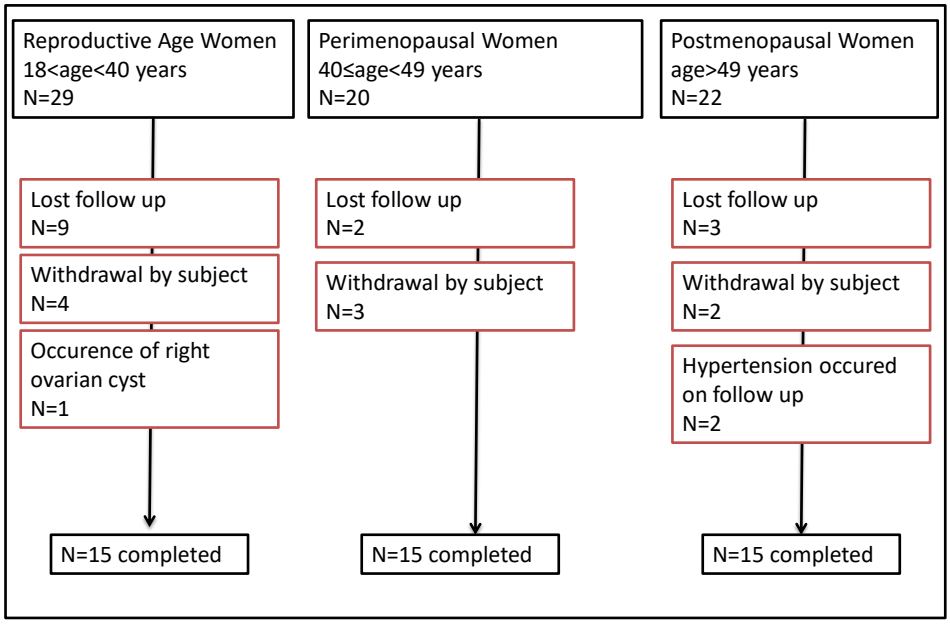


Table 1. Demographic characteristics of participants

	Group 1(n=15)	Group 2 (n=15)	Group 3 (n=15)	All participants (n=45)
Age (years)	24.9±2.9	44.1±2.2	57.7±5.4	42.2±14.1
BMI (kg/m^2)	21.3±1.9	24.3±2.4	27.1±4.1	24.2±3.8
AFC	14.2±2.18	8.33±1.72	-	11±7
FSH (mIU/mL)	5.28±1.33	13.12±7.3	-	7.65±7.96
LH(mIU/mL)	5.71±2.51	5.16±2.45	-	5.29±2.76
E2(pg/mL)	41±26	22±14	-	32±27

BMI: Body mass index, AFC: Antral follicle count, FSH: Follicle stimulating hormone, LH: Luteinizing hormone, E2: Estradiol

Table 2. Serum CNP levels of participants

	Group 1(n=15)	Group (n=15)	Group 3 (n=15)	p
CNP (pg/mL)	43.68±12.33	55.98±11.30	116.36±190.40	**<0.001**

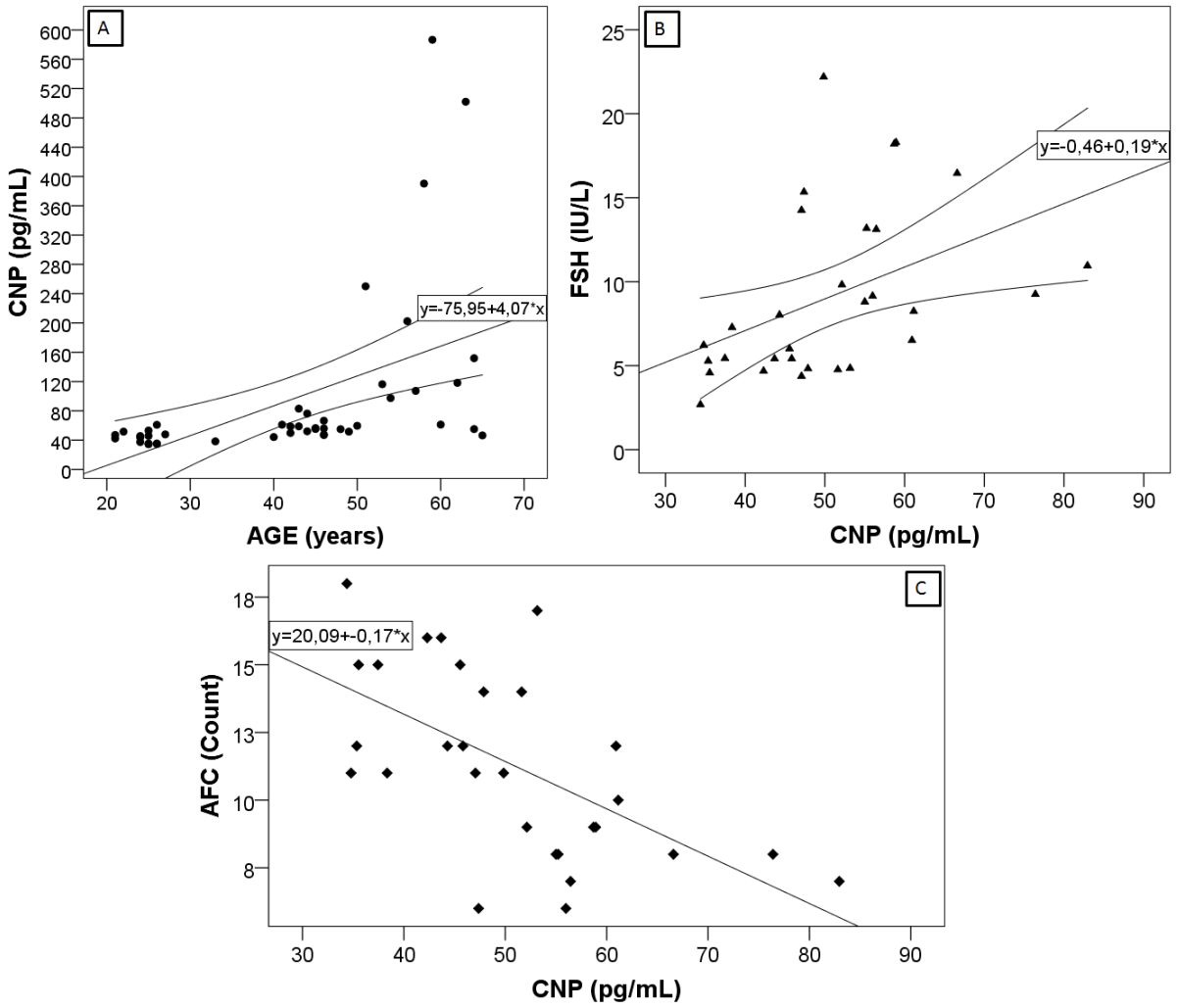
CNP:C type natriuretic peptide

Group 1 vs Group 2: **p<0.001**; Group 1 vs Group 3: **p<0.001**; Group 2 vs Group 3: **p=0.002**.

Table 3. Frequency distribution of gravida and parity among groups

Frequency	Group 1 (n=15)		Group 2 (n=15)		Group 3 (n=15)	
	Gravida	Parity	Gravida	Parity	Gravida	Parity
0	14	14	1	1		
1	1	1	1	4		1
2			8	8	5	10
3			4	2	4	2
4			1		3	1
5					1	
7						1
10					2	

Figure 2A. Correlation between age and serum CNP. **B.** Correlation between serum CNP and serum FSH **C.** Correlation between serum CNP and AFC



DISCUSSION

This study was designed to determine and compare serum CNP levels of women in different reproductive periods. The most important result presented in this study is that serum CNP levels change significantly in different periods of reproductive age and this finding was first introduced in this study. The lowest CNP values were detected in patients aged 18-40 years in Group 1, whereas the serum CNP values tended to rise with increasing age in the perimenopausal and postmenopausal patient groups. This is a small study and represents an initial step in explaining the relationship between ovarian aging and serum CNP.

The number of publications on the mechanisms affecting serum CNP levels is still insufficient. Genetic studies have shown that LH or hCG affects CNP gene expression. Kawamura et al. showed a decrease in CNP gene transcription after hCG or LH and they also announced that LH+FSH have an increasing effect on CNP gene transcription in mouse granulosa cells (9). In Kawamura's study, CNP levels before and after LH / hCG surge were measured in human follicular fluid, and a significant decrease in follicle fluid CNP levels after LH / hCG surge was detected (9). The effect of LH on CNP gene expression has been confirmed by other studies (11,13). However, Lee et al. demonstrated that in mouse granulocyte cells, hCG in vivo inhibited NPPC gene expression, whereas for in vitro alone, neither LH nor FSH had such an effect (7). In Lee's study, it was also stated that the gene expression of CNP increased after E2 by 10-fold, and this increase was 20-fold with E2+FSH, and 30-fold with E2+FSH+LH (7). In a recent study in 2017, estradiol alone was found to contribute to the meiotic arrest process by increasing both NPPC and NPR2 gene expression (15). In summary, although studies have shown that FSH alone does not increase CNP gene expression, a significant increase has been reported in the presence of estradiol and LH with FSH (7,9). In the light of all these data, in healthy women, the role of reproductive hormones is clearly seen in the hormonal regulation of CNP, although it has not been fully clarified. According to our study findings, we can say that reproductive hormone levels that change with increasing age also affect serum CNP levels. The positive correlation between serum CNP and serum FSH and age and the negative correlation with AFC also support this view. This can be interpreted to mean that increasing FSH levels with advancing age increases serum CNP levels by a mechanism including E2 and LH, which requires further clarification.

Previous studies suggest that CNP may have an effect on the mechanisms of apoptosis. For example, CNP has been shown to have a protective and anti-apoptotic role in the eye (20) and kidney(21), but in the heart(22) and endothelial cells(23), it has been reported to be proapoptotic. It is a known fact that the process of atresia and apoptosis in ovaries accelerates with advancing age. Sympathetic and sensory neurons that promote the innervation of the ovaries affect the developing follicles. In this neuronal network, ovarian atresia (apoptosis) is suppressed by a mechanism including vasoactive peptide and insulin like growth factor 1 (IGF-1). In the literature, there are no studies investigating the association of CNP with atresia / apoptosis in the ovaries. Therefore, we do not know what role CNP plays in preventing or provoking apoptosis in the ovaries. Our theory is that CNP has a positive or negative role in the process of atresia in the ovaries of women with advancing age. CNP may be involved in the process of atresia due to the autocrine / paracrine effect. The increase in serum CNP levels with age may be due to the role of CNP in enhancing apoptosis in the ovary, such as in the heart and endothelium, through unknown mechanisms. On the contrary, for reasons that have not yet been elucidated, in the process of increasing apoptosis at an advanced age, it may work with a negative feedback mechanism to have protective effect on the ovary. In order to answer these unresolved questions, the relationship between atresia / apoptosis-CNP in the ovary should be examined in new studies.

Our other theory is that, in the process of ovarian atresia, cell disruption begins from granulosa cells. In this case, the increase in atresia with advancing age may cause more granulosa cell disruption and more CNP transition to the serum. In 2018, Zhang et al (24) showed that pre-treatment with CNP improves the quality and developmental competence of sheep oocytes (24). As menopause approaches, the decrease in oocyte quality and increase in serum CNP levels suggest that the negative feedback mechanism may be effective in serum CNP levels.

The strength of this study is that the study population is well designed and all patients were healthy women without any systemic diseases that can affect serum CNP levels. However, the limitations of this study are that the patient number is small and for postmenopausal group patients, FSH, LH, estradiol and antral follicule count were not assessed. For the further studies, to evaluate FSH, LH, estradiol, AFC, ovarian volume and other hormone tests such as anti-müllerian hormone levels together with CNP for all age groups would be more valuable to understand the role of CNP in reproductive system.

CONCLUSION

In conclusion, our study demonstrated for the first time in the literature that serum CNP levels increase with advancing age in healthy women. FSH levels rise and antral follicule numbers decrease with aging. With the light of the positive correlation between CNP and FSH, and negative correlation between CNP and AFC, we can suggest that the serum CNP levels are affected by the reproductive system hormones by mechanisms that are yet not undefined. In order to eliminate the question marks, the role of CNP in the ovary needs to be examined and elaborated in detail by further studies.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors declare no financial relationship with any organization. Authors have full control of all primary data. Written informed consent was obtained from the patients for publication. Copies of the written consents are available for review by the Editor in Chief of this journal. Clinical trial registiration number is NCT04000815. The study was supported by Scientific Research Projects Coordination Unit of Near East University. The project number is SAG-2019-1-009. The English editing was done by Simon Thompson.

DECLARATION OF INTEREST

No potential conflict of interest was reported by the authors.

REFERENCES

1. Zhang M, Su YQ, Sugiura K, Xia G, Eppig JJ. Granulosa cell ligand NPPC and its receptor NPR2 maintain meiotic arrest in mouse oocytes. Science. 2010 Oct 15;330(6002):366-9. doi: 10.1126/science.1193573.
2. Norris RP, Ratzan WJ, Freudzon M, Mehlmann LM, Krall J, Movsesian MA, Wang H, Ke H, Nikolaev VO, Jaffe LA. Cyclic GMP from the surrounding somatic cells regulates cyclic AMP and meiosis in the mouse oocyte. Development. 2009 Jun;136(11):1869-78. doi: 10.1242/dev.035238.
3. Vaccari S, Weeks JL, Hsieh M, Menniti FS, Conti M. Cyclic GMP signaling is involved in the luteinizing hormone-dependent meiotic maturation of mouse oocytes. Biol Reprod. 2009 Sep;81(3):595-604. doi: 10.1095/biolreprod.109.077768.
4. Tsafriri A, Chun SY, Zhang R, Hsueh AJ, Conti M. Oocyte maturation involves compartmentalization and opposing changes of cAMP levels in follicular somatic and germ cells: studies using selective phosphodiesterase inhibitors. Dev Biol. 1996 Sep 15;178(2):393-402.
5. Thomas RE, Armstrong DT, Gilchrist RB. Differential effects of specific phosphodiesterase isoenzyme inhibitors on bovine oocyte meiotic maturation. Dev Biol. 2002 Apr 15;244(2):215-25.
6. Nogueira D, Albano C, Adriaenssens T, Cortvrindt R, Bourgain C, Devroey P, Smitz J. Human oocytes reversibly arrested in prophase I by phosphodiesterase type 3 inhibitor in vitro. Biol Reprod. 2003 Sep;69(3):1042-52.

7. Lee KB, Zhang M, Sugiura K, Wigglesworth K, Uliasz T, Jaffe LA, Eppig JJ. Hormonal coordination of natriuretic peptide type C and natriuretic peptide receptor 3 expression in mouse granulosa cells. Biol Reprod. 2013 Feb 21;88(2):42. doi: 10.1095/biolreprod.112.104810.
8. Hiradate Y, Hoshino Y, Tanemura K, Sato E. C-type natriuretic peptide inhibits porcine oocyte meiotic resumption. Zygote. 2014 Aug;22(3):372-7. doi: 10.1017/S0967199412000615.
9. Kawamura K, Cheng Y, Kawamura N, Takae S, Okada A, Kawagoe Y, Mulders S, Terada Y, Hsueh AJ. Pre-ovulatory LH/hCG surge decreases C-type natriuretic peptide secretion by ovarian granulosa cells to promote meiotic resumption of pre-ovulatory oocytes. Hum Reprod. 2011 Nov;26(11):3094-101. doi: 10.1093/humrep/der282.
10. Tsuji T, Kiyosu C, Akiyama K, Kunieda T. CNP/NPR2 signaling maintains oocyte meiotic arrest in early antral follicles and is suppressed by EGFR-mediated signaling in preovulatory follicles. Mol Reprod Dev. 2012 Nov;79(11):795-802. doi: 10.1002/mrd.22114.
11. Robinson JW, Zhang M, Shuhaibar LC, Norris RP, Geerts A, Wunder F, Eppig JJ, Potter LR, Jaffe LA. Luteinizing hormone reduces the activity of the NPR2 guanylyl cyclase in mouse ovarian follicles, contributing to the cyclic GMP decrease that promotes resumption of meiosis in oocytes. Dev. Biol.2012; (366): 308–316. doi:10.1016/J.YDBIO.2012.04.019
12. Zhang W, Chen Q, Yang Y, Liu W, Zhang M, Xia G, Wang C. Epidermal growth factor-network signaling mediates luteinizing hormone regulation of BNP and CNP and their receptor NPR2 during porcine oocyte meiotic resumption. Mol Reprod Dev. 2014 Nov;81(11):1030-41. doi: 10.1002/mrd.22424.
13. Liu X, Xie F, Zamah AM, Cao B, Conti M. Multiple pathways mediate luteinizing hormone regulation of cGMP signaling in the mouse ovarian follicle. Biol Reprod. 2014 Jul;91(1):9. doi: 10.1095/biolreprod.113.116814.
14. Zhang M, Su YQ, Sugiura K, Wigglesworth K, Xia G, Eppig JJ. Estradiol promotes and maintains cumulus cell expression of natriuretic peptide receptor 2 (NPR2) and meiotic arrest in mouse oocytes in vitro. Endocrinology 2011; 152:4377–4385.
15. Liu W, Xin Q, Wang X, Wang H, Zhang W, Yang Y, Zhang Y, Zhang Z, Wang C, Xu Y, Duan E, Xia G. Estrogen receptors in granulosa cells govern meiotic resumption of pre-ovulatory oocytes in mammals. Cell Death Dis. 2017 Mar 9;8(3):e2662. doi: 10.1038/cddis.2017.82.
16. Yang J, Zhang Y, Xu X, Li J, Yuan F, Bo S, Qiao J, Xia G, Su Y, Zhang M. Transforming growth factor-β is involved in maintaining oocyte meiotic arrest by promoting natriuretic peptide type C expression in mouse granulosa cells. Cell Death Dis. 2019 Jul 22; 10(8):558. doi:10.1038/s41419-019-1797-5.
17. Prickett TC, Olney RC, Cameron VA, Ellis MJ, Richards AM, Espiner EA.Impact of age, phenotype and cardio-renal function on plasma C-type and B-type natriuretic peptide forms in an adult population. Clin Endocrinol (Oxf). 2013 May;78(5):783-9. doi: 10.1111/cen.12035.
18. Hong TC, Yeh HI, Shih BF, Wang AM, Chen CY, Hou CJ, Tsai CH. Brain natriuretic peptide and C-type natriuretic peptide are differently regulated by age but similarly elevated in coronary artery disease.Acta Cardiol. 2006 Feb;61(1):1-5. doi: 10.2143/AC.61.1.2005133.
19. Soules MR, Sherman S, Parrott E, et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). Fertil Steril. 2001; 76:874–878. [PubMed: 11704104]
20. Ma J, Yu W, Wang Y, Cao G, Cai S, Chen X, Yan N, Yuan Y, Zeng H, Fleenor DL, Liu X, Pang IH. Neuroprotective effects of C-type natriuretic peptide on rat retinal ganglion cells. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010 Jul;51(7):3544-53. doi: 10.1167/iovs.09-5049.
21. Jin X, Zhang Y, Li X, Zhang J, Xu D. C-type natriuretic peptide ameliorates ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury by inhibiting apoptosis and oxidative stress in rats. Life Sci.2014 Nov 4;117(1):40-5. doi: 10.1016/j.lfs.2014.09.023.
22. Han B, Fixler R, Beeri R, Wang Y, Bachrach U, Hasin Y. The opposing effects of endothelin-1 and C-type natriuretic peptide on apoptosis of neonatal rat cardiac myocytes. Eur J Pharmacol. 2003 Aug 1;474(1):15-20.
23. Suenobu N, Shichiri M, Iwashina M, Marumo F, Hirata Y. Natriuretic peptides and nitric oxide induce endothelial apoptosis via a cGMP-dependent mechanism. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999 Jan;19(1):140-6.

24. Zhang T, Fan X, Li R, Zhang C, Zhang J. Effects of pre-incubation with C-type natriuretic peptide on nuclear maturation, mitochondrial behavior, and developmental competence of sheep oocytes. Biochem Biophys Res Commun. 2018 Feb 26;497(1):200-206. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.02.054.

Figure Legends

Figure 1. Flow Chart of the Study

Figure 2A. Correlation between age and serum CNP. **B.** Correlation between serum CNP and serum FSH **C.** Correlation between serum CNP and AFC

AUTHOR CONTRIBUTION

(1) Conception and design of the study: Ali Cenk Ozay, Ozlen Emekci Ozay, Namık Kemal Duru, Oğuzhan Edebal
(2) Drafting the article: Ali Cenk Ozay- Revising: Ozlen Emekci Ozay
(3) Final Approval: Ali Cenk Ozay, Ozlen Emekci Ozay, Namık Kemal Duru, Oğuzhan Edebal
(4) Accuracy: Ali Cenk Ozay, Ozlen Emekci Ozay, Namık Kemal Duru, Oğuzhan Edebal

Presentation ID / Sunum No= 123

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Anal Fistül Hastalığında Cerrahi Deneyimimiz: 5 Yıllık Süreçte 287 Hastanın Operasyon Sonuçlarının İrdelenmesi

Op. Dr. Haluk TÜMER
Adana Seyhan Devlet Hastanesi
htumer2000@yahoo.com
https://orcid.org/0000-0002-0383-3353

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı anal fistül tanısıyla cerrahi operasyon yapılan 287 hastanın tedavi sonuçlarını güncel literatürler eşliğinde değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER: 2014-2019 yılları arasında Seyhan Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde anal fistül tanısıyla cerrahi operasyon yapılan hastaların tedavi sonuçları retrospektif olarak incelendi. Operasyonlar tek hekim tarafından yapıldı. Hastaların yaşı ,cinsiyeti, hastanede kalma süresi, oluşan komplikasyonlar ve nüks oranları değerlendirildi.

SONUÇLAR: Hastaların 189 (%65,8)ı erkek , 98 (%34,2)i kadındı , yaş ortalaması 37,8 , hastanede kalış süresi 1,2 gündü. Hastaların 13(%4,4) ü pilonidal sinüse bağlı fistül (1. Grup), 19 (%6,6) u yüzeyel fistül (2. Grup), 137 (%51,2) si intersfinkterik fistül (3. Grup) ve 108(%37,6) i transsfinkterik fistüldü (4. Grup). 38(%1,32) hasta nüks olarak 2. Operasyonu yapıldı. Bu hastalar transsfinkterik grupta idi.

1.Gruptaki 13 hastaya Pilonidal sinüs eksizyonu ile beraber fistülektomi işlemi yapıldı. Eksplorasyonda anal kanalla bağlantısı saptanmadı. Bu grupta kısa ve uzun dönemde nüks görünmedi.

2. Gruptaki yüzeyel fistülü olan 19 hastaya basit fistülotomi yapıldı. Uzun dönemde nüks görülmedi.

3. Gruptaki intersfinkterik fistülü bulunan 137 hastanın 63(%21,9)üne fistülektomi, 74(%29,9) una fistülotomi yapıldı. 3(%1) hastada nüks saptandı. İkinci operasyon olarak fistülotomi tekrarlandı.

4.Gruptaki transsfinkterik fistülü olan 108 hastanın 54(%21,6) ine sıkı-kesici seton, 34(%13,9)ına gevşek seton yöntemi kullanıldı. Seton uygulanan hastalar Yüksek transsfinkterik fistüldü. Alçak transsfinkterik fistül olarak kabul edilen 20 (hastaya fistülotomi yapıldı. 81 hasta primer 27 hasta nüks olduğundan sekonder operasyon yapıldı. Gevşek seton uygulanan 34 hastanın 17si ikincil operasyonla trakta fistülotomi uygulandı.

İntersfikterik grupta 1 hastada transsfinkterik grupta 5 hastada geçici inkontinas gelişti. 6 ayda herhangi bir cerrahiye kalmadan şikayetleri geriledi. Kalıcı inkontinens takip sürecinde gözlenmedi.

SONUÇ: Anal Fistül anal bölgenin en kompleks ve tedavi başarı oranı en düşük hastalığıdır. Uygulanan çeşitli cerrahi ve minimal invazif girişimlere rağmen nüks oranı hala yüksektir. Tedavi planlanırken varolan anal sepsisle oluşabilecek inkontinans arasındaki denge kurulmalıdır. Öncelikle fistülün lokalizasyonu iyi belirlenmeli ve özellikle transsfinkterik fistüllerde olmak üzere sfinkter koruyucu cerrahi tercih edilmelidir. Seton drenaj yöntemi bu hastalarda öncelikle düşünülen tedavi yaklaşımı olmalıdır.

ANAHTAR KELİMELER : Anal Fistül, Seton Drenaj, Nüks, İnkontinans

GİRİŞ

Anal Fistül; bölgenin enfeksiyöz bir hastalığıdır. Bu bölgenin enfeksiyöz hastalıklarında genellikle kızarıklık, ısı artışı, hiperemi ve hassasiyet olur. Bölge yumuşak doku alanı ve kontaminasyon oranı yüksek olduğundan anal abseler kaçınılmaz olur[1,2] . Anal abseler kendiliğinden veya cerrahi drenajla tedavi edilir. Bu drenaja rağmen anal abselerin büyük bir bölümü anal fistülle sonuçlanır. Anal Fistülde anal bölge veya rektum distali ile anodermal bölge arasında içerisi epitelize değişik derecelerde ve seviyelerde kanal oluşumu vardır. Dış delik çoğunlukla bir iç delik vasıtasıyla distal rektumla organizedir. Genelllikle bu fistüllerin eytopatogenezisinde Kriptoglandüler teori %90 oranında kabul görür. İntersfinkterik bölgedeki bezlerin iltihabıdır. Tüberküloz, Crohn hastalığı, süpüratif hidradenit de diğer nedenlerdir. Fistüllerin yerleşimleri genellikle sfinkterlerin etkilenmesi ve fistül traktının sfinkterlerle yaptığı ilişki ile ilgilidir. Buna göre Yüzeyel, İntersfinkterik, Transsfinkterik, Suprasfinkterik ve Ekstrasfinkterik Fistüller olarak adlandırılırlar.

1. Submüköz (Yüzeyel) Fistül: Yüzeysel olarak mukoza altından perineal cilde açılır

2. İntersfinkterik Fistül: Anal fistüller içeririnde en sık görülenidir. Anal kriptalardan başlayan fistül traktı internal ve eksternal sfinkterin arasından ilerleyerek perineal cilde açılır.

3. Transsfinkterik Fistül: Anal kriptalardan başlayan fistül traktı eksternal sfinkteri geçerek iscioractal fossaya, oradan da perineal cilde açılır

4. Suprasfinkterik Fistül: Anal kriptalardan başlayan fistül tractı intersfinkterik alandan yukarı doğru ilerleyerek puborektal kas ve levator ani üzerinden katederek isciorectal fossaya, oradanda perineal cilde açılır.

5. Ekstrasfinkterik Fistül: Anal kriptalardan başlayan fistül tractı puborectal kasıkatederek isciorectal fossaya, oradan da perineal cilde ulaşır [3,4,5,6]

Tedavi planları da bu sınıflandırmaya göre yapılır. Nüks oranının yüksek olması ve hasta memnuniyetsizliği, sfinkter kaybının sosyal yaşamı ciddi şekilde etkilemesi gibi nedenlerden dolayı genelde anal bölge ile uğraşan cerrahların ilgilendiği bir hastalıktır.

Anal Fistül cerrahisinde ana amaç; oluşan anal sepsisin tedavisiyle anal sfinkter kontrolünün arasındaki dengeyi sağlamaktır.

Yüzeyel ve intersfinkterik fistüller genellikle sfinkter kas grubuna zarar vermeden kolaylıkla direk primer cerrahi yöntemleri olan fistülotomi, fistülektomi ile tedavi edilirler. Diğer yaygın grup olan transsfinkterik fistüllerin tedavisi lokalizasyonu ve sfinkter kas gruplarıyla olan karmaşık ilişkisi nedeniyle daha zordur. Primer cerrahi olarak Fistülotomi ve Fistülektomi yapılırsa sfinkter hasarı nedeniyle anal inkontinansler oluşur. Bu nedenle Seton tekniği sıklıkla kullanılır. Sıkı-kesici seton yönteminde dış delikle iç delik arasına genelde geçirilen 1 nolu prolen sütür yardımıyla ağızlar sıkıca bağlanır. Belirli aralıklarla sıkılır. İpin kesici özelliği ile fistül traktı içerisinde kalan sfinkter kasları yavaş ve kontrollü kesilirken oluşan fibrozisle sfinkter onarımı oluşur ve sfinkter hasarı daha az olur. Gevşek seton ise genellikle iç ve dış orifisler arasında daha yumuşak lastik gibi bantlar kullanılarak yapılır ve kendi haline bırakılır. Böylece drenaj yapılır fistül traktı giderek küçülür ve kısalır, genelde bir intersfinkterik seviyeye kadar gelir. İkinci bir operasyonla lastik band kılavuzluğuyla fistülektomi veya fistülektomi rahatlıkla yapılabilir. Komplike fistüllerde öncelikle seton drenaj hem anal sepsisi drene ederek kontrol altına alınırken eksizyon sırasında kontrollü kesme sayesinde sfinkter hasarı daha az oluşur.

Materyal ve Metod

2014-2019 yılları arasında Seyhan Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde anal fistül tanısıyla cerrahi operasyon yapılan hastaların tedavi sonuçları retrospektif olarak incelendi. Operasyonlar tek hekim tarafından yapıldı . Hastalar; yaş, cinsiyet, fistülün tipi, hastanede kalış süresi, yapılan operasyon teknikleri, komplikasyonlar, nüks ve nüksün zamanı açısından araştırıldı. Hastaların 1, 3, 6, 12 aylardaki kontrolleri incelendi. Veriler hastane arşivi (hasta dosyası, çıkış özetleri, ameliyat notları ve poliklinik kayıtları)incelenerek ve telefon ile bireylerle görüşülerek elde edildi. Tüm hastalara antibiotik profilaksisini takiben ketamin dormicum sedasyon ve Bupivakain lokal anestezi desteğiyle ve prone pozisyonda cerrahi operasyonlar uygulandı.

Cerrahi teknik

Fistülotomi: Fistül iç ve dış delikleri arasındaki trakt açılır. Fistül arka duvarı eksize edilmez. Açılan trakt debride edilir. Açık yara ağızları marsupialize edilir veya sütüre edilmez.

Fistülektomi: Cure Out da dediğimiz teknikte stile yardımıyla fistül traktı arka duvarı ile beraber eksize edilir. Trakt tüp şeklinde çıkarılır. Marsüpialize edilebilir veya açık bırakılır.

Seton Drenaj: Genel sfinkter kaslarının da bir şekilde trakt içerisinde, yanında ve çevresinde olduğu daha çok transsfikterik ve diğer komplex fistüllerde kullanılan özellikle sfinkter fonksiyonunu korumak için yararlı ve cerrahı rahatlatan bir tekniktir. Bu yöntemde dış ağızdan stile yardımıyla iç ağız tesbit edilir. Genel olarak 1 nolu prolen sütür yardımıyla iki delik arasında bağlantı kurulur. Dış ağız sfinkter kasları hizasına kadar eksize edilir. Kalan trakt sıkı-kesici veya gevşek şekil de bağlanır. Sıkı kesici setonda belirli aralarla sıkılaştırılma yapılarak traktın kontrollü kesilmesi ve fibrosis oluşumu sağlanırken gevşek setonda öncelikle fistülün drenajı traktın zamanla küçülmesi gerekirse ikincil bir operasyonla eksizyonu ile tedavi sağlanır.

Bulgular

Hastaların 189 (%65,8)ı erkek , 98 (%34,2)i kadındı , yaş ortalaması 37,8 , hastanede kalış süresi 1,2 gündü. Hastaların 13(%4,4) ü pilonidal sinüse bağlı fistül (1. Grup), 19 (%6,6) u yüzeyel fistül (2. Grup), 137 (%51,2) si intersfinkterik fistül (3. Grup) ve 108(%37,6) i transsfinkterik fistüldü (4. Grup). 38(%1,32) hasta nüks olarak 2. Operasyonu yapıldı. Bu hastalar transsfinkterik grupta idi.

1.Gruptaki 13 hastaya Pilonidal sinüs eksizyonu ile beraber fistülektomi işlemi yapıldı. Eksplorasyonda anal kanalla bağlantısı saptanmadı. Bu grupta kısa ve uzun dönemde nüks görünmedi.

2. Gruptaki yüzeyel fistülü olan 19 hastaya basit fistülotomi yapıldı. Uzun dönemde nüks görülmedi.

3. Gruptaki intersfinkterik fistülü bulunan 137 hastanın 63(%21,9)üne fistülektomi, 74(%29,9) una fistülotomi yapıldı. 3(%1) hastada nüks saptandı. İkinci operasyon olarak fistülotomi tekrarlandı.

4. Gruptaki transsfinkterik fistülü olan 108 hastanın 54(%21,6) ine sıkı-kesici seton, 34(%13,9)ına gevşek seton yöntemi kullanıldı. Seton uygulanan hastalar Yüksek transsfinkterik fistüldü. Alçak transsfinkterik fistül olarak kabul edilen 20 (hastaya fistülotomi yapıldı. 81 hasta primer 27 hasta nüks olduğundan sekonder operasyon yapıldı. Gevşek seton uygulanan 34 hastanın 17si ikincil operasyonla trakta fistülotomi uygulandı.11 (%3,8) hastada nüks saptandı. Tekrar seton drenajı ve küretaj uygulandı.

İntersfikterik grupta 1 hastada transsfinkterik grupta 5 hastada geçici inkontinas gelişti. 6 ayda herhangi bir cerrahiye kalmadan şikayetleri geriledi. Kalıcı inkontinans takip sürecinde gözlenmedi.

Tartışma

Anal fistül tedavisinde hastalığın basit ve komplex olması önemlidir. Basit fistüllerin tedavisinde fistülotomi , fistülektomi ve küretaj yeterliyse de kompleks fistüllerin tedavisi karmaşıktır. Anal fistül tedavisinde seton uygulaması Hipokrat zamanından beri bilinmekte ve uygulanmaktadır.[7] Kompleks fistül tedavisinde en sık kullanılan yöntemdir. Sıkı veya gevşek olarak uygulanabilmekte olup özellikle uzun süreli drenaj gereken olgularda gevşek seton tercih edilir. Sıkı seton, sfinkterler üzerinde bası nekrozu oluşturarak akut sfinkter hasarına yol açmadan belli bir süre içerisinde sfinkterlerin iyileşmesine olanak sağlayarak fistül traktının yok edilmesini amaçlar. Ancak belli periyotlarla ağrılı sıkma seanslarına ihtiyaç duyulması, yaşam konforunu olumsuz etkilemesi ve kontinans üzerine olumsuz etkisi gibi dezavantajlara sahiptir.[8,9,10,11] Sıkı-kesici seton yönteminde kullanılan malzemeler önceleri çok fazla ağrı verirken şimdilerde daha az ağrı yapan materyaller kullanılmaktadır. Eskiden çelik tel gibi sert materyaller kullanılırken sonraları naylon tel, lastik sondalar ve sert lastik malzemeler kullanılmaya başlanmıştır. Gevşek setonlar, bu dezavantajları ortadan kaldırmada sıkı setona alternatif olarak kullanılabilirler. Gevşek seton yönteminde çeşitli

malzemeler kullanılmaktadır. Lastik band, yumuşak prostetik materyaller, eldiven parçası sıkmadan konulan kalın sütür materyalleri denenmiştir[12] . Gevşek seton yönteminde kullanılan materyaller yumuşak ve dirençsiz olduğu için küçük bir ters hareket veya takılma ile yırtılıp kopmaktadır. Böylece cerrahi başarısızlık oluşmaktadır.

Anal fistül cerrahisi anal bölge hastalıkları içerisinde başarının en az olduğu hastalıktır. Gelişen teknolojilere bağlı olarak yapılan yeni tetkiklerle (MR,Endoanal USG) fistül haritası ortaya çıkarılmasına rağmen hala tedavide başarısızlık devam etmektedir. Stile ile zorlayıcı hareketlerle yanlış trakt eksizyonu, iç ağızı tam olarak belirleyememe, ayrıca ana trakt eksize edilse bile yandaş küçük traktların daha sonra aktive olması, anal sepsisin vücut direnci düşüklüğü sonrası tekrar başka alanda alevlenmesi başarısızlık ve nüks nedenleridir..[14,15,16] Bizim çalışmamızda 3 intersfinkterik, 11 transsfinkterik olmak üzere toplam 14(%4,8) hastada nüks saptandı. Bizim nüks oranımız literatürlerle uyumludur. Yayınlarda %1,2-11 arasında nüks oranları bildirilmektedir[12]. Nüks olgularının genelde postoperatif ilk yılda olduğu daha sonraki yıllarda nadir nüks oranlarının olduğu bildirilmiştir[17].

Yüzeyel(submüköz) ve intersfinkterik fistüller dediğimiz basit fistüller dışındaki kompleks fistül cerrahisi sonrası inkontinans, en korkulan komplikasyondur. Fistülün sfinkterle olan anatomik ilişkisine bağlı olarak sfinkter fonksiyonunun tam veya kısmi bozulma durumudur. Özellikle transsfinkterik fistüllerde agresif cerrahi sonucu kalıcı inkontinanslar görülebilir. Bu hastalarda özellikle sfinktere yakın bölgelerde definitif cerrahi yerine drenaj operasyonları uygulanmalıdır. Her zaman denildiği gibi anal fistül cerrahisinde amaç mevcut olan anal sepsisle oluşabilecek anal inkontinans arasında denge kurmaktır. Bizim çalışmamızda 1 intersfinkterik 5 de transsfinkterik hastada geçici gaz inkontinansı görüldü. 6 ay sonra hastalara herhangi bir cerrahiye ihtiyaç duymadan şikayetleri geriledi. Özellikle sfinkter kompleksinin bütünlüğünün bozulduğu olgularda daha sık karşılaşılmaktadır. Yayınlarda inkontinans oranı çok değişik aralıklardadır. %3,4-20 arasında inkontinans oranları bildirilmektedir[12,18,19].

Özellikle seton konulan hastalarda postoperatif ağrı skorlanması yapılamamıştır. Çalışmamızın geriye yönelik bir çalışma olması dolayısıyla bu parametre değerlendirilememiştir. Ağrı parametrelerinin gerçekçi değerlendirimesi sıkı-kesici seton ile gevşek seton yöntemlerinin karşılaştırıldığı randomize prospektif çalışmalarla yapılacağı kanısındayız.

Anal fistül cerrahisi sonuçlarının nüks ve inkontinans oranlarının tam olarak belirlenememesinin nedenlerinin başında cerrahi başarısızlık, oluşan komplikasyonlar ve nüks nedeniyle hastanın tedavi merkezini sık değiştirmesi ve uzun dönem izlem sonuçlarının tam olarak saptanamamasıdır. Cerrahi başarı arttıkça bu bulgularında daha sağlıklı olacağı düşüncesindeyiz.

Kaynaklar

1- Malouf AJ, Buchanan GN, Carapeti EA et al. A prospective audit of fistulain-ano at St. Mark's hospital. Colorectal Dis 2002;4:13-9.

2-Cavanaugh M, Hyman N, Osler T. Fecal incontinence severity index after fistulotomy: a predictor of quality of life. Dis Colon Rectum 2002;45:349-53

3- Taviloğlu, K.(2016). Kolorektal Hastalıklar ve Proktoloji: Anal Fistül 313-322. İstanbul, Cinius Yayınları

4-. Çetinkaya, E., Sözen,İ., Hatipoğlu, N.D.(2016). Anal Fistül. Özmen, M.M.(Ed).Cerrahinin İlkeleri(Schwartz)(10. Baskı)(s.1229-31). Ankara. Güneş Kitabevi.

5- Terzi, C., Füzun, M.(2004). Anal Fistüller. Temel Cerrahi. Sayek, İ.(Ed)(3. Baskı)(s.1265-68).Ankara. Güneş Kitabevi

6- Perek, A.(2011). Perianal/Anoraktal Apse/Fistüller. Anorektal bölgenin selim hastalıkları. Menteş,B. Bulut, M.T. Alabaz, Ö. Leventoğlu, S.(Ed). (s.73-80)

7- Goldberg SM, Garcia-Aguilar J. The cutting seton. In: Phillips RKS, LunnissPJ, eds. Anal Fistula. London: Chapman & Hall Medical; 1996:95-102.

8- McCourtney JS, Finlay IG. Setons in the surgical management of fistula in ano. Br J Surg 1995;82:448-452.

9- Garcia-Aguilar J, Belmonte C, Wong DW, Goldberg SM, Madoff RD. Cutting seton versus two-stage seton fistu- lotomy in the surgical management of high anal fistula. Br J Surg 1998;85:243-245.

10. Pearl RK, Andrews JR, Orsay CP, Weisman RI, Prasad ML, Nelson RL, Cintron JR, Abcarian H. Role of the seton in the management of anorectal fistulas. Dis Colon Rectum 1993;36:573-577.

11. Williams JG, MacLeod CA, Rothenberger DA, Goldberg SM. Seton treatment of high anal fistulae. Br J Surg 1991;78:1159-1161.

12. Mentes BB, Oktemer S, Tezcaner T, Azili C, Leventoğlu S, Oğuz M. Elastic one-stage cutting seton for the treatment of high anal fistulas: preliminary results. Tech Coloproctol 2004;8:159-162.

13- Litza EM, van Wijk JJ, Gosselink MP, Doornebosch P, Zommerman DDE,Schouten WR. Seton drainage prior to transanal advancement flap repair:useful or not? Int J Colorectal Dis 2010;25:1499-1502.

15- Lunnis PJ, Sheffield JP, Talbot IC, Thomson JP, Phillips RK. Persistenceof idiopathic anal fistula may be related to epithelialisation. Br J Surg 1995;82:32-33.

16- Sygut A, Mik M, Trzcinski R, Dziki A. How the location of the internal opening of anal fistulas affect the treatment results of primary transsphincteric fistulas. Langenbecks Arch Surg 2010;395:1055-1060.

17. Rosa G, Sannini I. La sezione sfinteriale dilazionata nella terapia delle fistole anali. Acta Chir Ital 1982;38:417-23.

18- Isbister WH, Sanea NA. The cutting seton: an experience at King Faisal Specialist Hospital. Dis Colon Re- ctum 2001;44:722-727

19- Rosa G, Lolli P, Piccinelli D, Mazzola F, Bonomo S. Fistula in ano:anatomoclinical aspects, surgical therapy and results in 844 patients. Tech Coloproctol. 2006;10(3):215-21.

Presentation ID / Sunum No= 124

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Changes in Corneal Aberration After Collagen Cross Linking Therapy in Eyes with Keratoconus

Dr. Nesime Setge Tıskaoğlu[1] , Dr. Elif Ertan[2] , Prof.Dr. Cenap Güler[3]
[1]Ersin arslan eğitim araştırma
[2]Gaziosmanpaşa Eğitim ve araştırma
**Corresponding author: Nesime Setge Tıskaoğlu*

Abstract

Purpose:

Corneal collagen cross-linking (CXL) is a treatment strategy used in keratoconus eyes. Evaluation of aberrations parameters after CXL is useful in understanding the efficacy of this procedure. This study aims to investigate the one-year effect of CXL on ocular aberrations in patients with progressive keratoconus.

Methods:

Corneal aberrations in 29 eyes of 18 patients were measured using corneal topography (Sirius Scheimpflug–Placido Topographer (Costruzione Strumenti Ophthalmici, Florence, Italy) for a 6.5 mm pupil diameter. Total coma, spherical aberration, total high-order aberrations, residual spherical aberrations were recorded preoperatively and postoperatively at 1, 6 and 12 months.

Results:

In the one-year postoperative period, a statistically significant improvement in best corrected visual acuity (BCVA) and spherical aberration parameters was observed ($p<0.05$).

Conclusion:

CXL was effective in improving BCVA and spherical aberration parameters in eyes with progressive Keratoconus during a one year follow up.

Keywords; cornea, cross-linking, keratoconus, corneal aberration

Introduction

Keratoconus is a non-inflammatory corneal disease resulting in thinning and steepening of the cornea. Keratoconus can lead to progressive myopia, irregular astigmatism, and an increased incidence of corneal higher order aberrations (HOAs), all leading to an impairment in visual acuity.[1,2] Corneal collagen cross-linking (CXL) is a treatment strategy for keratoconus that was first introduced in 2003.[3] To understand the optical quality changes that occur after CXL, it would be useful to study the long-term changes in corneal aberration after CXL.[4,5] This study aims to investigate the effect of CXL on ocular aberrations in patients with progressive keratoconus.

Material Method

The data of eighteen patients who were diagnosed with keratoconus and treated with corneal collagen cross-linking (CXL) were analysed retrospectively. The study was conducted according to the principles of the declaration of Helsinki. The subjects participating in the study were informed about the study protocol and ethics committee approval was obtained.

Study population

Twenty-nine eyes of 18 keratoconus patients were included in the study. The diagnosis of keratoconus in all eyes was confirmed by biomicroscopic findings, keratometry measurements and Sirius Scheimpflug –Placido Topography (Costruzione Strumenti Ophthalmici, Florence, Italy).

CXL was performed in all patients with progression: A maximum keratometry (Kmax) increase of > 1 dioptre (D), > 1 D increase in manifest subjective refraction or > 5% decrease in the thinnest corneal thickness.

Exclusion criteria were as follows: corneal thickness of less than 400μm, history of ocular trauma or surgery, corneal scar or corneal opacities, glaucoma, severe dry eye, corneal infection, autoimmune or connective tissue disorders.

Corneal cross-linking procedure:

Local anaesthesia 0.5% propacaine HCL (Alcaine, Alcon Inc, Hünenberg, Switzerland) drops were applied. The central corneal epithelium was debrided to 9.0 mm in diameter, then 0.1% riboflavin solution was applied to the cornea every minute for half an hour. The cornea was then exposed to UVA light (370 nm) for 30 minutes with an optical system (CCL-365, Peschke Meditrade GmbH, Switzerland) at 3.0 mW / cm^2 and 5 cm from the cornea. Riboflavin was administered every 5 minutes during UVA exposure. Silicon hydrogel contact lens were applied at the end of the procedure (Airoptix, CIBA Vision, Atlanta, GA, USA). Postoperative treatment with topical antibiotics (0.5% moxifloxacin, Vigamox Alcon, Turkey) and topical steroids (0.1% dexamethasone, Alcon, Turkey) 4 times a day were given for 2 weeks. Non-preservative artificial tears were used 4 times a day for 4 weeks. Patients were examined on day 1and week 1. Patients' contacts were removed after epithelial healing. The patients were followed up at 2 weeks, 1 month, 6 months and 12 months.

Data collection

Patient age, gender, best corrected visual acuity (BCVA), slit lamp bio microscopy findings, intraocular pressure (Goldman tonometry) and fundoscopy findings were recorded. High order aberrations: Total coma, astigmatism, spherical aberration, total high order aberrations (HOA) and residual spherical aberrations (RSA) were measured using the Sirius Scheimpflug–Placido Topography (Costruzione Strumenti Ophthalmici, Florence, Italy) (pupil diameter of 6.5 mm) preoperatively and postoperatively at 1, 6 and 12 months.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the statistical package for the social science, SPSS version 18 (SPSS, Inc., Chicago, IL). The data are presented as mean ± standard deviation (SD). The normal distribution of the data was confirmed using the Kolmogorov–Smirnov test. A paired 2-tailed Student t test was used to compare the postoperative changes compared with baseline values. A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

Twenty-nine eyes of 18 patients with progressive keratoconus were analysed retrospectively. No complications occurred during or after the procedure. BCVA before and after surgery of patients with keratoconus is shown in Table 2. Compared to the baseline, BCVA showed a statistically significant increase at 6 and 12th months postoperatively ($p < 0.05$).

The aberration values are shown in Table 2. There was a statistically significant increase in HOA and residual aberration values in the first postoperative month ($p = 0.01$, $p = 0.01$)

HOA and coma values while not significant showed worsening compared to preoperative values.

Spherical aberration showed a statistically significant decrease at 12 months compared to the preoperative period (p =0.01). Pre and postoperative aberration values are shown in Table 3.

Table 1. Demographic characteristics of Keratoconus patients

M/F	n (%)
Male	12 (67)
Female	6 (33)
Age	
Median	20.9 ± 6.8
Range	15-32

Table 2. Visual acuity after corneal cross-linking treatment

BCVA Preoperative	1. month	6. month	12. month	p1	p2	p3
0,58±0,26	0,52±0,22	0.68±0.25	0.65±0.25	0,23	*0,04*	*0,02*

Table 3. Aberration values after corneal cross-linking treatment

BCVA	Preoperative	1. month	6. month	12. month	p1	p2	p3
Astigmatism	4.23±2.93	3.93±2.06	3.68±2.73	4.00±2.27	0.52	0.30	0.42
Coma (µm)	2.58±1.44	3.00±1.67	2.99±1.69	2.84±1.90	*0.01*	0.14	0.52
HOA (µm)	3.17±1.64	3.76±2.01	3.46±1.92	3.27±2.10	*0.01*	0.34	0.94
RSA	1.40±0.86	1.84±1.42	1.48 ±1.13	1.34±1.13	*0.06*	0.62	0.88
Spheric ab.	0.79±0.83	0.82±0.67	0.51±0.38	0.47±0.41	0.79	*0.06*	*0.01*

HOA: High order aberrations, RSA: residual spheric aberration, Spheric ab.: Spheric aberration

Discussion

Previous studies have shown improvement in BCVA, keratometry and topography findings in patients with keratoconus after CXL.[6,7,8-11] Increases in corneal and ocular high order aberrations have been shown to occur in keratoconus and corneal ectasia.[12,13] Ocular aberrations lead to poor retinal image quality[14], it can be said that in patients with keratoconus, optical aberrations are the primary cause of impairment in the quality of vision.[15] For this reason aberration measurements may be used to assess surgical success in CXL.

In our study there was a statistically significant increase in HOA and RSA in the 1st month. The worsening of aberration values at one month is consistent with previous studies and is thought to be related to the resulting epithelial defect.[16] Baumesiter et al. found no statistically significant change in HOA and Coma measurements in the 6th month after CXL.[17] Similarly in a study by Agarval et al. there was no statistically significant change in RSA and HOA values at the end of the first year. Whereas Kocamış et al. showed a statistical decrease in total corneal aberrations and HOA at 18th months postoperatively.[19] Vinciguerra et al. found that there was a significant decrease at the end of the first year in all aberration values after CXL [16] In our study after an initial increase in HOA, spherical aberrations and coma values in the first month there was a continual decrease up to the 12th month, although there was only a significant improvement in spherical aberration. Studies have found

BCVA to be correlated with a decrease in aberration however in our study there was a significant improvement in BCVA without an improvement in HOA and coma. [16,20]

In our study we did not have improvement in HOA and coma values which have been found to correlate with improved visual acuity. There was however a significant increase in visual acuity and a decrease in spherical aberration. Despite improvement in visual acuity and keratometry values decreases in aberration seem to differ widely between different studies. [15,16,17] Reasons for this could be surgical method, baseline characteristics of patients, instruments used to measure aberration and the length of follow up. In our study at one year follow-up there was a statistically significant improvement in spherical aberration and BCVA.Our study had limitations in that we had a low number of cases and a short follow-up period. We feel that longer term studies and standardised methods should be used to determine improvements in aberration and its effect on visual acuity.

References

1.Romero-Jiménez M, Santodomingo-Rubido J, Wolffsohn JS Keratoconus: a review.Cont Lens Anterior Eye. 2010 Aug; 33(4):157-66.

2. Wilson SE, Lin DT, Klyce SD. Corneal topography of keratoconus. Cornea. 1991;10:2–8.

3. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus.Am J Ophthalmol. 2003 May; 135(5):620-

4.Bühren J, Kühne C, Kohnen T. Defining subclinical keratoconus using corneal first-surface higher-order aberrations. Am J Ophthalmol. 2007;143:381–389.

5.Alió JL, Shabayek MH. Corneal higher order aberrations: a method to grade keratoconus. J Refract Surg. 2006;22:539–545.

6. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T. Long-term results of riboflavin ultraviolet a corneal collagen cross-linking for keratoconus in Italy: the Siena eye cross study. Am J Ophthalmol. 2010;149:585-93.

7. Greenstein SA, Shah VP, Fry KL, Hersh PS. Corneal thickness changes after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. J Cataract Refract Surg 2011;37:691–700.

8. Hersh PS, Greenstein SA, Fry KL. Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one year results. J Cataract Refract Surg 2011; 37:149–160.

9. Grewal DS, Brar GS, Jain R, Sood V, Singla M, Grewal SPS. Corneal collagen crosslinking using riboflavin and ultraviolet-Alight for keratoconus; one-year analysis using Scheimpflugimaging. J Cataract Refract Surg 2009; 35:425–432.

10.Greenstein SA, Shah VP, Fry KL, Hersh PS. Corneal thickness changes after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. J Cataract Refract Surg 2011; 37:691–700.

11 Greenstein SA, Fry KL, Hersh PS. Corneal topography indices after corneal collagen crosslinking for keratoconus and cornealectasia: one-year results. J Cataract Refract Surg 2011; 37:1282–1290.

12.Schlegel Z, Lteif Y, Bains HS, Gatinel D. Total, corneal, and internal ocular optical aberrations in patients with keratoconus. J Refract Surg 2009; 25:S951–S957.

13. Lim L, Wei RH, Chan WK, Tan DTH. Evaluation of higher order ocular aberrations in patients with keratoconus. J Refract Surg 2007; 23:825–828.

14. Miháltz K, Kovács I, Kránitz K, Erdei G, Németh J, Nagy ZZ. Mechanism of aberration balance and the effect on retinal image quality in keratoconus: optical and visual characteristics of keratoconus. J Cataract Refract Surg. 2011 May;37(5):914-22.

15. Greenstein SA, Fry KL, Hersh MJ, Hersh PS. Higher-order aberrations after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia. J Cataract Refract Surg. 2012 Feb;38(2):292-302.

16. Vinciguerra P, Albe E, Trazza S, Rosetta P, Vinciguerra R, Seiler T, Epstein D. Refractive, topographic, tomographic,and aberrometric analysis of keratoconic eyes undergoing corneal cross-linking. Ophthalmology 2009; 116:369–378.

17. Baumeister M, Klaproth OK, Gehmlich J, Bühren J, Kohnen T. Changes in corneal first-surface wavefront aberration after corneal collagen cross-linking in keratoconus. Klin Monbl Augenheilkd. 2009;226:752-6.

18. Agrawal VB. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet - a light for keratoconus: results in Indian eyes. Indian J Ophthalmol. 2009;57:111-4.

19. Kocamış Sİ, Çakmak HB, Ugurlu N, Çağıl N. Keratokonusta Çapraz Bağlama Tedavisinin Konus Kırıcılığı ve Yüksek Sıralı korneal Aberasyonlar Üzerine Etkisi. Turk J Ophthalmol 2014; 44: 184-189.

20.Ghanem RC, Santhiago MR, Berti T, Netto MV, Ghanem VC. Topographic, corneal wavefront, and refractive outcomes 2 years after collagen crosslinking for progressive keratoconus.Cornea. 2014 Jan;33(1):43-8.

Presentation ID / Sunum No= 137

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Covid-19'da Yüksek Akış Nazal Oksijen ve Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Uygulaması,İki Olgunun Karşılaştırılması

İlkay Baran Akkuş[1]
[1] *SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Ankara*

GİRİŞ

Solunum yetmezliği ile seyreden Korona virus hastalığı-19 (Covid-19) hastalarında non-invaziv solunum desteği (NIV), yüksek akımlı nazal oksijen (HFNO) sıklıkla uygulanmaktadır. İnvaziv mekanik ventilasyona hangi aşamada geçileceği mortalite ve mobidite açısından önemlidir.

OLGU

Olgu1: Öksürük nefes darlığı şikayeti ile başvuran 67 yaşında erkek hastanın hipertansiyon(HT) ve diabetes mellitus(DM) öyküsü öğrenildi. Solunum yetmezliği bulguları olan hastanın bilgiayarlı toraks tomografisi (BT) viral pnömoni ile uyumlu idi (Şekil 1). Hasta covid yoğun bakıma (YB) yatırıldı; Azitromisin(1 x 500 ardından; 1x250mg), hidroksiklorokin(2x200mg), favipravir(2x600mg) ve aralıklı HFNO ve NIV tedavisine başlandı, aralıklı prone pozisyona alındı. İki polimeraz zincir reaksiyonu(PCR) sonucu negatif geldi. Tedavisinin 4.gününde hipoksemi derinleşen hastaya devamlı NIV uygulanmasına rağmen iyileşme sağlanmadı ve hasta entübe edilerek invazif mekanik ventilasyon yapıldı (Tablo1). Akut böbrek yetmezliği gelişen genel durumu gittikçe kötüleşen hasta 7.gün kaybedildi.

Olgu 2: Nefes darlığı, yüksek ateş nedeniyle başvuran 63 yaşında erkek hastanın, öksürük ateş şikayeti nedeni ile 13 gün süreyle üst solunum yolu enfeksiyonu tedavisi aldığı, iki negatif PCR testi sonucunun olduğu ve yandaş hastalığı olmadığı öğrenildi. Toraks BT incelemede buzlu cam görünümü saptandı (Şekil 2). Rezervuarlı maske ile 10lt/dk oksijen desteğine rağmen desatürasyon saptanan hasta covid YB'a yatırıldı; HFNO desteği, hidroksiklorokin (2x200mg), favipravir(2x600mg), tazobaktam-piperasilin(3x4,5gr), pron pozisyon uygulandı. Üçüncü PCR sonucu negatif, covid hızlı antikor testi pozitif bulunan hastanın 2.gün hipokseminin ağırlaşması nedeniyle NIV ve tedaviye metilprednizolon(0,5mg/kg) eklendi (Tablo 1).Tedavinin 3.gününde aralıklı HFNO ve NIV desteğine devam edildi, tedavisinin 14.gününde nazal kanül ile oksijen desteği almak koşulu ile göğüs hastalıkları kliniğine nakledildi.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Covid-19 tanılı solunum yetmezliği olan hastalarda HFNO ve/veya NIV invazif mekanik ventilasyon gereksinimini azaltabilir, ancak uygun hasta seçimi gereklidir(1). Covid-19 için risk faktörü olan HT, DM gibi yandaş hastalığı olan ve toraks BT de yaygın buzlu cam görünümü olan hastalarda erken invazif mekanik ventilasyon gereksinimi olabileceği gözönünde bulundurulmalıdır.

REFERANSLAR

1- Lyons C, Callaghan M. The use of high-flow nasal oxygen in COVID-19. Anaesthesia. 2020;75(7):843-847.doi:10.1111/anae.15073

OLGU 1	**Ek hastalık**	**Spo2/ Fio2**	**PCR**	**BT**	**NIV**	**HFNO**	**İnvaziv mekanik ventilasyon**	**ÜRE**	**KRETN**	**CK**	**CK-MB**	**PCT**	**CRP**	**FERRİTİN**	**ANTİKOR TESTİ**
0.gün	Hipertansiyon Diabetmellitus			Simetrik yaygın buzlu cam görünümü	%80 02 PEEP8 PS 12	%90 O2 50lt/dk									
YB yatışın 1.günü		**70**	negatif		%80O2 PEEP8 PS 12	%90 O2 50lt/dk		29	0,71	128	16	1,03	348	627	
2.gün		**90**			%80O2 PEEP12 PS 12	%90 O2 50lt/dk		31	0,68	259	36	0,96	364	723	
4.gün		**56,4**	negatif		%80O2 PEEP10 PS 16		%100 O2 PEEP10	126	3,9	1039	78	3,19	247	1663	
OLGU 2															
0.gün	yok		negatif	Buzlu cam görünümü		%80 O2 40lt/dk									
YB yatışın 1.günü		**85**				%100 O2 40lt/dk		42	0,49	178	187	0,21	192	817	
2.gün		**55**	negatif		%70 02	%40 O2		42	0,47			0,19	143		

					PEEP12 PS 12	35lt/dk								
4.gün		**137**			%70 02 PEEP8 PS 12	%40 O2 35lt/dk		53	0,44	77	44	0,11	21	858	**pozitif**

YB: yoğun bakım; ps;pressure support

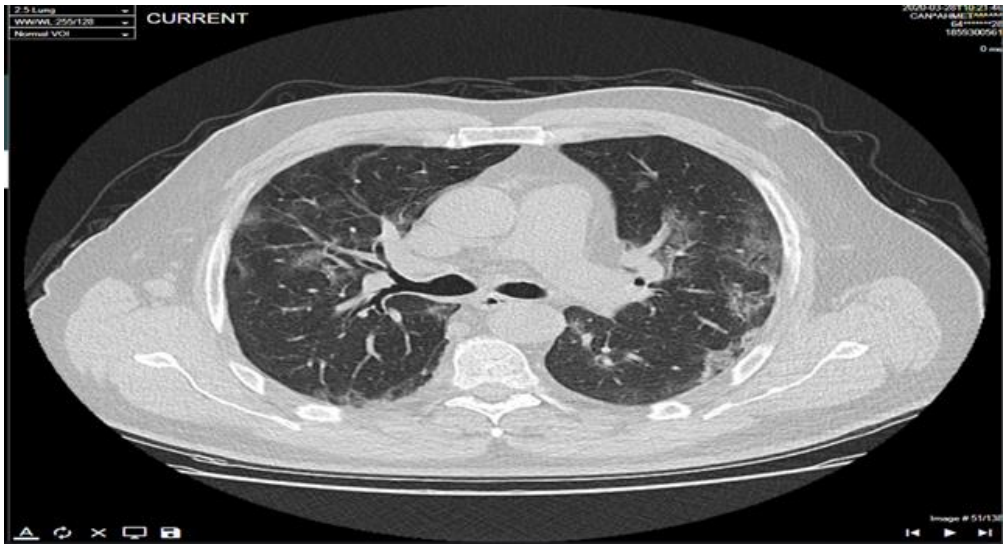
Olgu 1 yatışın 2. gününde HFNO NIV desteğinden yarar gördü,4.günde hipoksemi derinleşti entübasyon uygulanarak, invaziv mekanik ventilasyona geçildi,sonrasında tedaviye yanıtı iyi olmayan hasta yatışının 7.gününde kaybedildi.

Olgu 2 yatışın 2.gününde oksijenasyon parametreleri bozulmasına rağmen takipne,taşikardisi yoktu, NIV eklendi, iyi tolere ediyordu, aynı tedaviye devam edildi, hasta yarar gördü,14.gün nazal oksijen ile göğüs hastalıklarına nakledildi.

Şekil 1: Olgu

Toraks BT görüntüsü

Şekil 2: Olgu 2 Toraks BT görüntüsü



Presentation ID / Sunum No= 158

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Aspirasyon Sondası Uygulamasında Değişik Bir Durum

A Different Situation in Aspiration Tube Application

Dr. Necmiye Şengel[1]

[1-]*Gazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye*

ÖZET:

Nazogastrik ve orogastrik tüpler, beslenme ve gasrik dekompresyon amacıyla cerrahide ya da yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla kullanılmaktadır. Daha önce de anestezi uygulanmış hastalarda nazogastrik ve oragastrik tüplere bağlı komplikasyonlar tanımlanmıştır. Nazogastrik ya da orogastrik tüplerin endotrakeal tüpün etrafında düğüm yapması çok sık karşılaşılan bir komplikasyon değildir. Bu olgu sunumuyla, oragastrik tüp yerleşim girişimi yapılırken dikkatli olunması gerekliliğini vurgulamak istedik.

Anahtar sözcükler: Oragastrik tüp, aspirasyon sondası, genel anestezi, entübasyon tüpü, düğümlenme

ABSTRACT:

Nasogastric and orogastric tubes are frequently used in surgery or intensive care units for nutritional and gastric decompression. Complications related to nasogastric and oragastric tubes have been described in patients who have previously been anesthetized. It is not a common complication that nasogastric or orogastric tubes knot around the endotracheal tube. With this case report, we wanted to emphasize the need to be careful when performing an oragastric tube placement attempt.

Key Words: Oragastric tube, aspiration probe, general anesthesia, entubation tube, knotting

GİRİŞ:

Hastalara gastrik tüplerin, oral veya nazal yolla yerleştirilmesi, yoğun bakım ünitelerinde ve cerrahi sırasında uygulanan yaygın bir girişimdir. Girişimin çeşitli komplikasyonları bulunmaktadır. Bu komplikasyonlardan bazıları tüpün malpozisyonu, burun kanaması, tüpün tıkanmasıdır (Baskın, 2006: 21).

Feeding tüplerini, nazogastrik tüplerin yerleştirilirken veya geri çekilirken düğüm olması az sıklıkla görülmektedir. Ancak ciddi sonuçları olabilir. Bunlar ciddi larengeal yaralanmalar, respiratuar distres (Agarwal, 2002: 94) ve trekeaözefegeal yaralanmalardır (Malik, 1999: 91).

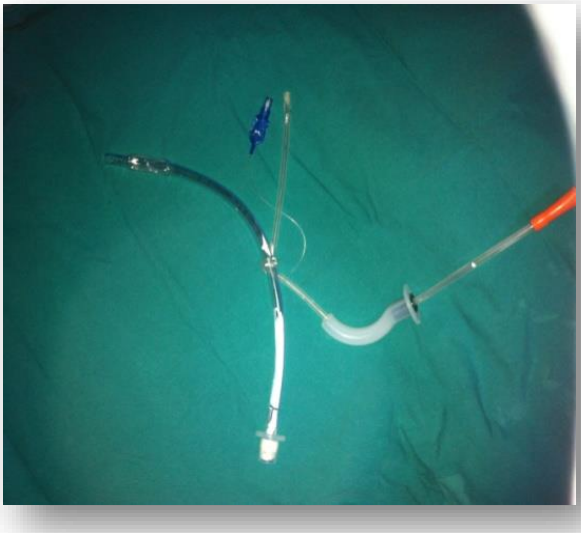
Bu girişimlerin endikasyonları ve yöntemleri çeşitli yayınlarda belirtilmiştir (Sarakin v.d, 2006: 30).

Bu olgu sunumunda mide dekompresyonu amacıyla yerleştirilen aspirasyon sondasının ekstübasyon sırasında entübasyon tüpü etrafında düğüm yaptığı farkedilen hastanın yönetimine ve oluşabilecek sorunlara değinmek istedik.

OLGU SUNUMU:

Yirmi yedi yaşında, 50 kg, bilinen ek hastalığı olmayan hasta 3. çocuğunu normal spontan vaginal yoldan doğurduktan sonra, ovarian tüplerinin bağlanması için kadın doğum kliniğine başvurdu. Hastanın preoperatif kan değerleri normal sınırlardaydı.

Sekiz saat açlık sonrasında premedikasyon uygulanmadan ameliyathaneye alınan hastaya, EKG, non invaziv tansiyon ölçümü, pulse oksimetri monitorizasyonu uygulandı. Sol el üstünden 20 gauge iv kanülle damar yolu açıldı. Preoksijenasyondan sonra hastaya 1 mg midozolam (Dormicum®,DEVA) ve 50µg fentanil (Talinat®,VEM) uygulandı. Sonrasında operasyon süresi de göz önüne alınarak laringeal mask airway (LMA) uygulanması planlanan hastaya propofol 2 mg/kg (Propofol®, Fresenius) yapıldı. Üç numaralı LMA-klasik (30-50 kg) yerleştirilmesi denendi. Pozitif basınçlı ventilasyonla göğsü kalkmayan hastaya LMA' nın yerleşmediği düşünülerek bir daha LMA yerleşimi denendi. Bu girişimde başarısız olunması üzerine hastaya 50mg roküronyum (Myocron®, VEM) uygulandı. Yeterli kas gevşemesi sağlanan hasta 7 nolu entübasyon tüpü ile entübe edildi. Anestezi idamesi %50 N_2O ve %50 O_2' de sevofluran ile sağlandı. Hasta entübe edildikten sonra midesinin hava ile dolduğu gözlenmesi üzerine yeşil aspirasyon sondası (14 ch) ile midesinin boşaltılması amaçlandı. Aspirasyon sondasının ilerletilmesinde herhangi bir problem yaşanmadı. Aspirasyon aleti ile midesi boşaltılmaya çalışıldı. Geleni olmadığı düşünülerek aspirasyon sondası yerinde bırakıldı. Yaklaşık 30 dakika süren operasyon sonunda spontan solunumu gelen hastanın, anestezi idameleri sonlandırılarak %100 O_2 ile spontan solunumu elde balonla desteklendi. Tidal volümünün yeterli olunca ekstübasyona geçildi. Mevcut aspirasyon sondası aspire edilerek çekilmeye çalışıldığında gelmediği, beraberinde entübasyon tüpünü de sürüklediği fark edildi. Sonrasında hastanın başka sonda ile ağız boşluğu iyice aspire edildikten sonra entübasyon tüpü çekilerek hasta sorunsuz ekstübe edilerek ayılma ünitesine alındı. Aspirasyon sondasının entübasyon tüpünün çevresine dolandığı, düğüm yaptığı görüldü.



TARTIŞMA:

Oragastrik tüpün yerleştirilmesi sırasında gelişen komplikasyonlar ciddi olabilir. Gastrik tüpün trakeabronşial yola yerleşimi fark edilmezse ciddi pulmoner komplikasyonlara neden olabilir. Direkt hava yoluna mekanik travma yaparak ventilasyonu tehlikeye atabilir (Pausman vd.,1997:97).

Bunun dışında nadir de olsa entübasyon tüpü etrafında dolanıp hava yolunu daraltarak ventilasyonu etkileyebildiği de literatürde çeşitli olgu sunumlarında bahsedilmiştir. Melki I. ve arkadaşlarının olgu sunumunda 3 aylık bebek yoğun bakım ünitesinde nazotrakeal yoldan entübe edildikten sonra nazogastrik tüp yerleşimi sonrasında hiperkapni geliştiği belirtilmiştir. Fleksibil nazofibroskopi yapılan hastada nazofarekste nazogastrik tüpün, entübasyon tüpünün etrafına dolandığı görülmüş, hasta hemen ekstübe edilerek yeniden entübe edilmiştir (Melki vd.,2010:19).

Pausman R.M. ve arkadaşlarının olgu sunumunda ise inraoperatif oragastrik tüp yerleştirdikleri hastada ventilatörde yüksek basınç alarmı duyulmuş ve tepe hava yolu basıncı 50 cm H_2O olarak değerlendirilmiştir. Hastanın oksijen saturasyonunun % 88 olduğu görülmüştür. Hasta ekstübe edildiğinde oragastrik tüpün

endotrakeal tüpün distal ucuna dolanarak düğüm yapmış olduğu trakeal tüpü tıkadığı görülmüştür (Pausman vd.,1997:97).

Bizim olgumuzda hastanın entübasyonundan sonra ve intraoperatif takibinde ventilasyon açısından problem yaşanmamış, hava yolu basınçları normal sınırlarda seyretmiş, hastanın oksijen saturasyon takipleri stabil seyretmiştir. Operasyon bittiği zaman hasta ekstübasyona hazırlanırken oragastrik tüp aspire edilerek çekilmeye çalışıldığında beraberinde endotrakeal tüpü de sürüklediği fark edilmiştir. Hastanın spontan solunumunun iyi olup, tidal volümü yeterli olarak değerlendirilerek hasta ekstübe edildiğinde, oragastrik tüpün endotrakeal tüp etrafında dolanarak düğüm yapmış olduğu fark edilmiştir.

SONUÇ

Trakeal tüpün etrafına gastrik tüplerin dolanması, düğüm yapması daha önce de çeşitli olgu sunumlarında rapor edilmiştir. Bu olayın sonuçları bazen ciddi olabilmektedir. Bu her zaman akılda tutulmalı, gastrik ve aspirasyon sondaları uygularken dikkatli olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1- Baskın, W N.(2006), Acute complications associated with bedside placement of feding tubes. *Nutr. Clin. Pract.*, 21, 40-55.

2- Agarwal, A.(2002) Nazogastric tube knotting over the epiglottis: a cause of respiratory distress. *Anesth. Analg.*, 94,1659-1660.

3- Malik, N. W. (1999) A unique complication of primary tracheoosophageal punture: knotting of the nasogastric tube. *Otolaryngeal Head Neck Surg*., 120, 528-9.

4- Sarakin, R, Gottlieb, J.E. (2006) Enhancing patient safety during feeding-tube insertion: a review of more than 2000 insertions. *J. Parenter. Enteral Nutr.*, 30, 440-5.

5- Pausman, R.M, Koch, S.M. (1997) Endotracheal tube obstruction after oragastric tube placement. *Anestheology*, 87, 1247-8.

6- Melki, I, Matar, N, Maalouf, S, Rassi, S.(2010) Knotting of nasogastric tube around a nasotracheal tube: An unusual cause of hypercapnia in a 3-month-old infant. *Am J Crit Care*,19(2),198-7.doi: 10.4037/ajcc2009179.

Presentation ID / Sunum No= 164

Oral Presentation / Sözlü Sunum

İnce Barsak Gastrointestinal Stromal Tümörlerinde Klinikopatolojik ve İmmünhistokimyasal Değerlendirme

Clinicopathological And Immunhistochemical Evaluation of Small Bowel Gastrointestinal Stromal Tumors

Dr. Merih Altıok[1]
[1]*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Onkoloji*

Özet

Gastrointestinal sisteminin (GIS) mezenkimal kökenli en sık tümörü Gastrointestinal stromal tümörlerdir (GIST). Tüm GIS tümörlerinin %0,1-3 oluşturur. GIST'lerin yaklaşık %30'u maligndir. GIST patogenezinden sorumlu tirozinkinaz büyüme faktörü reseptörü olan c-kit proto-onkojen proteini, 1998 yılında Hirota ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. GIST'ler tüm GIS'den köken alabilmekle birlikte ince barsaklar %20-30 ile mideden sonra en sık tutulan ikinci organdır. Spesifik olmayan semptomlar ve geniş radyolojik görünüm bulguları nedeni ile tanı gecikebilmektedir. Semptomlar tümörün büyüklüğüne ve lokasyonuna göre değişmektedir. Kanama en sık semptom olmakla birlikte kilo kaybı, karın ağrısı ve lüminal obstrüksyon diğer bulgulardır. Adana ilinde tek merkezde primer ince barsak GIST tanısı alan 7 vakanın klinik, histopatolojik ve tedavi sonuçları değerlendirilmiştir. Method: Mart 2013 ile Şubat 2020 tarihleri arasında hastaların tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Veriler klinik ve histopatolojik bilgiler, vaka kayıtları, operasyon notları ve patoloji raporlarına göre toplandı. Klinik değişkenler, hasta demografik özellikleri, başvuru sırasındaki semptomlar, tümör boyutu, tümör lokasyonu ve tümör büyüme paterni (ekzofitik, lümen içi, veya kombine) olarak belirlendi. Histolojik, patolojik, immunhistokimyasal sonuçlar ve risk sınıflamasında vakaların ayrımı yapılıp metastaz-sağkalımları değerlendirildi. Bulgular: Ortalama yaş 57.4 (27-76) olarak belirlendi. 3 hasta GIS kanaması, 2 hasta bulantı kusma, 1 hasta ele gelen kitle ve 1 hasta şiddetli karın ağrısı ile hastaneye başvurdu. Ortalama tümör boyutu 50,7 millimetre (30-70) idi. Tümör yerleşim yeri 3 hastada proksimal jejunumda ve 4 hastada ileumda idi. 2 hastada ektopik, 2 hastada lüminal ve 3 hastada miks büyüme paterni izlendi. Epiteloid tip hücre 2 , miks tip 1 ve iğsi hücre 4 hastada görüldü. Patolojik incelemede mitotik indeks ortalama 23,6 (3-74) olarak belirlendi. Sonuç:GIST sınıflama sistemlerinde çok düşük risk ve düşük riskli vakaların sonuçları ile ilgili doğru değerlendirme yapılabilmektedir. Yüksek ve orta riskli hastaların survey, metastaz ve sonuçları ile ilgili normogramlara yeni değişkenlerin eklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelime: Gastrointestinal stromal tümör, ince barsak, immunhistokimya

Abstract

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are the most common mesenchymal tumors of the gastrointestinal system (GIS). It constitutes 0.1-3% of all GIS tumors. Approximately 30% of GISTs are malignant. The c-kit proto-oncogene protein, the tyrosine kinase growth factor receptor responsible for the pathogenesis of GIST, was identified in 1998 by Hirota et al. Although GISTs can originate from all GIS, the small intestine is the second most frequently affected organ after the stomach with 20-30%. Diagnosis may be delayed due to nonspecific symptoms and wide radiological findings. Symptoms vary depending on the size and location of the tumor. Although bleeding is the most common symptom, weight loss, abdominal pain and luminal obstruction are other findings. The clinical, histopathological and treatment results of 7 cases diagnosed with primary small intestine GIST in a single center in Adana province were evaluated. Method: Medical records of patients were retrospectively reviewed between March 2013 and February 2020. Patients who underwent

surgical resection were included in the study. Data collection, clinical and histopathological information was collected according to case records, operation notes, and pathology reports. Clinical variables, patient demographics, symptoms at admission, tumor size, tumor location and tumor growth pattern (exophytic, intraluminal, or combined). Cases were differentiated in terms of histological, pathological, immunohistochemical results and risk classification, and metastasis - survival was evaluated. Results: The average age was 57.4 (27-76). 3 patients were admitted to the hospital with GIS bleeding, 2 nausea-vomiting, 1patient with palpable mass, and 1 patient with severe abdominal pain. The mean tumor size was 50.7 millimeters (30-70). The tumor site was in the proximal jejunum in 3 patients and in the ileum in 4 patients. Ectopic growth patterns were observed in 2 patients, luminal in 2 patients and mixed growth patterns in 3 patients. Epithelioid type cell 2, mixed type 1 and spindle cell were seen in 4 patients. In pathological examination, the mean mitotic index was 23.6 (3-74). Conclusion: In GIST classification systems, an accurate evaluation can be made about the results of very low risk and low risk cases. New variables should be added to normograms related to surveillance, metastasis and results of high and intermediate risk patients.

Keywords: Gastrointestinal stromal tumor, small intestine, immunohistochemistry

Giriş

Gastrointestinal sisteminin (GIS) mezenkimal kökenli en sık tümörü Gastrointestinal stromal tümörlerdir (GIST). Tüm GIS tümörlerinin %0,1-3 oluşturur.(1) GIST insidansı milyonda 10 ile 20 arasındadır.(2,3) Kadın erkek sıklığı eşittir.(4) GIST'lerin yaklaşık %30'u malignder.(5) İlk olarak 1980'lerde düz kas kökenli tümörler olarak tanımlanmıştır. Ancak, immünohistokimyasal tekniklerdeki gelişmeler ve mutasyonlarının tanınması ile GIST'lerin etiyopatogenezi hakkında doğru bilgilere ulaşılmıştır.(6,7) GIST'ler GIS düz kas hücrelerinin pacemakerı olan Cajal'in interstisyel hücrelerinden kaynaklanmaktadır. GIST patogenezinden sorumlu tirozinkinaz büyüme faktörü reseptörü olan c-kit proto-onkojen proteini, 1998 yılında Hirota ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır.(8) C-Kit günümüzde GIST için kullanılan en spesifik ve önemli immünohistokimyasal belirteçtir.(9) C-kit mutasyonu hastaların %80-95 görülür. C-kit ile birlikte, trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptör alfa (PDGFRA) mutasyonu hastaların %10 sapatanmaktadır. İmmünhistokimyasal incelemede bu hücre yüzey reseptörleri dışında aktin (% 20–30), S100 (% 2-4) ve desmin (% 2-4) tespit edilir.(10,11,12,13) C-kit ve PDGFRA mutasyonu olmayan GIST'ler vahşi tip olarak isimlendirilir ve agresif seyirlidir. Bu vakalarda sıklıkla NF1, BRAF, HRAS başta olmak üzere birçok heterojen mutasyonlar izlenir. (6,7,14) GIST'lerin üç ana histolojik modeli vardır: iğsi hücre tipi (% 70), epiteloid hücre tipi (% 20) ve karışık tip (% 10). (14) GIST hastaların % 69'u semptomatik hale gelmesi ile tanı alır. Vakaların% 21'i ameliyat sırasında insidental, kalan % 10 ise otopsi serilerinde tanı alır. GIST'ler tüm GIS'den köken alabilmekle birlikte ince barsaklar %20-30 ile mideden sonra en sık tutulan ikinci organdır.(14) İnce bağırsak orjinli GIST, ince bağırsağın en yaygın tümörlerinden biridir.(15,16) İnce bağırsak GIST tanısı, spesifik olmayan semptomları ve geniş radyolojik görünüm bulguları nedeni ile gecikebilmektedir.(17,18) Semptomlar tümörün büyüklüğüne ve lokasyonuna göre değişmektedir. Kanama en sık semptom olmakla birlikte kilo kaybı, karın ağrısı ve lüminal obstrüksyon diğer bulgulardır. (7,19) Lokalize hastalıkta küratif tedavi cerrahidir.(12,13) GIST'ler de lenfatik metastaz çok nadirdir.(4) Metastazdan en sık etkilenen organ karaciğerdir.(20) Tümör boyutu ve mitotik indeks metastazın en önemli belirtecidir. Lokal ileri veya metastatik hastalık varlığında neoadjuvan tedavide tirozinkinaz reseptör inhibitörü olan İmatinib tercih edilir. Diğer monoklonal tirozinkinaz reseptör inhibitörlerinden sunitinib ve regorafenib ikinci üçüncü basamak tedavide verilen ajanlardır. Adana ilinde tek merkezde primer ince barsak GIST tanısı alan 7 vakanın klinik, histopatolojik ve tedavi sonuçları değerlendirilmiştir.

Materyal Method

Mart 2013 ile Şubat 2020 tarihleri arasında ince bağırsağın birincil GIST tanısını alan hastaların tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Veriler vaka kayıtları, operasyon notları ve patoloji raporlarına göre toplandı. Klinik değişkenler, hasta demografik özellikleri, başvuru sırasındaki semptomlar, tümör boyutu, tümör lokasyonu ve tümör büyüme paterni (ekzofitik, lümen içi, veya kombine) olarak belirlendi. Kullanılan cerrahi prosedürler ve bulguları incelendi. Kaydedilen histolojik özellikler arasında tümör nekrozu, tümör yüzey ülserasyonu, metastaz varlığı ve tümör hücre tipi (iğsi hücre tipi, epiteloid hücre tipi ve karışık iğ-epiteloid tipi) yer aldı. Mitotik indeks, ışık mikroskobu ile 50 büyük büyütme alanındaki mitoz sayısı olarak tanımlandı. İmmünohistokimya

incelme anti-Ki-67 monoklonal antikoru, anti-CD34 poliklonal antikoru, anti-DOG1 monoklonal antikoru, anti- vimetin antikoru, anti-S100 monoklonal antikoru, anti-desmin antikoru ve anti-SMA monoklonal antikoru kullanılarak yapıldı. Tümör boyutu, yeri ve mitotik indekse dayalı olarak, tümör risk kategorileri, Askeri patoloji enstitüsü (AFIP)- Miettinen tarafından önerilen sınıflandırma sistemine göre yapıldı. Tablo 1 Tümör risk kategorileri çok düşük riskli, düşük riskli, orta riskli ve yüksek riskli gruplar olarak ayrıldı.

Tablo 1: GIST risk sınıflama sistemi

AFIP-Miettinen sınıflama sistemi	
Grup	Özellikler
Çok düşük riskli	≤2 cm ve ≤5 mitoz
Düşük riskli	Gastrik : >2/ ≤10 cm ve ≤5 mitoz, ≤2 cm ve >5 mitoz İntestinal: >2/ ≤5 cm ve ≤5 mitoz
Orta riskli	Gastrik: >10 cm ve ≤5 Mitoz, >2/ ≤5 cm ve >5 mitoz İntestinal: >5/ ≤10 cm ve ≤5 mitoz
Yüksek riskli	Gastrik: >5 cm ve >5 mitoz İntestinal: >10 cm veya >5 mitoz

Bulgular

Hastaların tamamı erkek idi. Ortalama yaş 57.4 (27-76) olarak belirlendi. 3 hasta GIS kanaması, 2 hasta bulantı kusma, 1 hasta ele gelen kitle ve 1 hasta şiddetli karın ağrısı ile hastaneye başvurdu. Demografik özellikler ve semptomlar Tablo 2 de özetlenmiştir. Tüm hastalara segmenter ince barsak rezeksiyonu yapıldı. Ortalama tümör boyutu 50,7 millimetre (30-70) idi. Tümör yerleşim yeri 3 hastada proksimal jejunumda, 4 hastada ileumda idi. 2 hastada ektopik, 2 hastada lüminal ve 3 hastada miks büyüme paterni izlendi. Epiteloid tip hücre 2 , miks tip 1 ve iğsi hücre 4 hastada görüldü. . Patolojik incelemede mitotik indeks ortalama 23,6 (3-74) olarak belirlendi. Metastaz hiçbir hastada görülmedi. Patolojik incelemede 4 hastada ülsere tümör izlendi. Makroskopik ve histopatolojik özellikler Tablo 3 de belirtilmiştir. Tüm hastalar açık cerrahi ile opere edildi. 5 hasta acil, 2 hasta elektif ameliyat edilmiştir. Tümörlerin tamamına R 0 rezeksiyon uygulanmıştır. 1 hastada anemiye bağlı yapılan transfüzyon sırasında hemolitik transfüzyon reaksiyonu belirlenmiştir.1 hastada yara yeri enfeksiyonu ve 1 hastada atelektazi gelişmiştir. Hiçbir hastada cerrahi mortalite olmamıştır. Ortalama hastanede kalış süresi 7.1gün (5-9) idi. Operatif ve postoperatif bulgular Tablo 4 de gösterilmiştir AFIP- Miettinen sınıflama sistemine göre 3 hasta düşük riskli 4 hasta yüksek riskli olarak gruplanmıştır. İmmünhistokimyasal incelemede CD117, CD34, DOG, SMA, S100, desmin ve vimetin düzeyleri değerlendilmiş olup veriler tablo 5 de belirtilmiştir. Hastaların ortalama takibi 37,2 (90-7) ay idi. 4 hastaya yüksek riskli grupta olması nedeni ile imatinib tedavisi başlanmıştır.3 hasta düşük risk grubunda değerlendirilip medikal tedavi verilmemiştir. Hastaların takibinde tümör rekürrensi ve metastaz izlenmemiştir. 2 hasta GIST dışı nedenden dolayı öldüğü belirlenmiştir.

Tablo 2

Özellikler	Sonuç
Cinsiyet	
E/K	7/0
Yaş	
Ortalama	57,4
Aralık	27-76
Semptom	
Kanama	3
Bulantı kusma	2
Ağrı	1
Ele gelen kitle	1

Tablo 3

Makroskopik- histolojik özellikler	Sonuç
Tümör lokasyonu	
Jejunum	3
İleum	4
Tümör Boyutu	
Ortalama	50.7mm
Aralık	30-70mm
Büyüme paterni	
Ektopik	2
Lüminal	2
Miks	3
Hücre tipi	
İğsi	4
Epiteloid	2
Miks	1
Mitotik indeks	
Ortalama	23,6
Aralık	3-74
Metastaz	
Var	0
Yok	7

Tablo 4 : Cerrahi değerlendirme

Cerrahi özellikler- Komplikasyon	Sonuç
Acil ameliyat / Elektif ameliyat	2/5
Laparoskopik / Açık cerrahi	0/7
Cerrahi Mortalite Var/Yok	0/7
Patolojik Cerrahi Sınır	
R0	7
R1	0
R2	0
	3
Hastanede kalış süresi/gün	
Ortalama	7,1
Aralık	5-9
Postoperatif Komlikasyon	
Transfüzyon reaksiyonu	1
Yara yeri enfeksiyonu	1
Atelektazi	1

Tablo 5:

İmmünhistokimyasal özellikler	
Parametre	Sonuç
CD117 (c-kit)	6(%85)
CD34	5(%71)
Ki-67	6(%85)
DOG	2(%28)
SMA	2(%28)
S100	3(%42)
DESMİN	2(%28)

Tartışma

GIST ortalama 60'lı yaşlarda görülmekle birlikte 18-90 yaş aralığında bildirilen vakalar vardır. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 57,4 (27-76) olduğu belirlendi. Yaş dağılımı ve ortalama yaş değerleri geniş vaka bildirileri ile uyumlu görüldü.

GIS tüm segmentlerini tutmaktadır. En sık etkilenen organ mide olup ince barsak ikinci en sık görülen odaktır. Çok nadir lenfatik metastaz yapmaktadır. Sunulan vakalarımızın patolojik incelemesinde spesmene dahil olan lenf nodlarında metastaz izlenmemiştir.

GIST tanısı %70 hastada başvuru semptomları nedeniyle, %20 hastada cerrahi sırasında insidental olarak ve %10 vakada otopsi serilerinde konulmaktadır. sunulan tüm hastaların tanısı şikayetleri sonrasında yapılan tetkik ve cerrahi tedavi sonrası konulmuştur. (21)

Klinik olarak en sık kanama ile semptomatik hale gelen GIST hastalarında bu bulguyu karın ağrısı, ele gelen kitle ve barsak tıkanıklıkları izlemektedir. 3 hasta kanama, 2 hasta ileus, diğer hastalar karında ele gelen kitle ve karın ağrısı şikayetleri ile başvuruda bulumuşlardır.Tüm hastalar semptomları nedeni ile yapılan inceleme ve cerrahi eksplorasyon sonrası tanı almıştır.

GIST tanısında değerlendirilen CD117 (c-kit) pozitifliği %80-90 civarında vakada tespit edildiği literatürde belirtilmektedir.(5,19,22) Vakalarımızda yaptığımız incelemede bu oranı % 85 ile literatür ile uyumlu bulduk.

GIST sınıflamasında kullanılan en güncel sistemlerden birisi AFIP-Miettinen'dir. Literatürde vakaların % 15 çok düşük, %30 düşük, %22 orta ve %33 çok yüksek risk grubunda tanımlanmakla birlikte çalışmamızda hastaların %57'si çok yüksek risk grubunda %43'ü düşük risk grubunda olduğu belirlendi.(23,24) Çok düşük ve orta risk gubunda hasta olmamasını vaka sayımızın az olması ile ilişkilendirdik. Vakalarımızdaki çok yüksek riskli grubun oranı anlamlı ölçüde yüksek olması dikkat çeken diğer bir bulgu olmuştur.

GIST sıklıkla karaciğer ve batın içerisinde metastaz yapmaktadır. Metastaz oranları yaklaşık olarak % 10-20 civarında bildirilmektedir.(24) Kayıtlı vakalarımızda karaciğer, batın içi ve uzak metastaz görülmemiştir. Yüksek riskli olarak gruplandırılan hastalarda lokal nüks ve metastaz daha sık görüleceği bildirsede vakalarımızın takibinde uzak metastaz ve lokal nüks gelişimi olmamıştır.

Tirozinkinaz reseptöre karşı geliştirilen monoklonal ajanlar GIST tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır. Medikal tedavi tümör boyutunu azaltmak, metastaz varlığı, çok yüksek riskli grupta sınıflanan ve yüksek komorbidite nedeni ile ameliyat edilemeyen hastaların tedavisinde önerilmektedir.Yüksek riskli grupta bulunan 4 hastaya 3 yıl süre ile imatinib tedavisi verilmiştir.

Sınıflama sistemleri medikal tedavi önerilere yön vermekle birlikte metastaz yapma oranlarını ile ilgili eksiklikleri olabileceği akla gelmektedir. Tümör boyutu, komplet yapılamayan rezeksiyonlar ve yüksek mitotik indeks agresif- metastatik davranışla doğrudan ilişkili görünmekle birlikte etkili olan diğer faktörlerin araştırılması gerekmektedir. GIST sınıflamasında tanımlanmış farklı normogramlar bulunmaktadır. Bu normogramların eksik ve doğru yönlerinin incelendiği bir araştırmada en güncel olan AFIP-Miettinen sisteminde orta risk ve çok yüksek riskli vakaların prognozları ile ilgili sonuçlarda uymusuzluk oranları yüksek bulunmuştur. Rekürrens oranlarının belirlemesinde daha yüksek bir doğruluk oranına sahip olduğu belirlenmiştir.(25)

Sonuç olarak, GIST'ler ender görülen bir tümör çeşididir. Rekürrenssiz, metastazsız sağkalımı tahmin etmek için, eksik veya gereksiz medikal tedavinin engellenmesi için normogramlara ek değişkenlerin eklenmesi ve geniş prospektif çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1.El-Menyar A, Mekkodathil A, Al-Thani H. Diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumors: An up-to-date literature review. J Cancer Res Ther. 2017 Oct-Dec;13(6):889-900.

2.Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet* 2007; 369: 1731-1741.

3.Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, McGreevey L, Chen CJ, Joseph N, et al. Activating mutations in gastrointestinalstromal tumors. *Science* 2003; 299: 708-710.

4. Bailey L. Short Practice of Surgery. 27th ed. Florida: T Francis; 2018:1139–1140

5. Schaefer IM, Mariño-Enríquez A, Fletcher JA. What is New in Gastrointestinal Stromal Tumor? Adv Anat Pathol. 2017 Sep;24(5):259-267.

6. Miettinen M, Lasota J. Histopathology of gastrointestinal stromal tumor. J Surg Oncol. 2011 Dec;104(8):865-73.

7. Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. Lancet. 2013 Sep 14;382(9896):973-83

8. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, Kawano K, Hanada M, Kurata A, Takeda M, Muhammad Tunio G, Matsuzawa Y, Kanakura Y, Shinomura Y, Kitamura Y. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577-580

9. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol*. 2002;33(5):459–465.

10. Corless CL, Heinrich MC. Molecular pathobiology of gastrointestinal stromal sarcomas. Annu Rev Pathol 2008;3:557e86.

11. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. J Clin Oncol 2004;22(18):3813e25.

12. Ueyama T, Guo KJ, Hashimoto H, Daimaru Y, Enjoji M. A clinicopathologic and immunohistochemical study of gastrointestinal stromal tumors. Cancer 1992;69(04):947–955

13. MiettinenM, Sarlomo-RikalaM, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas in the colon: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases. Am J Surg Pathol 2000;24(10):1339–1352

14. Nishida T, Blay JY, Hirota S, Kitagawa Y, Kang YK. The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines. Gastric Cancer. 2016 Jan;19(1):3-14.

15. Chen WG, Shan GD, Zhang H, et al. Double-balloon enteroscopy in small bowel tumors: a Chinese single-center study. *World J Gastroenterol*. 2013;19(23):3665–3671.

16. Tangkittikasem N, Boonyaarunnate T, Aswakul P, Kachintorn U, Prachayakul V. Clinical, radiologic, and endoscopic manifestations of small bowel malignancies: a first report from Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(18):8613–8618.

17. Werewka-Maczuga A, Osiński T, Chrzan R, Buczek M, Urbanik A. Characteristics of computed tomography imaging of gastrointestinal stromal tumor (GIST) and related diagnostic problems. *Pol J Radiol*. 2011;76(3):38–48.

18. Xing GS, Wang S, Sun YM, Yuan Z, Zhao XM, Zhou CW. Small bowel stromal tumors: different clinicopathologic and computed tomography features in various anatomic sites. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144277.

19. Akahoshi K, Oya M, Koga T, Shiratsuchi Y. Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor. World J. Gastroenterol. 2018 Jul 14;24(26):2806-2817.

20. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. N Engl J Med 2002;347(7):472e80.

21. Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era – a population-based study in western Sweden. *Cancer*. 2005;103(4):821–829.

22. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. Arch. Pathol. Lab. Med. 2006 Oct;130(10):1466-78.

23.Von Mehren M, Randall RL, Benjamin RS, Boles S, Bui MM, Casper ES, et al. Gastrointestinal stromal tumors, version 2.2014: Featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2014; 12: 853-862.

24.Woodall CE, Brock GN, Fan J, Byam JA, et al.Development and Validation of a Prognostic Nomogram for Recurrence-Free Survival after Complete Surgical Resection of Localized, Primary Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST): A Retrospective Analysis

Presentation ID / Sunum No= 178

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Prenatal Matür Kistik Teratom Tanısı Alan Fetusun Postnatal Sonucu; Olgu Sunumu

Özge Yücel Çelik
T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, Ankara

Giriş:

Abdominal kistler ilk trimesterde nadir olmakla beraber çoğunlukla ikinci ve üçüncü trimesterde ultrasonografik görüntülemede saptanmaktadır. [1,2]. Ovaryan kistler abdominal kistlerin yaklaşık yarısını oluşturmaktadır ve kız fetüslerde (%63) bu oran daha da artmaktadır [2,3]. Fetal ovaryan kistlerin üçte biri gebelik öncesinde genellikle geriler fakat persiste eden olguların da üçte birine doğum sonrası cerrahi uygulanır [2,4]. Ultrasonun (USG) origin ve yapısını öngörmede %75 gibi yüksek oranlarda pozitif prediktif değeri vardır [5]. Fakat literatürde USG ile %53 olan spesifik tanının manyetik rezonans (MR) ile %65' lere yükseldiği gösterilmiştir [1].

Olgu:

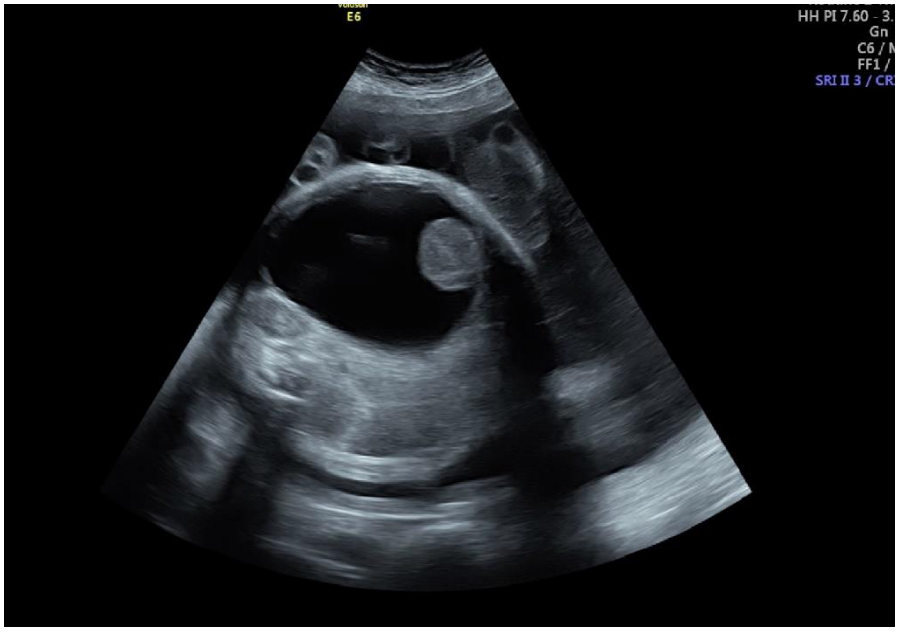
37 yaşında, G3P2, dış merkez takipli hasta perinatoloji kliniğimize 33. gebelik haftasında fetal abdominal kist nedeniyle başvurdu. Yapılan ayrıntılı ultrasonografik değerlendirmede female fetüs ve fetal batın içerisinde solda lokalize, hiperekojen oluşum içeren 80x 69 mm matur kistik teratom ile uyumlu görünüm izlendi (Resim 1). Diğer sistemlere ait anormal bulgumuz olmadı. İleri tetkik olarak fetal MR ile değerlendirilmesi için radyoloji bölümüne yönlendirildi. MR görüntülemede mesane sol anterolateralinde mide düzeyine uzanan, içerisinde 25 mm çapında ayrı bir kistik yapı ve septalar barındıran, 75x 55 mm boyutlarında ölçülen kistik yapı görülmüştür. Tanımlı küçük kistin içerisinde yer yer T1 hiperintens alanlar bulunması ve ek olarak yapılan ultrason bulgularının uyumlu olması nedeniyle matür kistik teratom lehine değerlendirilmiştir (Resim 2). Aile durum hakkında bilgilendirildikten sonra gebe rutin takibe alındı. Gebeliğin 35. haftasında polihidroamnios izlenen ve non stres testte kontraksiyonları olan hastanın geçirilmiş sezaryeni olması nedenli sezaryen ile doğumu gerçekleştirildi. Birinci ve 5. dakika APGAR 9 ve 10 ile, 2865 gr 49 cm kız bebek doğurtuldu. Postnatal iki gün takibinde komplikasyon gelişmeyen hasta taburcu edildi. Doğum sonrası 2. günde kız bebek dış merkezde çocuk cerrahisi tarafından matur kistik teratom ön tanısı ile opere (abdominal laparotomi) edildi. Patoloji sonucu korpus luteum kisti olarak sonuçlandı. Bebeğin postoperatif takiplerinde komplikasyon izlenmedi ve bebek ek tedavi almadı.

Tartışma:

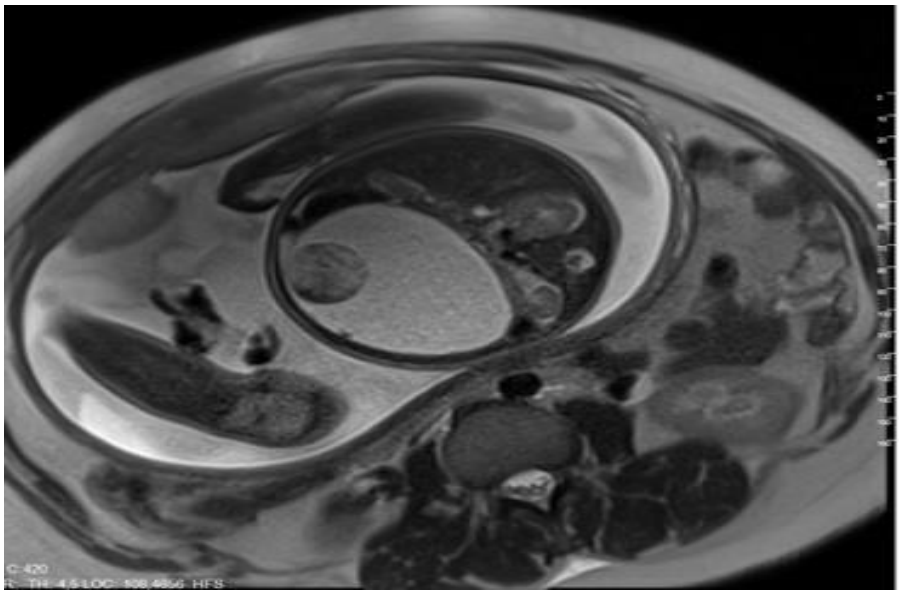
Fetal alt abdominal kistlerin ayırıcı tanısını yapmak zordur. MR' ın ayırıcı tanıda yüksek çözünürlük ve orijini belirleme özelliği açısından üstünlükleri vardır [6]. Vakamızda USG ile matur kistik teratom ön tanısı olan hastanın MR sonucu da benzer sonuçlandı. Teratomlar, prenatal en sık tanı alan ve postnatal rezeksiyon sonrası kuratif bening ovaryen tümördür [7]. Over kistlerin tamamı neonatal rezeke edilmezler fakat 5cm' den büyük kistlere ve antenatal takiplerinde küçülmeyen kistlere neonatal cerrahi planlanır [8]. Ön tanının matur kistik teratom olması ve kist boyutunun yaklaşık 8 cm olması nedeniyle vakamız erken neonatal dönemde opere oldu. Patoloji sonucunun korpus lutein olarak sonuçlandı ve ek tedavi planlanmadı. Günümüzde yüksek çözünürlüklü ultrason ve MR gibi yardımcı görüntüleme teknikleri, abdominal kistlerin ayırıcı tanısının yanında prenatal ailenin bilgilendirilmesi ve postnatal tedavinin gecikmemesi açısından önem taşımaktadır. Fakat bu görüntüleme tekniklerinin doğruluk payının yüzde yüz olmadığı her zaman göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Fetus, matür kistik teratom, korpus luteum, prenatal

Resim 1: Fetal abdominal kistin ultrasonografik görüntüsü



Resim 2: Fetal abdominal kistin manyetik rezonans görüntüsü



Kaynaklar

1. Lv M, Zhao B, Luo Q. Prenatal diagnosis and prognosis assessment of fetal intra-abdominal cystic lesions: a retrospective study in 264 cases. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology.* 2019;39(7):922-927.
2. Sanna E, Loukogeorgakis S, Prior T, et al. Fetal abdominal cysts: antenatal course and postnatal outcomes. *Journal of perinatal medicine.* 2019;47(4):418-421.
3. Husen M, Schut PC, Neven ACH, et al. Differences in Origin and Outcome of Intra-Abdominal Cysts in Male and Female Fetuses. *Fetal diagnosis and therapy.* 2019;46(3):166-174.
4. Foley PT, Ford WD, McEwing R, Furness M. Is conservative management of prenatal and neonatal ovarian cysts justifiable? *Fetal diagnosis and therapy.* 2005;20(5):454-458.

5. Ozyuncu O, Canpolat FE, Ciftci AO, Yurdakok M, Onderoglu LS, Deren O. Perinatal outcomes of fetal abdominal cysts and comparison of prenatal and postnatal diagnoses. *Fetal diagnosis and therapy.* 2010;28(3):153-159.

6. Gupta P, Sharma R, Kumar S, et al. Role of MRI in fetal abdominal cystic masses detected on prenatal sonography. *Archives of gynecology and obstetrics.* 2010;281(3):519-526.

7. Peiró JL, Sbragia L, Scorletti F, Lim FY, Shaaban A. Management of fetal teratomas. *Pediatric surgery international.* 2016;32(7):635-647.

8. Trinh TW, Kennedy AM. Fetal ovarian cysts: review of imaging spectrum, differential diagnosis, management, and outcome. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2015;35(2):621-635.

Presentation ID / Sunum No= 179

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Senkronize Multisentrik Sinonazal Inverted Papillom

Ahmet Aksoy[1], Fatih Bingöl[2]

[1] (Dr. Öğr. Üyesi); Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Niğde-Türkiye, toxocara47@hotmail.com

[2] (Uzm.Dr.); Ömer Halisdemir Üniversitesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Niğde-Türkiye, drfbingol@gmail.com

ÖZ

Tek taraflı nazal veya sinüs hastalığının ayırıcı tanıları arasında yer alan inverted papillom (İP), unilateral paranazal sinüs ve nazal bölgenin en sık görülen benign tümörüdür. Malignleşme potansiyeli ve yüksek seyreden nüks oranları nedeniyle hem yakın takip gerektirmekte hem de klinik durumuna göre tedavisi iyi planlanmalıdır. Genelde unilateral nazal tıkanıklıkla başvururlar. Genellikle orijin aldığı anatomik landmarklar; ethmoid alan, lateral nazal duvar ve maksiller sinüs. 6 aydır olan tek taraflı burun tıkanıklığı nedeniyle kliniğimize başvuran 50 yaşında erkek hastanın, başlangıçta endoskopik bakısında sol koana superior'undan köken alan ve nazal vestibüle uzanan izole düzgün sınırlı polipoid kitle gözlenirken, yapılan paranazal sinüs bilgisayarlı tomografi (PNS BT)'sinde bu kitleden bağımsız sol maksiller sinüs lateral duvarında yer alan polipoid oluşum mevcut idi. Senkronize multisentrik sinonazal inverted papillom olan olgumuza, sol nazal kavitedeki kitlenin eksizyonu ve sol medial maksillektomi yapılarak küratif tedavisi sağlandı. Takipleri düzenli yapılmaktadır, 15 aylık takiplerinde nüks gözlenmedi.

Anahtar kelimeler: İnverted papillom, multisentrik, sinonazal tümör, medial maksillektomi

ABSTRACT

Inverted papilloma (IP) which is one of the distinguishing diagnoses of unilateral nasal or sinus disease is the most common benign tumor of the unilateral paranasal sinus and nasal region. Due to its malignancy potential and high recurrence rates, it both requires close follow-up and its treatment should be well planned according to the clinical situation. Patients usually complain of unilateral nasal congestion. IP usually originate from such anatomical landmarks as ethmoid region, lateral nasal wall and maxillary sinus. During the nasal examination of a 50-year-old male patient who visited our clinic due to unilateral nasal obstruction for 6 months, at first polypoid nasal mass stemming from the superior of the left choana and extending to the nasal vestibule was monitered in the endoscopic examination. Then, paranasal sinus computed tomography (PNS CT) showed polypoid formation in the left maxillary sinus lateral wall independent of this mass. In our case with synchronized multicentric sinonasal IP , curative treatment was provided by excision of the mass in the left nasal cavity and left medial maxilectomy.The patient has been regularly checked and there hasn't been any relapse observed for 15 months.

Keywords: İnverted papilloma, multicentric, sinonasal tumor, medial maxillectomy

Giriş

Paranazal sinüsler ve nazal kaviteden gelişen diğer poliplerden bağımsız olarak oluşan İP, sinonazal kavitenin nadir görülen benign tümörüdür. En sık görüldüğü yerler; lateral nazal duvar, maksiler sinüs ve ethmoid bölge. Ayrıca nazolakrimal kanal, diğer paranazal sinüsler ve orta kulak tutulumu olan olgularda bildirilmiştir (1-3). En sık tek taraflı burun tıkanıklığı şikayetiyle başvuru yapılır. Histopatolojik karakteristiği nazal mukozadaki çok katlı yassı epitelin stroması içine parmaksı girintiler yaparak lokal agresif büyüme yaparlar (4). Tek taraflı nazal tıkanıklık şikayeti ile başvuran erişkin erkek hastanın hem sol nazal kavitede sfenoid sinüs ostiumunun inferior bölgesinden hem de sol maksiller sinüs lateral duvarından kaynaklanan ve nadir görülen senkronize multisentrik İP olgusu sunuldu.

Olgu takdimi

50 yaşında erkek hasta yaklaşık 6 aydır olan burnun sol tarafında giderek artan tıkanıklık şikayetiyle kliniğimize başvurdu. Nazal kavite rigid endoskopik muayenesinde, sol nazal pasajda koana superiorundan köken alan, septum ile inferior konka arasına uzanan ve koana ağzını kapatan vegetan kitlesi mevcut idi. Poliklinik şartlarında sol nazal kavitede yer alan kitleden lokal anestezi eşliğinde biyopsi yapıldı. Biyopsi sonucu İP gelmesi nedeniyle görüntülemeleri yapıldı. Çekilen kontrastlı PNS'de (Şekil 1A-B); sol maksiller sinüs lateral duvarında yaklaşık 2 cm boyutlu, kontrast tutulumu gösteren, lobule konturlu, polipoid yumuşak doku dansitesi ile sol da koana düzeyinden başlayan sol inferior konka ile nazal septum arasından vestibüle doğru uzanım gösteren 4x2 cm boyutlu kontrast tutulumu gösteren polipoid kitle lezyonu olarak değerlendirilmiştir. Tedavisinde sol nazal kavitedeki kitlenin eksizyonu ve sol medial maksillektomi yapıldı. Nazal kavitedeki kitle sfenoid sinus ostiumu inferiorundan köken almaktaydı (Şekil 2A-B). Her iki bölgede yer alan kitlelerin patoloji sonucu İP olarak raporlandı. Nüks açısından erken değerlendirme olmasına rağmen 6.ayda kontrol amaçlı çekilen paranazal sinüs bilgisayarlı tomografisin de patolojik bir kitle gözlenmedi (Şekil 3A-B). Düzenli olarak takipleri yapılmaktadır. 15.ayda nazal rijid endoskopik bakısında herhangi bir problem saptanmadı (Şekil 4A-B).

Tartışma

İP, sinonazal kavitede genellikle lateral nazal duvar yüzey epitelinden köken alır. En sık görüldüğü bölgeler maksiler sinüs, etmoid sinüs ve lateral nazal duvar olmakla birlikte paranazal sinüs ve nazal kavite dışında, farenks ve temporal kemiktede gelişebilir (1-3).

Erkeklerde 3 kat daha fazla görülmektedir. Tüm nazal kavite tümörlerinin %0,5-4'ünü oluştururlar, nazal poliplerden 25 kat daha az sıklıkta görürülmektedir. Fibromiksoid papilloma, ewing papilloma, schneiderian papilloma ve transizyonel hücreli papilloma olarakta bilinmektedir.Çeşitli rinolojik semptomlarla başvuru nedeni olmakla birlikte en sık unilateral nazal obstruksiyon şikayetiyle kliniğe gelirler (5-6).

Benign olmasına rağmen, epitalyal yüzeyinin stroma içine endofitik biyüme patterni göstermesi nedeniyle, malignleşme potansiyeli ve lokal invazyonlara eğilimi mevcuttur. Cerrahi sonrası yüksek nüks oranları nedeniyle tedavi planlamasının iyi yapılması, kitlenin tamamen bulunduğu alandan temizlenmesi ve cerrahi sonrası yakın takip gerektirmektedir (1).Klinikte bu hastam dahil ağırlıklı olarak İP hastalarımın çoğu erkek populasyonu ve genelde erişkin yaş grubu oluşturmakta.

Tanısı; nazal muayene, görüntüleme ve histopatolojik örneklemeden oluşmaktadır. Görüntülemede PNS BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) birlikte yapılması hastalığın yayğınlığı ve invazyonunu değerlendirmek için birlikte önerilmektedir. PNS BT'de komşu kemik yapılardaki destrüksiyonu ve diğer inflamatuar nedenlerden ayıran karakteristik özellikleri olan kaynaklandığı yerde fokal hiperostozis görürülür. MR'da T2 sekansında ve kontrastlı T1 sekansında serebriform pattern görülür. Serebriform pattern, İP lehine tespit edilen önemli bir bulgudur (1,6).

Olgumuzda muayene sonrası histopatolojik olarak İP tanısı konulduktan sonra sadece kontrastlı PNS BT çekildi. Başlangıçtaki rinolojik muayenesinde sadece izole nazal kavitede kitle düşünülürken , yapılan görüntülemesinde buradaki kitleyle ilişkisiz sol maksiller sinüstede kitle gözlenmiştir. Senkronize multisentrik IP olguları nadir görülmektedir. Destruksiyon bulgusunun olmaması ve sol maksiller sinüste yer alan polipoid oluşumunda sinüsü obstrukte etmeyecek düzeyde olmasından dolayı MR çekilmedi. Ancak nazal kavite ve paranazal sinüsleri yaygın tutan vakalarımda MR istiyorum. İP tedavisi cerrahidir. Hastalığın durumuna göre açık veya endoskopik tedavi yöntemi belirlenmelidir. Medial maksillektomi, degloving, lateral rinotomi ve caldwell-luc uygulanabilecek tedavi seçenekleridir. Olgumuzda nazal kavitedeki kitlenin eksizyonu ve medial maksillektomi yapıldı. Takipleri düzenli yapılan hastamızda nüks belirtilerine rastlanılmadı.

Sonuç olarak; orta-ileri yaş grubunda unilateral nazal obstruksiyonla başvuran hastalarda IP akla gelmelidir. İyi bir tedavi planlaması için; histopatolojik değerlendirme ve hastalığın yaygınlığını değerlendirmek açısından, bizim olgumuzda da gözlendiği üzere başka odaklarında olabileceği için görüntülemeler mutlaka yapılmalıdır. Rezidü doku bırakmadan, erken dönemde nükslere neden olmamak için iyi temizlenmelidir.

Kaynaklar

1. Walijee HZ, Berry S, Quine S, Lane C, Morris DS, Bowman B. Inverted Papilloma Originating Primarily from the Nasolacrimal Duct: A Case Report and Review of the Pertinent Literature. Case Rep Otolaryngol. 2015;2015:123694. doi:10.1155/2015/123694
2. Haywood EB, Fuller C, Hill GW 3rd, Olobatuyi F, Clark DW. Multifocal sinonasal inverted papilloma with middle ear involvement. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2017;30(4):457-458. doi:10.1080/08998280.2017.11930228
3. Keskin IG, Topdağ M, İla K, Topdağ DÖ, Öztürk M. İki taraflı frontal sinüs kaynaklı inverted papillom [Bilateral inverted papilloma originating from the frontal sinus]. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg. 2014;24(6):349-353. doi:10.5606/kbbihtisas.2014.01328
4. Hildenbrand T, Weber R, Mertens J, Stuck BA, Hoch S, Giotakis E. Surgery of Inverted Papilloma of the Maxillary Sinus via Translacrimal Approach-Long-Term Outcome and Literature Review. J Clin Med. 2019;8(11):1873. Published 2019 Nov 5. doi:10.3390/jcm8111873
5. Budu V, Decuseara T, Bulescu IA, Ilinca L, Panfiloiu A. Orbital decompression for inverted papilloma – Case report. Romanian Journal of Rhinology. 2019;9(34):105-10. DOI: 10.2478/rjr-2019-0014
6. Ekinci A, Özcan M. İnverted Papillomlu Olgularda Klinik Tanı ve Tedavi Yaklaşımımız. KBB-Forum. 2018;17-2. ISSN:1303 - 3263

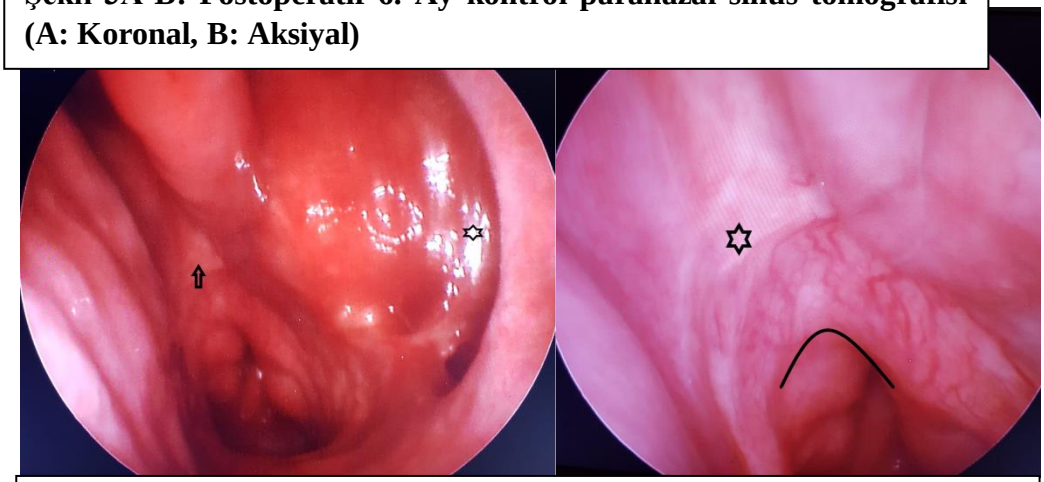
Şekil 1A-B: Paranazal sinüs bilgisayarlı tomografisinde, sol nazal kavite (üçgen) ve sol maksiler sinüs lateral duvarındaki (yıldız) polipoid kitle (Koronal:A, Aksiyal

Şekil 2A-B

A: Sol nazal kavitedeki kitle

B: Sol maksiler sinüs lateral duvarından köken alan kitle

Şekil 3A-B: Postoperatif 6. Ay kontrol paranazal sinüs tomografisi (A: Koronal, B: Aksiyal)



Şekil 4A-B: Postoperatif 6. ay kontrolündeki sol nazal kavite endoskopik bakısı (A: *ok;* sol nazal kavitedeki kitlenin köken aldığı yer, *yıldız;* maksillektomi kavitesi, B: *yıldız*; sol nazal kavitedeki cerrahi sonrası skar alanı, *siyah cizgi*; sol koana ağzı superioru)

Presentation ID / Sunum No= 184

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Hipofiz Adenomlarında Çoklu Cerrahi Teknikler: Cerrahi Deneyimimiz

Mehmet Ozan Durmaz, Adem Doğan
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği Ankara/ Türkiye

Özet

Giriş: Hipofiz adenomları iyi huylu tümörlerdir ve benzersiz biyolojik, patolojik ve klinik davranışları vardır. Tüm primer beyin tümörlerinin yaklaşık % 10-15'ini oluştururlar. Hipofiz bezi, adenohipofizeal ve nörohipofizeal bileşenden oluşan iki lob içerir. Adenohipofiz, hipofiz adenomları için bir substrat görevi görür.

Gereç ve Yöntemler: Hipofiz adenomlu 109 hasta transkraniyal, mikroskobik transnazal transsfenoidal ve endoskopik endonazal transsfenoidal yaklaşımlarla ameliyat edildi. Yaş, cinsiyet ve tümörün hormonal tipi, görme semptomların varlığı, plazma biyokimyası ve hormon düzeyleri, ameliyat öncesi ve sonrası görüntüleme parametreleri, rezidüel tümör varlığı, remisyon ve komplikasyon oranları incelendi. Tüm hastalar için ortalama takip süresi 30 aydı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hipofiz adenomlu 109 hastanın 30'u transkraniyal, 70'i mikroskobik transnazal transsfenoidal ve 9'u endoskopik endonazal transsfenoidal yaklaşımla opere edildi. Ortalama yaş 45,8 yıl idi. Hastaların 53'ü (% 54,9) kadın ve 56'sı (% 45) erkek idi. 37 hastada (% 33,9) GH salgılayan hipofiz adenomu, 36 hastada (% 33) hormon negatif hipofiz adenomu, 22 hastada (% 20,1) ACTH salgılayan adenom ve 12 hastada ise (% 11) prolaktinoma mevcuttu.

En sık görülen komplikasyon 109 hastanın 13'ünde kaydedilen postoperatif hormon yetmezliğiydi. Postoperatif 6 hastada (% 5,5) geçici diabetes insipidus ve 1 hastada (% 0,9) kalıcı diabetes insipidus kaydedildi. Dört hastada (% 3,6) rinore kaydedildi ve herhangi bir cerrahi işleme gerek kalmadan aralıklı lomber drenaj ile tamamen tedavi edildi. Bir hasta anterior dolaşım enfarktı nedeniyle kaybedildi ve ayrıca bir hasta transkraniyal kraniyal cerrahi sonrası intraserebral kanama nedeniyle kaybedildi.

Sonuç: Transsfenoidal mikrocerrahi, hipofiz adenomlarının tedavisinde hala güvenli ve etkili bir operasyondur.

Anahtar Kelimeler: Hipofiz adenomu, Transsfenoidal, Transkranyal cerrahi

Giriş

Hipofiz adenomları iyi huylu neoplaziler olarak değerlendirilmekte olup bütün primer intrakranial tümörlerin %10-15'ini oluşturmaktadırlar. Otopsi serilerinde incelemenin ne kadar hassas yapıldığına bağlı olarak rastlanma oranı %1-35 arasında (1), radyolojik serilerde ise %10-40 arasında izlenmektedir (2). Hipofiz adenomları adenohipofiz kaynaklı olup sella tursika içerisinde yerleşik olan hipofiz bezinin eşsiz anatomik yerleşimiyle bağlantılı olarak vasküler, nöral, osseoz, endokrin ve meningeal yapılarla ilişki içerisindedir. Fonsiyonel hipofiz adenomları salgıladıkları hormonlar yoluyla metabolik ve endokrinolojik, kitle lezyonunun büyüklüğüne bağlı olarak bası etkisiyle çok çeşitli klinik prezentasyonlara sebep olurlar. İyi huylu tümörler olmalarına karşın vücudun biyolojik neredeyse tüm süreçlerini etkileyen hormonal etkileri sebebiyle morbit ve mortal seyir gösterebilmektedirler. Hipofiz adenomlarının tanı, tedavi ve takibi tıbbi gelişmelere bağlı olarak multidisipliner yaklaşımı gerektirmektedir. Hipofiz adenomlarının cerrahi tedavisindeki amaç kaynaklandığı adeno hipofiz dokusuna zarar vermeyerek hipotalamo-hipofizer aksı etkilemeden kitle lezyonunun eksizyonu, anormal hormon profilinin normalizasyonu ile birlikte metabolik etkilerinin düzeltilmesi ve kitlenin lokal etkisine bağlı olarak gelişen klinik ve nörolojik semptomların giderilmesidir.

Hipofiz adenomlarının cerrahi tedavisi yıllar içerisinde ilerleme kaydetmiştir. Cerrahlar bu iyi huylu tümörlerin tedavisinde ilk başta transkranial yaklaşımı benimsemiş ve geliştirmiş sonrasında yüksek morbidite ve mortalite sebebiyle daha az invaziv yöntemler bulmaya yönelmişlerdir. Transkranial veya transseptal transsfenoidal yaklaşım ile hipofiz adenomu cerrahisi Harvey Cushing tarafından uygulamış ve geliştirilmiş olmasına rağmen daha çok trankranial yaklaşım ile cerrahi pratik uygulamalarda bulunmuştur. Schloffer 1907 senesinde Avusturya'da transsfenoidal yolla ilk hipofiz adenomu rezeksiyonunu gerçekleşmiştir (2). Transsfenoidal cerrahi yaklaşımının transkranial yaklaşıma göre daha minimal invaziv olması, olası transkranial cerrahi yaklaşıma göre tekniğin kolaylığı mortalite ve morbidite oranlarının daha az olması, araknoid dışı bir yaklaşım olması, hastanede kalış süresini kısaltması, hastanın tedaviye ve iyileşme sürecine daha iyi uyum sağlaması sebebiyle ilk tercih olarak benimsenmiştir.

Her iki tekniğin avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. Halen geniş parasellar ve suprasellar yayılımı olan tümörlerde transkranial klasik cerrahi yaklaşım veya iki aşamalı önce transseptal transsfenoidal yaklaşım sonrasında transkranial yaklaşım bir tercih olarak uygulanmaktadır. Bu uzmanlık tezinde 2009-2013 yılları arasında kliniğimizde transkranial, mikroskobik ve endoskobik endonazal transsfenoidal yöntemle opere edilen 109 hipofiz adenomlu olguda; yas, cins, sikayet, tümörün endokrin tipi, vizyon ve görme alanı bulguları, yapılan biyokimyasal tetkikleri ve görüntüleme teknikleri ile ameliyat öncesi ve sonrası sonuçları, rezidü oranları, remisyon ve komplikasyon oranları ortaya konulmuştur.

Bulgular

Çalışmaya alınan 109 hastanın 30'una transkranial cerrahi, 70 hastaya endonazal transsfenoidal cerrahi, 9 hastaya endonazal endoskopik cerrahi uygulandı. Çalışmaya alınan 109 olgunun 53'ü (%48,6) kadın, 56'sı (%51,3) erkekti. Çalışmaya alınan transkranial gruptaki hastaların 17'si (%56,6) erkek, 13'ü (%53,4) kadındı, mikroskopik gruptaki hastaların 35'i (%50) erkek, 35'i kadındı, endoskopik gruptaki hastaların 4'ü (%44) erkek, 5'i (%56) kadındı. Çalışmaya alınan transkranial gruptaki hastaların yaş ortalaması 47,86 (±13,36), mikroskopik gruptaki hastaların yaş ortalaması 47,02 (±14,04), endoskopik gruptaki hastaların yaş ortalaması 44,1 (±14,64) olarak tespit edildi.

Adenom tipi 37 hastada somatotrop (%33,9), 36 hastada non-fonksiyonel (%33), 22 hastada kortikotrop (%20,1), 12 hastada prolaktinoma (%11), 2 hastada ise plurihormonal adenom (%1,8) olarak tespit edildi.

Patoloji	Cinsiyet		Total
	erkek	kadın	
GH	12	15	27
	%44,4	%55,6	
GH + PRL	2	2	4
	%50,0	%50,0	
GH + Plurihormonal	4	2	6
	%66,7	%33,3	
ACTH	7	15	22
	%31,8	%68,2	
PRL	8	4	12
	%66,7	%33,3	
Non-Fonksiyonel	22	14	36
	%61,1	%38,8	
Plurihormonal	1	1	2
	%50,0	%50,0	
Total	56	53	109
	%51,4	%48,6	

Tablo ?. Adenom tiplerine ve cinsiyete göre hasta dağılımı

109 olguya 114 defa cerrahi uygulandı, 3 olguya transsfenoidal cerrahi sonrası transkranial cerrahi, 2 olguya ise transkranial cerrahi sonrası transsfenoidal cerrahi uygulandı. Hastaların ortalama takip süresi 30 ay olarak belirlendi.

Adenomların 86'sı makroadenom (%78,8), 23'ü mikroadenom (%21,1) olarak tespit edildi. Makroadenomlu 26 hastada bitemporal hemianopsi, 6 hastada unilateral temporal hemianopsi, 6 hastada tek gözde amarozis, 1 hastada iki gözde amarozis mevcuttu ve diğer hastalarda görme alanı normal olarak değerlendirildi. Makroadenomlu 4 hastada 3. sinir tutulumu ve pitoz izlendi. Olgularımızın post operatif yapılan görme keskinliği ve görme alanı muayenelerinde 6 olguda pre operatif mevcut bir gözdeki amoroz aynı kaldı. Pre operatif bitemporal hemianopsisi olan 26 olgudan 11'inde post operatif tam düzelme gözlendi (% 42,3), 14 hastada kısmi düzelme gözlendi(% 50), 1 hastada ise değişiklik izlenmedi (% 3,8). Pre operatif unilateral temporal hemianopsili 6 olgunun 1'inde tam düzelme (%16,6), 4'ünde kısmi düzelme (%66,6), 1'inde ise değişiklik izlenmedi (%16,6). 3.kranial sinir paralizisi olan 2 olgu da post operaitf tam düzelme (% 50), 2 olgu da post operaitf kısmi düzelme (% 50) izlendi.

Growth hormon sekrete eden adenomlu 37 olgunun radyolojik olarak 22'sinde total tümör eksizyonu (59,4), 15'inde rezidü (% 40,5) tesbit edildi. Post operatif GH düzeyi 15 olguda < 2,5ng/ml (% 30,5), 8 olguda < 10 ng/ml (% 21,6), 14 olguda > 10 ng/ml (% 37,8) tesbit edildi. Postop GH düzeyi < 2,5 ng/ml olan olgularda klinik düzelme gözlendi. GH adenomlu 14 hastada erken dönem endokrinolojik remisyon (%37,8), 21 hastada geç dönem endokrinolojik remisyon (%56,7) izlendi. Rezidü tümör dokusu olan GH adenomlu klinik iyileşme izlenmiş fakat post operatif erken dönem endokrinolojik remisyon sağlanamayan 9 hastada post operatif somatostatin analogları ile geç dönem remisyon sağlandı. 37 olgunun 2'si GH-PRL mikst tip adenomdu. Bu iki olguda kavernöz sinüs invazyonu olan invaziv makroadenomlu hasta olup post operatif radyoterapiye gönderildi. Post operatif rezidü tümör lezyonu saptanan invaziv makroadenomlu 2 hasta radyocerrahiye yönlendirildi. 1 hastada tekrar cerrahi girişim gerektirmeyen post operatif subdural hemoraji saptandı.

Prolaktinomalı 12 olgunun 6'sında total tümör eksizyonu (% 50), 6'sında rezidü (% 50) saptandı. 12 olgunun 1'inde preoperatif PRL düzeyi 100 ng/ml'nin altındaydı ve bu hastada postoperatif endokrinolojik kür sağlandı (% 100). Preoperatif PRL düzeyi < 200 ng/ml olan 4 olgunun 3'ünde (% 75) endokrinolojik kür sağlandı. Preoperatif PRL düzeyi > 200 ng/ml olan 7 hastadan 4'ünde (% 57,1) endokrinolojik kür sağlandı. Preoperatif PRL düzeyi > 1000 ng/ml olan 1 invaziv prolaktinomalı hastada endokrinolojik kür sağlanamadı. Radyolojik olarak rezidü tümör lezyonu saptanan 1 hasta transsfenoidal olarak reopere edilerek radyolojik ve endokrinolojik remisyon sağlandı. Rezidü tümör dokusu izlenen 3 hasta da (%25) post operatif tümör yükünün azaltılması sonrası Kabergolin ile endokrinolojik remisyon sağlandı. Post operatif rezidü tümör saptanan ve endokrinolojik remisyon sağlanamayan hasta radyocerrahiye yönlendirildi. 1 hastada post operatif geçici CSF rinore gelişti, günlük LP'lerle rinoresi tedavi edildi. Transkranial cerrahi yöntem uygulanan 1 hasta post operatif intraserebral hemoraji sebebiyle exitus oldu. 1 hastada post operatif pan hipopitüitarizm izlendi

Kortikotrop adenomlu 22 olgunun 15'inde total tümör eksizyonu (% 68,1), 7'sinde rezidü (% 31,8) saptandı. Kortikotrop 22 adenomlu hastanın 18'inde (%81,8) endokrinolojik remisyon sağlandı. 1 olguda post operatif CSF rinore ve geçici Dİ komplikasyonu gelişmesi üzerine hasta günlük LP'lerle ile tedavi edildi. Post operatif rezidü kitle lezyonu saptanan 2 hasta transkranial olarak re opere edildi, invaziv makroadenomlu 1 hasta postoperatif radyoterapiye yönlendirildi. 1 hastada tekrar cerrahi girişim gerektirmeyen post operatif subdural hemoraji saptandı.

Endokrinolojik olarak non fonksiyonel adenomlu 36 olgunun 17'sinde total tümör eksizyonu (% 47,2), 19'unda rezidü saptandı (% 52,7). Post operatif hormonal parametrelerinde değişiklik saptanmadı. 36 olgunun 1'ine transsfenoidal cerrahi sonrası transkranial cerrahi, 1'ine transkranial cerrahi sonrası transsfenoidal cerrahi girişim uygulandı. 1 olgu transkranial cerrahi sonrası invaziv karakterde olması nedeniyle radyoterapiye gönderildi. 1 olguya transkranial cerrahi sonrasında takibinde hidrosefali gelişmesi nedeniyle V-P shunt takıldı. Transkranial opere edilen 1 hasta post operatif gelişen yaygın enfarkt sebebiyle exitus oldu.

109 olguda en sık rastlanan komplikasyonun post operatif dönemde gelişen hormon yetmezliklerinin olduğu izlendi. ACTH adenomlu 5 olguda ve toplam post operatif 13 olguda anterior hipofizer yetmezlik izlendi ve hormon replasman tedavileri ile tedavi edildi. Toplam 4 olguda post operatif rinore izlendi ve LP ler ile re operasyona gerek kalmadan tedavi edildi. Transkranial yöntem ile opere edilen 2 hastada lokal yara yeri enfeksiyonu izlendi ve antibiyotik tedavisi ile tedavi edildi. Post operatif 6 olguda geçici diabetes insipidus (% 5,5), 1 olguda kalıcı diabetes insipitus (% 0,9) gözlendi. 1 hastada post operatif panhipopituitarizm izlendi. Transkranial cerrahi yöntem uygulanan 2 hastada post operatif subdural hemoraji izlendi ve re operasyona gerek duyulmadan takip edildi. 1 hastada post operatif status epileptikus, 2 hastada ise epileptik nöbet izlendi ve medikal tedavi ile tedavi edildi. 1 hasta yaygın enfarkt, 1 hasta ise post operatif intraserebral hematom sebebiyle exitus oldu. Olgularda septal perforasyon, sinüzit, arter yaralanması ve gibi komplikasyonlar gelişmedi.

Tartışma

Hipofiz adenomlarının tedavisinde tek başına veya kombine edilerek uygulanabilecek primer tedavi seçenekleri; tümörün eksizyonu için mikrocerrahi yaklaşım, herhangi bir endokrinolojik patolojinin medikal tedavisi,radyoterapi veya radyocerrahi gibi yöntemlerdir (3, 4, 5). Mikrocerrahide kullanılan mikroskoplar, teknolojinin hızlı gelişimine paralel olarak hızlı bir gelişme gösterdi ve direkt optik büyütmede mükemmel görüntüler elde edilmeye başlandı. Böylece normal dokularla patolojik dokuların ayrımı net olarak yapılabilir hale geldi ve bu sayede mikrocerrahi teknikle selektif adenomektomi yapılabilmesine olanak sağladı, normal hipofiz bezinin korunabilirliği arttı, komplikasyon oranları azaldı (6, 7).

Mikroadenomlarda, sella içine lokalize makroadenomlarda, orta hatta suprasellar simetrik büyüyen adenomlarda, sfenoid sinüs içine büyüme gösteren adenomlarda, laterale kavernöz sinüse doğru genişleyen tümörlerde, klivus 1/3 üst ve 1/3 orta kısımda ekstradural yerleşimli tümörlerde transsfenoidal yaklaşım endikedir. Multilobüle düzensiz suprasellar tümörlerde, retrosellar subfrontal tümörlerde, intrasellar kısımı küçük, suprasellar kısmı büyük olan Dumbell tümörlerde ve klivus 1/3 alt kısmında intradural yerleşimli tümörlerde kontrendikedir (8, 9, 10). Çocukluk çağında transsfenoidal yaklaşım tekniği, erişkinlere uygulanan standart transsfenoidal tekniğinden belirgin farklılıklar göstermemektedir. Çocukluk çağı hastalarında en sık rastlanan teknik farklılık prepnömatize, konkal tipte bir sfenoid sinüsün drillenmesi

ihtiyacıdır (5, 11, 12). Mikroskobun giderek artan kullanımı sellar ve parasellar bölgenin cerrahisinde bölgenin daha detaylı anatomik incelemelerini gerekli kılmıştır. Transsfenoidal cerrahide önemli olan anatomik varyantlara özel dikkat gösterilmelidir (13, 14, 15, 16). Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler ile MR günümüzde sellar ve parasellar patolojilerin değerlendirilmesinde en seçkin yöntem olarak kabul edilip, kullanılmaktadır. Teknolojideki hızlı gelişmeler, transsfenoidal yaklaşıma da etkilerini gösterdi ve yeni geliştirilen nöronavigasyon, doppler USG, CT, MRI ve endoskop gibi teknik bazı yardımcı aletler tanıda ve cerrahi rezeksiyonda önemli katkılar sağladı.

Hipofiz adenomlu hasta tek başına ya da üç tablo şeklinde kombine olarak müracaat edebilir. İlki Amenore-Galaktore sendromu, Akromegali, Gigantizm, Cushing hastalığı, sekonder hipertiroidizm gibi bir takım hipersekretuar etkiler ile görülen hipofiz bezinin hiperfonksiyonudur. Bunların tersine büyük non fonksiyonel hipofiz adenomları, nadir olarak hipofizer apopleksisi sonucunda normal hipofiz glandının ya da stalkın kompresyonu sonucu hipofizer hipofonksiyon gelişir. Son olarak hipofiz adenomlu hasta nörolojik semptom ve bulgularla başvurabilir. Tümörün büyüklüğü, fonksiyon durumu, adenomun tipi, semptomların başlangıcı ve hızı tedaviyi etkileyen faktörlerdir (8). Bu nedenle hipofiz adenomlarının klinik seyirleri, tedavi yaklaşımları farklı olacağından her bir adenom tipi ayrı olarak incelenecektir.

Non fonksiyonel adenomlarda en sık semptom Ebersold serisinde % 72, Comtoisin serisinde % 74 ile görme bozukluğudur (17, 18). Bizim serimizde ise en sık semptom %83,3 ile başağrısıdır, bunu % 61,1 ile görme bozukluğu takip eder. Bizim serimizdeki başağrısı şikayetinin literatürle uyumsuzluğu nonspesifik bir bulgu olmasına bağlanmıştır. Ebersold 100 hastalık serisinin 72'sinde görme kaybı olduğunu ameliyat sonrası 3 (% 4) hastada vizyonda kötüleşme olduğunu, 53 (% 73) hastada vizyonda tam ya da kısmi düzelme olduğunu bildirdi. Comtois 126 hastalık serisinin 93'ünde vizüel alan defektleri, 51 hastada görme keskinliğinde azalma olduğunu, görme alanı defektlerinde % 82 düzelme olduğunu, 5 olguda post operatif vizyonda kötüleşme olduğunu bildirdi. Bizim post operatif vizyon ve görme alanı defektlerinde kötüleşme olan olgumuz olmadı. Vizyon ve görme alanı defekti bulgularında tam veya kısmi düzelme % 84,8 olarak bulundu.

Peter Mc L Black ve ark. serisinde prolaktin değerlerinin çoğu hastada yükseldiğini, bu değerlerin hastaların % 70'inde 50 ng/ml'nin üstünde olmadığını bildirdiler (19). Comtois ve ark. serisinde % 65'inde prolaktin düzeylerinin yüksek olduğunu ve tüm hastalarda prolaktin düzeylerinin 2-75µg/l aralığında olduğunu bildirmişlerdir. Bizim serimizde 10 hastada (% 27,7) prolaktin seviyeleri yükselmiş olarak tesbit edildi. Olgularda postop hormon düzeyleri normal sınırlarda bulunmuştur. Comtois'in serisinde hipotiroidizm % 18 olarak bildirilmiştir. Bizim serimizde ise 1 olguda hipopitüitarizm tesbit edilmiş olup post operatif hormon profili normal olarak bulunmuştur.

Kremer P ve ark. 22 nonfonksiyone pitüiter adenomlu hastada % 31 total rezeksiyon, % 50 rezidü, % 18 rezidüel doku ile skar dokusunun net ayırt edilemediğini bildirdiler (20). Endokrin inaktif adenomlarda rekürrens oranını etkileyen en önemli faktör tümörün invazivliğidir. Tümör boyutlarının rekürrens oranına etkisi yoktur (17). Transsfenoidal cerrahi sonrası rekürrens en sık 4-8 yıl arasında görülmektedir (18). Ameliyatın başarısı tümörün komplet çıkarılmasına ve lokal invazyonun varlığına bağlıdır. Adenomun hepsini total olarak çıkarmak her zaman mümkün olmaz, sadece % 6 olan rekürrens oranı rezidüel adenomlu hastaların tümünde daha ileri bir tedaviye gerek olmadığını göstermiştir (18). Bizim serimizde % 47,2 total rezeksiyon, %52,7 rezidü tesbit edilmiştir. 1 olguda transkranial cerrahi sonrası invaziv karakterde olması nedeniyle radyoterapi uygulandı.

Non fonksiyonel adenomlarda transsfenoidal cerrahi ile hipofiz hipofonksiyonu düzeltilir, kabul edilebilir morbidite ve mortalite oranı mevcuttur. Rezidüel veya rekürrent tümör önemli bir problemdir. Adjuvant radyoterapi veya tekrar cerrahi kararı riskleri göz önünde bulundurularak verilir. Hastada radyolojik veya semptomatik olarak bulgu olmasa bile uzun dönem takip yapılmalıdır (21).

Prolaktin salgılayan adenomlu olguların ise tedavi seçenekleri konusundaki tartışma halen güncelliğini korumaktadır. Mikroprolaktinomaların tedavisiz doğal seyri tam olarak bilinmemektedir. Tümör hacmi, serum PRL seviyesi, hastanın yaşı, genel sağlık ve cerrahi riski, hastanın medikal tedaviye uyumu ve fertiliteyi istemesi gibi faktörler tedavi seçiminde rol oynar (22). Prolaktinomalarda tedavide amaç tümör yükünün azaltılması, hiperprolaktineminin düzeltilmesi ve anterior hipofiz fonksiyonun korunmasıdır. Tedavinin temel amacı prolaktin seviyelerinin tam olarak normalizasyonudur; sebebi uzamış hiperprolaktinemi durumunun önemli derecede osteoporoz ve infertilite nedeni olmasıdır (23).

Medikal tedavi olarak bromokriptin tüm prolaktinomalarda prolaktin seviyesini % 60-90 oranında normal sınırlara getirir. Radyolojik olarak ise makroadenomların % 60-80'inde tümör hacmini %25 oranında azaltır (24). Prolaktin seviyelerindeki azalma bromokriptin tedavisi ile saatler içinde, tümör boyutlarındaki küçülme ise birkaç gün içinde başlar. 3-12 ay arasında maksimum küçülme izlenir. Bromokriptin tedavisi tümörosidal değildir ve ilacın sürekli kullanımı zorunludur. Bromokriptin tedavisi perivasküler fibrozis ve cerrahi klivaj alanının obliterasyonuna neden olabilir. Landolt ve ark. Yaptıkları çalışmada en az 1 yıl bromokriptin tedavisi alan hastalar ile almayan hastaların cerrahi sonuçlarını kıyaslamışlardır. Bromokriptin alan hastaların cerrahi başarı oranını % 44, ilaç almayanlarda ise % 81 olarak tespit etmişler ve bromokriptin tedavisi ile oluşan fibrozisin hastalardaki cerrahi başarı oranını etkilediğini ileri sürmüşlerdir (25). Barrow ve ark. 12 makroprolaktinomalı olguda cerrahiden 6 hafta önce verilen bromokriptin tedavisi ile ilgili çalışmada bromokriptin süresinin cerrahi uygulamada önemli olduğunu bildirdiler. Maksimal tümör küçülmesi sağlandıktan sonra cerrahi uygulamanın yapılması gerektiğini, bu sürenin tedaviye yanıt veren vakalarda maksimum akut küçülmenin tedavinin 3. haftası olduğunu, 6 haftadan sonra küçülme gözlenmediğini bildirdiler. Ayrıca uzun süreli tedavi neticesinde fibrozis gelişeceği ve bu değişikliğin eksizyonu zorlaştırdığını belirtmişlerdir (26). Bizim bromokriptin kullanan olgularımızda kısa süreli kullanım nedeniyle fibrozise rastlanmamıştır.

Akromegalinin tedavi edilmemesi mortalite riskini iki kat artırır ve akromegali tedavi edilmelidir. Beklenen yaşam süresi tedavi sonrası GH seviyelerinin tekrar normal seviyeye gelmesi ile uzamaktadır (27). Akromegalili hastaların primer tedavisi transsfenoidal cerrahidir. Kontrol edilemeyen diabeti, hipertansiyonu veya konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda anestezi riski olması sebebiyle somatostatin içeren preoperatif medikal hazırlık mantıklıdır. Genellikle genç hastalar büyük tümör ve yüksek bazal GH düzeylerine sahip iken, yaşlı akromegalik hastalar daha küçük tümör ve değişik düşük hatta normal GH düzeylerine sahiptirler (21).

Cerrahi tedavinin başarısı için bazal GH seviyesi, tümörün büyüklüğü ve invazyon özelliği prognostik faktörlerdir. GH seviyesi cerrahi sonrası hastaların yarısında normale döner. GH salgılayan adenomlarda post operatif ölçülen değerin 2,5 ng/ml'nin altında olması gerekir. IGF-1 (somatomedin C) GH sekresyonu tarafından regüle edilen, GH'nun etkilerinin periferik mediatörüdür. IGF-1 seviyesi gün içinde dalgalanma göstermez ve kandaki seviyesi GH sekresyonunun güvenilir bir göstergesidir. GH düzeylerinin normale dönmesi saatler ve günler içinde olurken, IGF-1 düzeyi haftalar hatta aylar sonra normale döner. Şimdi birçok yazar başarılı tedavi kriteri olarak 24 saat içinde GH konsantrasyonları 2,5 ng/ml'ye eşit veya daha az olması ile birlikte, sirkülasyondaki IGF-1 düzeylerinin normale dönmesini belirtmektedir (23). Tatminkar sonuçlar için kriterler akromegalik semptom, bulgularda klinik düzelme ve GH sekresyonunun normale dönmesidir. Bazal GH değerleri pre operatif 50 ng/ml'nin altında olan hastalar cerrahi sonrası remisyon şansı yüksek olan hastalardır. Cerrahi sonrası iyileşme ihtimali en iyi olanlar mikroadenomlu hastalardır. Yüksek GH seviyeleri olan invaziv tümörlü hastalarda en kötü sonuçlar izlenir (7).

Radyoterapi sonrası akromegali olgularında GH seviyelerinin kabul edilebilir seviyelere gelmesi için 2-10 yıl gerekir, bu sırada aktif akromegali bulguları devam eder. Cerrahi öncesi radyoterapi uygulanan hastalarda cerrahinin başarısı düşük, CSF kaçağı olma insidansı ve menenjit riski yüksektir (28). Ross ve ark. 214 hastalık akromegali serisinde GH düzeylerini uzun dönem sonunda (70 ay) % 84 hastada 5 ng/ml'nin altında saptadı. Bizim düşüncemiz cerrahi sonrası normal GH seviyesi elde edilemeyen hastalarda radyolojik olarak belirgin rezidü kitle mevcutsa reoperasyon uygulanması, rezidü kitle yok ise ve klinik iyileşme izlenmişse medikal tedavi veya radyoterapi uygulanması yönündedir.

Bogan ve ark. 100 vakalık Cushing serilerinde % 78 başarı ve kür sağladıklarını belirtmişlerdir. Olguların % 12'sinde spesifik tanı bilinmeden kalmış, bu oran Hardy'nin 75 vakalık serisinde % 13'dür. Olguların % 71'inde tümör sella içinde sınırlanmış ve bu tümörlerde % 11 terapotik başarısızlık elde edilmiştir. Makroadenom insidansını % 22, Hardy ise %11 olarak bildirmiştir (29). Laws 36 hastalık serisinde remisyon oranını % 58 olarak bildirmiştir (30). Shimon ve ark. 82 Cushing olgusunda bir operasyonla % 78 remisyon, ikinci operasyonu geçiren olguların % 62'sinde remisyon elde ettiklerini bildirmişlerdir (31). Bizim serimizde kortikotrop adenomlu 22 olgunun 15'inde total tümör eksizyonu (% 68,1), 7'sinde rezidü (% 31,8) saptanmış olup %81,8 endokrinolojik remisyon sağlanmıştır ve bu literatürle uyumludur. Cushing hastalığında rekürrens oranı % 3,7-9,3 olarak rapor edilmiştir (3).

İntrakranial vasküler yapılar ya da kavernöz sinüsün yaralanması transsfenoidal cerrahinin en ciddi komplikasyonlarından biridir. Vasküler yaralanma Zervas'ın uluslararası serisinde transsfenoidal cerrahi ile ilgili ölümlerin % 29'undan sorumlu bulunmuştur (32). Transsfenoidal cerrahiyi takiben masif epistaksis

vasküler ya da kavernöz sinüs yaralanmasını düşündürür. Bununla birlikte cerrahiyi takiben nadir de olsa minör epistaksis epizotları bildirilmiştir. Transsfenoidal cerrahiyi takiben hematom oluşma insidansı % 0-1,2'dir (33). Bizim serimizde transkranial cerrahi uygulanan 2 hastada cerrahi reoperasyon gerektirmeyen subdural hemoraji izlenmiş; transsfenoidal mikroskobik veya endoskopik gruplarda ise major vasküler yaralanma izlenmemiştir.

Hipofiz adenomlarında tek başına cerrahi tedavi veya adjuvan RT uygulansa da 30 yıllık takip sonrası bile nüks görülebilmektedir. Hipofiz adenomlarında tam bir kür sağlandı diyebilmek için çok uzun takiplere ihtiyaç vardır (34). Bizim olgularımızda rekürrens konusunda sağlıklı rakamlar verebilmemiz için daha uzun süreli takiplere ihtiyaç vardır.

Endoskopik cerrahi tekniklerin ilerlemesi pitüiter tümörlerde endoskopik transsfenoidal yaklaşımın primer olarak kullanılması konusunda cesaretlendirici olmuştur Endoskopik tekniklerin uzun-dönem tümör kontrollerine etkisi henüz tam cevaplanamamış bir sorudur ve geniş serilerde yeterli takip olmadan bu şekilde kalacaktır. Şu an için hali hazırda endoskopik ve geleneksel transfenoidal cerrahiyi karşılastıracak genis prospektif randomize bir çalısma bulunmamaktadır. Bizim serimizde endoskopik cerrahi uygulanan 9 hasta bulunmakta olup mikroskobik cerrahi uygulanan hasta sayısının çok daha yüksek olması sebebiyle karşılaştırma yapılmamıştır. Her iki tekniğin de kendine has avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır.

Sonuç

Hipofiz adenomları klinik, patolojik ve biyolojik olarak değişkenlik gösterir. Bazı adenomlar mikroadenom olarak kalıp yıllarca progrsyon göstermezken, çok nadir de olsa metastatik hipofiz karsinomlarına da rastlanabilmektedir. Ancak bu tümörler histolojik olarak bening tümörlerdir. En invazif hipofiz adenomları bile cerrahi, radyoterapi ve medikal tedavi ile kontrol altına alınabilmektedir.

Cerrahi tedavi semptomatik ve klinik bulguları hipofiz adenomlarının en iyi tedavisidir. Endonazal transsfenoidal mikrocerrahinin primer avantajı daha düşük mobidite ve mortalite oranı ile tümör çıkarılırken normal pitüiter bezin korunmasında güvenli ve etkin bir yöntem olmasıdır. Radyolojik olarak BT ve özellikle de MR adenoma yapılacak cerrahi girişim yöntemine karar vermede ve post operatif rezidü konrolünde önemlidirler. Pre operatif ve post operatif endokrinolojik değerlendirmeler hormonal patolojilerin varlığının saptanmasında; cerrahi tedavi, radyoterapi ve medikal tedavinin tercihinin ve etkinliğinin değerlendirilmesinde önemli rol oynarlar.

Endoskopik tekniklerin uzun-dönem tümör kontrollerine etkisi henüz tam cevaplanamamış bir sorudur ve geniş serilerde yeterli takip olmadan bu şekilde kalacaktır. Her iki tekniğin de kendine has avantajları ve dezavantajları vardır. Her iki tekniğin kıyaslanması amacıyla daha geniş hasta gruplarıyla ve daha uzun takip süreleriyle ve hatta başka merkezlerin de katılımını sağlayacak çok merkezli çalısmalarla daha ayrıntılı incelemeye gereksinimi bulunmaktadır.

Hipofiz adenomları için transnazal transsfenoidal mikroskobik cerrahi, güvenli ve etkin bir yöntem olmasının yanı sıra normal hipofiz dokusunun korunmasında da yeterli bir tekniktir. Bu tekniğin endoskobik teknikle kombinasyonunun daha geniş bir bakış açısı sağladığı ve her iki tekniğin de kendine has avantajları ve dezavantajları olduğu unutulmamalı; daha geniş hasta gruplarıyla ve daha uzun takip süreleriyle daha ayrıntılı incelemeye gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Kovacs K, Horvath E: Pathology of pituitary tumors in Pituitary Tumors Disgnosis and Management, in Molitch M: Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, Philadelphia: WB Saunders Co, 1987, pp 529-551
2. Onesti TS, Post DK: Complication of Transsphenoidal microsurgery in post DK Friedman DDEE, Mc Cotmik P (eds): Postoperative complications in intracranial Neurosurgery, Thieme medical puplushing Newyork P 61:63,1892.
3. Eisenberg BM, Onesti S, Post KD: Functioning pituitary tumors in Robert H Wilkins, Sethi S Reganchhory (eds): Principles of neurosurgery pp: 34.2- 34.19, 1994. Mosby-year book Europe Ltd England.
4. Hardy J: Transsphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. Clin Neurosurg 16: 185-217, 1969.

5. Kane LA, Leinung MC, Scheithauer BW, Bergstralh EJ, Laws ER Jr et al: Pituitary Adenomas in Childhood and Adolescence. Journal of Clin. Endocrinol and Metab Vol. 79, No. 4, 1135-1140, 1994.
6. Cushing H: The Weir Mitchell Lecture. Surgical experiences with pituitary disorders. JAMA 63: 1515-1525, 1914.
7. Laws ER Jr: Acromegaly and gigantism in Robert H Wilkins, setti spangachy (eds) Neurosurgery pp:1317-1320, 1996.
8. Hardy J: Transsphenoidal pituitary Approach to the Gland in Robert H Wilkins, setti S Rengachary (eds). Neurosurgery Vol I 1375-1384, 1996 USA.
9. Onesti TS, Wisniewski T, Post DK: Clinical versus subclinical pituitary apoplexy presentation surgical management and outcome in 21 patients. Neurosurgery Vol:26, No:6, 1990.
10. Thapar K, Kovacs K, Hirvath E, et al.: Classification and pathology of pituitary tumors in editors Robert H Wilkins settins Rengachary Second edition. Vol:1, p 1273-1289, 1996 USA
11. Kunwar S, Wilson CB: Pediatric Pituitary Adenomas. Journal of Clin. Endocrinol and Metab Vol. 84, No. 12, 4385-4389, 1999.
12. Partington MD, Davis DH, Laws ER, Scheithauer BW: Pituitary adenomas in childhood and adolescence: Result of transsphenoidal surgery. J Neurosurg 80: 209-216, 1994.
13. Fujji K, Chambers MS, Rhotan AL Jr. Neurovascular relation ships of the sphenoid sinüs. J . Neurosurg 50: 31-39, 1979.
14. Krisht FA, Barrow DL, Bornett WD et al.: The microsurgical Anatomy of the Superior Hypophyseal Artery. Neurosurgery Vol 35, No:5, November 1994
15. Renn HW, Rhoton AC: Microsurgical anatomy of the sellar region. J. Neurosurg Vol:43, September 1975
16. Rhoton AL Jr, Hardy DG, Chambers SM: Microsurgical anatomy and dissection of the sphenoid bone, cavernous sinus and sellar region. Surg Neurol 12:63-104, 1979.
17. Comtois R, Beauregard H, Somma M, et al: The Clinical and Endocrine Outcome to Transsphenoidal Microsurgery of Nonsecreting Pituitary Adenomas. Cancer 68: 860-866, 1991.
18. Ebersold MJ, Quast LM, Laes ERJ, et al: Long-term results in transsphenoidal removal of nonfunctioning pituitary adenomas. J Neurosurg 64:713-719, 1986.
19. Black PM, HSV WD, Klibamski A, Kliman B, et al: Hormon production in clinically non functioning pituitary adenomas. J Neurosurg 66: 244-250, 1987.
20. Kremer P, Farsting M, Human J, Sontar K: MRI imaging of residual tumor tissue after transsphenoidal surgery of hormone inactive pituitary adenomas, a prospective study. Acta Neurochir (Wien) 65: 27-30, 1996.
21. Wilson CB : Extensive personal experience 'surgical management of pituitary tumors'. Journal of Clin Endocrinol and Metab Vol: 82, No:8, May 1997.
22. Forsyth IA, Wallis M: Growth Hormone and prolactin- Molcular and functional evolution. J Mammary Gland Biol 7 (3):291-312, 2002
23. Couldwel TW, Simard TM, Weiss HM: Surgical management og Growth hormone-secretory and prolactin-secreting pituitary adenomas in Schimidek HH, Sweet WH (eds), operative neurosurgical techniques, indications, methods and results. pp. 305-313, 1995.
24. Jaquet P: Medical therapy of prolactinomas Acta Endocrinologica 129 (suppl) 31-33, 1993.
25. Landolt AM: Prolactinomas; Pre-operative bromocriptine treatment perspectives in Neurological surgery 1: 105-119, 1990
26. Barrow DL, Tindall GT, Kovacs K, et al: Clinical and pathological effects of bromocriptin on prolactin-secreting and other pituitary tumors. J Neurosurg 60: 1-7, 1984.
27. Serri O, Beauregard C, Hardy J: Long-Term Status and Disease-Related Morbidity in 53 Postoperativ Patients with Acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 89(2): 658-661, 2004.
28. Ross DR, Wilson CB: Result of transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenoma in series of 214 patients. J Neurosurg 68: 854-867, 1988.
29. Bogan JE, Tyyrell BJ, Wilson CB: transsphenoidal microsurgical management of cushing's disease : Report of 100 cases. J Neurosurg 59: 195-200, 1983.
30. Mampalam TJ, Tyrrell JB, Wilson CB: Transsphenoidal Microsurgery for Cushing's Disease. Annals of Internal Medicine 109: 487-493, 1988.
31. Shimon I, Ram Z, Cohen Z et al: Transsphenoidal Surgery for Cushing's Disease: Endocrinological Follow-up Monitoring of 82 Patients. Neurosurgery Vol. 51, No. 1, 2002.

32. Zervas NT: Surgical result for pituitary adenomas: Result of international survey. In Black PM, Zervas NT, Ridgeway EC, Martin J (eds): Secretory Tumors of the Pituitary Gland. New York, Raven Press, 1984, pp 377-385.
33. Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D: Complications of Transsphenoidal Surgey: Results of a National Survey, Review of the Literature, and Personal Experience. Neurosurgery Vol. 40, No. 2, 1997.
34. Grisgsby PW, Simpson JR, Fineberg B: Late regrowth of pituitary adenomas after irradiation and/or surgery. Cancer 63: 1308-1312, 1989.

Presentation ID / Sunum No= 188

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Collimation Reduces Radiation Exposure to Endoscopic Spine Surgeon: A Prospective Randomized Study

H. Yener Erken[1]

[1] *Department of Orthopaedic Surgery, Canakkale Onsekiz Mart University Faculty of Medicine, Canakkale, Turkey*

Introduction

Following the introduction of percutaneous posterolateral nucleotomy by Kambin in 1973 [1], the transforaminal percutaneous endoscopic lumbar discectomy (PELD) technique, which has evolved in recent years, is becoming the preferred choice of treatment for the management of lumbar disc herniation (LDH) [2-6]. However, fluoroscopy guidance is required for a safe percutaneous approach and accurate localization of the endoscope. [7] Additionally, most percutaneous spine procedures are performed with fluoroscopic guidance.

Fluoroscopic images have been increasingly used in spine surgery and its frequent use engenders concerns about radiation exposure to surgical staff. The amount of radiation exposure to each patient has been deemed safe.[8,9] However, the lifetime exposure to radiation by the surgical team is significant and may be a health concern. Studies have demonstrated an increased incidence of thyroid malignancies among orthopaedic surgeons as well as high radiation exposure to the hands.[10-12] Radiation exposure to surgical staff depends on multiple parameters. These parameters had been reported as; total exposure duration, the distance from the beam to surgeon, the orientation of the beam, the position of the surgeon within the operative field, and the use of protective shields.[13]

Many publications have addressed the effect of radiation exposure in various percutaneous spine procedures, such as vertebroplasty, kyphoplasty, percutaneous pedicle screw insertion, MIS transforaminal lumbar interbody fusion (TLIF), and PELD. [7,8,14-21] In order to reduce radiation exposure during fluoroscopy, cadaver studies have focused on techniques such as positioning of the C-arm, pulsed fluoroscopy, and collimation. [22] To the best of our knowledge, there are no published clinical studies comparing collimation and standard fluoroscopy on the surgeon's radiation exposure during spine surgery. The objective of the present study is to evaluate the effectiveness of collimation in reducing radiation exposure of the surgeon during PELD.

Material and Methods

Following approval from the Institutional Review Board, we performed a prospective single center study for a series of consecutive patients who had undergone transforaminal PELD for the treatment of LDH. We recorded demographic and surgical data including age, gender, height, weight, body mass index (BMI), diagnosis, fluoroscopy time, and surgical time. We prospectively evaluated the radiation exposure to the operating surgeon during the surgeries of the patients who underwent transforaminal PELD between May 2019 and September 2019. All of the surgeries have been performed by a single surgeon (HYE). We only included the patients who recieved surgery for single level LDH. We did not include patients who underwent interlaminar PELD. Fluoroscopy machines and personal gamma radiation dosimeters recorded the total fluoroscopy time and radiation exposure to the surgeon in all surgeries. The dose of the radiation exposure was measured by badge dosimeter. The operating surgeon used the same radiation dosimeter (Eco-Test DKG-21, Sparing-Vist Center, Ukraine) during the surgeries and placed it at his left chest outside the lead apron in order to establish a standard for measuring whole body ionizing radiation exposure. We performed all of th surgeries while the x-ray source of the fluoroscopy was under the table. We sent to an independent

physician for analysis and recorded total flouroscopy times and radiation exposures to the surgeon at the end of each surgery. The dosimeters were stored away from radiation sources between the surgeries in the surgeons' lockers.

As foraminoplasty using free hand reamers is a longer procedure and requires more fluoroscopy shots, we divided the patients into two subgroups. The first group consisted of 16 patients who had a transforaminal PELD who did not need a foraminoplasty using free hand reamers. The second group consisted of 16 patients who had a transforaminal PELD and needed a foraminoplasty using free hand reamers. We compared radiation exposure to the operating endoscopic spine surgeon using a standard x ray versus the collimated x ray beam technique for each subgroup individually and overall. In each subgroup we randomized the patients based on the order in which they presented to our institution. We assigned one patient to receive the surgery with the collimated fluoroscopy views and the next to receive the surgery with standard fluoroscopy views and continued in this order until all patients were assigned. a fluoroscopic view technique. All patients in this study consented to being included in the study and to receive the surgery with either the collimated or standard fluroscopy views before their surgeries. We informed the patients that they would recieve the fluoroscopic views on the order in which they entered our institution. The patients who did not consent to being included in the study were excluded.

Statistical analysis was performed by using IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 21 software. We checked the correlation of radiation exposure with total fluoroscopy time, surgical time, level of the LDH, height, weight, and BMI in each subgroup and overall. Correlations of variables were assessed using Pearson-r correlation coefficients. The significance was set at the $p<0.05$ level.

Results

We analyzed 32 patients who underwent transforaminal PELD between May 2019 and December 2019. In both groups, as well as overall, the recorded radiation exposure to the surgeon was significantly less in the surgeries using the collimated x ray beam technique. In the first subgroup; 0.070 mSv vs 0.035 mSv per surgery (p=0,037), in the second subgroup; 0.160 mSv vs 0.039 mSv per surgery (p=0,005), overall; 0.104 mSv vs 0.036 mSv per surgery. (p=0,001) There was no significant difference in fluoroscopy time and operation time between the surgeries using the standard and collimated x ray beam technique in both subgroups and overall. (p>0.05) Radiation exposure to the surgeon showed no correlation with the level of the LDH, age, height, weight, and BMI. (p>0.05)

Discussion

In a recent study, Ahn et al [7] evaluated the the radiation exposure of the surgeons during PELD and calculated the allowable number of cases per year. In their study they found no significant correlations between operation time and fluoroscopy time. They reported radiation doses per operated level were as follows: neck, 0.0785 mSv; chest, 0.1718 mSv; right upper arm, 0.0461 mSv; left ring finger, 0.7318 mSv; and right ring finger, 0.6694 mSv. These results are consistent with our results. However we found a positive correlation with total fluoroscopy time and surgical time in our study. In Ahn et al's study the protective effects of a lead collar and lead apron were demonstrated by the reduction of the radiation dose by 96.9% and 94.2%, respectively. They concluded that, with regard to whole-body radiation, 5379 operations could be performed per year using a lead apron, whereas only 291 operations can be performed without using a lead apron.

In two separate studies of Mroz et al [20,23] evaluated radiation exposure to the eyes, extremities, and whole body during kyphoplasty and percutaneous pedicle screw placement. They measured the whole body exposure as 0.248 + 0.170 mSv/vertebra, the eye exposure as 0.271+ 0.200 mSv/vertebra, and hand exposure as 1.744 + 1.173 mSv/vertebra during kyphoplasty, and eye exposure as 0,0235 mSv per secrew and hand exposure as 0.103 mSv per screw during percutaneous pedicle screw placement. They recommended to use ''hands-off'' technique and appropriate shielding (eg, lead glasses) to reduce the radiation exposure to the eyes and hands. Additionaly it should be kept in mind that the following factors could reduce radiation exposure during intraoperative use of C-arm; (1) distance from the patient, (2) C-arm configuration, (3) radioprotective equipments, Yamashita et al [22] revealed the effectiveness of pulsed and collimated x-ray beams in reducing radiation exposure doses resulting from C-arm fluoroscopy. In their

cadaver study, they have focused on techniques such as positioning of the C-arm, pulsed fluoroscopy, and collimation. They showed that when the x ray source was under the table the doses of the dosimeters were substantially lower with collimation than without collimation; the dose ratios when collimated fluoroscopy was compared with noncollimated fluoroscopy the dosimeters were estimated to be 73.6% and 75.6%, respectively. In their study the same trends were observed with the source over the table and in the lateral position. These results are consistent with the results of our study. Also we want to emphasize that the main advantage of collimation application is that it does not require any expense and new equipment. On a regular fluoroscopy machine the settings can easily be changed to collimation mode.

In conclusion the use of the collimated x ray beam technique during transforaminal PELD might significantly reduce the endoscopic spine surgeon's exposure to radiation. Endoscopic spine surgeons should consider to use the collimated x ray beam technique during transforaminal PELD in order to get exposed to less radiation. Future studies comparing radiation exposure of the surgeon with pulsed flurosocopy to collimation and standard fluoroscopy would be beneficial in order to understand the optimal imaging technique in terms of radiation exposures.

References

1. Kambin P, Sampson S. Posterolateral percutaneous suction-excision of herniated lumbar intervertebral discs. Report of interim results. Clin Orthop Relat Res 1986; 207:37-43.
2. Ahn Y, Lee SH, Park WM, Lee HY. Posterolateral percutaneous endoscopic lumbar foraminotomy for L5-S1 foraminal or lateral exit zone stenosis. Technical note. J Neurosurg 2003; 99:320-3.
3. Kim JS, Choi G, Lee SH. Percutaneous endoscopic lumbar discectomy viacontralateral approach: A technical case report. Spine 2011;36:E1173-8.
4. Lee SH, Kang HS, Choi G, Kong BJ, Ahn Y, Kim JS, Lee HY. Foraminoplastic ventral epidural approach for removal of extruded herniated fragment at the L5-S1 level. Neurol Med Chir (Tokyo) 2010;50:1074-8.
5. Ruetten S, Komp M, Merk H, Godolias G. Surgical treatment for lumbar lateral recess stenosis with the full-endoscopic interlaminar approach versus conventional microsurgical technique: A prospective, randomized, controlled study. J Neurosurg Spine 2009;10:476-85.
6. Choi KC, Kim JS, Ryu KS, Kang BU, Ahn Y, Lee SH. Percutaneous endoscopic lumbar discectomy for L5-S1 disc herniation: transforaminal versus interlaminar approach. Pain Physician 2013;16:547-56.
7. Ahn Y, Kim CH, Lee JH, Lee SH, Kim JS. Radiation exposure to the surgeon during percutaneous endoscopic lumbar discectomy: a prospective study. Spine. 2013;38(7):617-25. doi: 10.1097/BRS.0b013e318275ca58.
8. Jones DP, Robertson PA, Lunt B, et al. Radiation exposure during fluoroscopically assisted pedicle screw insertion in the lumbar spine. Spine 2000;25:1538-41.
9. Perisinakis K, Theocharopoulos N, Damilakis J, et al. Estimation of patient dose and associated radiogenic risks from fluoroscopically guided pedicle screw insertion. Spine 2004;29:1555-60.
10. Dewey P, Incoll I. Evaluation of thyroid shields for reduction of radiation exposure to orthopaedic surgeons. Aust N Z J Surg 1998;68:635-6.
11. Hafez MA, Smith RM, Matthews SJ, et al. Radiation exposure to the hands of orthopaedic surgeons: are we underestimating the risk? Arch Orthop Trauma Surg 2005;125:330-5.
12. Smith GL, Briggs TW, Lavy CB, et al. Ionising radiation: are orthopaedic surgeons at risk? Ann R CollSurgEngl 1992;74:326-8.
13. Erken HY , Burc H, Saka G, Akmaz I, Aydogan M. Can radiation exposure to the surgeon be reduced with freehand pedicle screw fixation technique in pediatric spinal deformity correction? A prospective multicenter study. Spine 2014 15;39(6):521-5. doi: 10.1097/BRS.0000000000000172.
14. Bindal RK, Glaze S, Ognoskie M, et al. Surgeon and patient radiation exposure in minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion. Neurosurg Spine 2008;9:570-3.
15. Fitousi NT, Efstathopoulos EP, Delis HB, et al. Patient and staff dosimetry in vertebroplasty. Spine (Phila Pa 1976) 2006;31: E884-9; discussion E890.
16. Harstall R, Heini PF, Mini RL, et al. Radiation exposure to the surgeon during fluoroscopically assisted percutaneous vertebroplasty: a prospective study. Spine (Phila Pa 1976) 2005;30:1893-8.
17. Kallmes DF, Roy SS, et al. Radiation dose to the operator during vertebroplasty: prospective comparison of the use of 1-ee syringes versus an injeetion deviee. AJNR Am J Neuroradiol 2003;24: 1257-60.

18. Kim CW, Lee YP, Taylor W, et al. Use of navigation-assisted fluoroscopy to decrease radiation exposure during minimally invasive spine surgery. Spine J 2008;8:SS4-90.
19. Kruger R, Faciszewski T. Radiation dose reduction to medical staff during vertebroplasty: a review of techniques and methods to mitigate occupational dose. Spine (Phila Pa 1976) 2003;28:1608-13.
20. Mroz TE, Yamashita T, Davros WJ, et al. Radiation exposure to the surgeon and the patient during kyphoplasty. Spinal Disord Tech 2008;21:96-100.
21. Synowitz M, Kiwit J. Surgeon's radiation exposure during percutaneous vertebroplasty. Neurosurg Spine 2006;4:106-9.
22. Yamashita K, Higashino K, Hayashi H, Hayashi F, Fukui Y, Sairyo K. Pulsation and Collimation During Fluoroscopy to Decrease Radiation: A Cadaver Study. JB JS Open Access. 2017 Dec 19;2(4):e0039. doi: 10.2106/JBJS.OA.17.00039. eCollection 2017 Dec 28.
23. Mroz TE, Abdullah KG, Steinmetz MP, Klineberg EO, Lieberman IH. Radiation exposure to the surgeon during percutaneous pedicle screw placement. J Spinal Disord Tech. 2011;24(4):264-7.

Presentation ID / Sunum No= 195

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Postoperatif Spinal Enfeksiyonlarda Serum Prokalsitonin Düzeyinin Tanı ve Takip Değeri

Dr.Öğr.Üyesi Birol Özkal
Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi A.D.

Özet

Amaç: Çoğunlukla piyojenik olan omurga enfeksiyonunda serum Prokalsitonin değerinin, hastanın tanısının konmasında ve takip edilmesindeki etkinliğine ilişkin raporlar sınırlıdır. Biz bu çalışmada postoperatif spinal enfeksiyonu olan hastalarda prokalsitoninin tanı ve takipdeki etkinliğini WBC, CRP, ESR değeri gibi klasik biyobelirteçlerle karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntemler : Çalışmamıza 2019-2020 yılları arasında ALKÜ Eğitim Araştırma Hastanesi beyin cerrahisi kliniğinde omurga cerrahisi operasyonu sonrasında postoperatif spinal enfeksiyon gelişen 17 hasta dahil edildi. Hastaların WBC, CRP, ESR ve Prokalsitonin düzeyleri tanı anında ve tedavileri boyunca takip edilerek karşılaştırıldı.

Bulgular: PCT, antibiyotik tedavisinin başlamasından sonra belirgin şekilde azaldı, ancak daha değişiklikler dikkat çekici değildi. Buna karşılık, CRP, ESR ve WBC değerleri tedavi boyunca kademeli olarak azaldı.

Sonuç: Serum prokalsitonin düzeyi spinal enstrumantasyon operasyonu uygulanan hastalarda erken dönemde bakteriyel enfeksiyon varlığının saptanmasında ve başlanan tedavinin uygunluğunun değerlendirilmesinde etkin bir yöntemdir

Key Words: Postoperatif spinal enfeksiyon, Prokalsitonin, biyobelirteç

Diagnosıs and Follow-Up Value of Serum Levels of Procalcıtonın in Postoperative Spinal Infections

Abstract

Aim: There are only limited case reports on the efficacy of the serum level of procalcitonin in diagnosing and following-up patients with spinal infection which is mostly pyogenic. This study intends to compare the efficacy of procalcitonin in the diagnosis and follow-up of patients with postoperative spinal infections using classical biomarkers like WBC, CRP and ESR.

Methods: 17 patients who developed a postoperative spinal infection after spinal surgery in the neurosurgery clinic of the ALKU Training and Research Hospital between 2019 and 2020 were recruited for the study. The WBC, CRP, ESR and Procalcitonin levels of the patients were compared at the time of diagnosis and during their treatment.

Results: PCT decreased remarkably after the starting of the antibiotic treatment, but no other significant changes were observed. In contrast, CRP, ESR and WBC levels gradually decreased during treatment.

Conclusion: Serum level of procalcitonin is an effective method in determining the presence of bacterial infections in the early stage and evaluating the appropriateness of the treatment initiated in patients undergoing spinal instrumentation.

Keywords: Postoperative spinal infection, Procalcitonin, biomarker

1. Giriş

Cerrahi prosedür nedeniyle vertebra gövdesi, intervertebral diskler veya paravertebral dokulardaki gelişen mikrobiyolojik enfeksiyon postoperatif spinal enfeksiyon olarak adlandırılır. Postoperatif spinal enfeksiyonlar viral, fungal yada paraziter etkenler nedeniyle olmakla birlikte, sıklıkla bakteriyel sebeplerden kaynaklanmaktadır. Cerrahi yöntemlerdeki ilerlemeye ve yeni antibiyotiklerin gelişmesine rağmen, omurga cerrahisi ve prosedürlerindeki artış nedeniyle postoperatif omurga enfeksiyonlarının görülme sıklığı artmaktadır [1]. Omurga cerrahisi esnasında enstruman kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Enstrüman kullanılan spinal operasyonlardan sonra gelişen spinal enfeksiyonlar, erken tanının ve tedaviye başlamanın önemli olduğu, enstrümantasyonun değiştirilmesine veya çıkarılmasına yol açan, yaşam kalitesini etkileyen, maliyetli bir kompilikasyondur. Profilaktik önlemlere rağmen yetişkinlerde spinal cerrahi sonrası % 0.7-15 oranında cerrahi alan enfeksiyonu ve %1 morbidite ve mortalite bildirilmektedir [1,2,3].

Spinal enfeksiyonun teşhisi fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik çalışmaya dayanmaktadır [1]. Enfeksiyonun erken dönemde saptanması ve takip edilmesi tedavinin süresini ve başarısını etkilemektedir [4]. Spinal operasyonlar sonrası gelişen yara yeri enfeksiyonlarda tanı ve takip için serum C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimantasyon hızı (ESR), beyaz kan hücresi (WBC) sayısı gibi klasik biyobelirteçler kullanılmaktadır [1].

İlk kez 1983 yılında staphylococcus aureus tarafından oluşturulan toksik şok tablosunda yükseldiği fark edilen procalsitonin, biyobelirteç olarak ilk kez 1993 yılında tanımlanmıştır [5,6]. Serum prokalsitonin (PCT) düzeyi, bakteriyel enfeksiyonu bakteriyel olmayan enfeksiyondan ayırmak için kullanılmaktadır. Çoğunlukla piyojenik olan omurga enfeksiyonunda serum PCT değerinin, hastanın tanısının konmasında ve takip edilmesindeki etkinliğine ilişkin raporlar sınırlıdır. Biz bu çalışmada postoperatif spinal enfeksiyonu olan hastalarda prokalsitoninin tanı ve takipdeki etkinliğini WBC, CRP, ESR değeri gibi klasik biyobelirteçlerle karşılaştırmayı amaçladık.

2. Materyal Method

Çalışmamıza 2019-2020 yılları arasında ALKÜ Eğitim Araştırma Hastanesi beyin cerrahisi kliniğinde omurga cerrahisi operasyonu esnasında ensturuman kullanılan hastalarda postoperatif spinal enfeksiyon gelişen hastalar dahil edildi. Tanı fizik muayene, laboratuvar testleri ve radyolojik çalışmalarla konuldu. Fizik muayenede operasyon sahasında ağrı, akıntı, kızarıklık, şişlik gözlenen ve ateşi yükselen hastalar değerlendirilmeye alındı. Enfeksiyon alanının radyolojik incelemesi basit radyografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans ile yapıldı. Klinik semptomların şiddetlenmesi durumunda ek görüntüleme çalışması yapıldı. Tüm hastalara antibiyotik başlanmadan önce rutin laboratuar testlerine ek olarak WBC, CRP, ESR ve PCT testleri istendi. Diğer bölgelerde ek enfeksiyonu varlığını değerlendirmek için kapsamlı sistemik değerlendirme yapıldı. Tüm hastalardan kan, idrar ve boğaz mikrobiyolojik kültürleri alındı. Operasyon sahasından akıntısı olan hastalardan ek olarak yara kültürü alındı. Enfeksiyon tanısı konulan hastalara ilk kabul gününden taburcu oluncaya kadar en az haftada bir kez 4 hafta boyunca serum WBC, CRP, ESR ve PCT değerleri not edildi. İlk prokalsitonin değeri 1.8 ng/ml'nin altında olan, tıbbi kayıtların retrospektif gözden geçirilmesi ile tüberküloz, fungal, paraziter ve viral enfeksiyonu olan, laboratuvar sonuçları olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların uzun süreli steroid kullanımı, immün yetmezlik, diyabet, böbrek hastalığı öyküsü sorgulandı ve bu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kültür sonucunda polimikrobiyal üreme gözlenenler kontaminasyon olarak kabul edildi ve veriler çalışmadan çıkarıldı. Cerrahi bölge cildinde lokal enfeksiyonu ya da dikiş reaksiyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca tedavi sırasında biyobelirteçlerin akut yükselmesi durumunda, de novo enfeksiyonunun gelişip gelişmediğini veya spinal enfeksiyonun şiddetlenmesini ayırt etmek için kapsamlı bir değerlendirme yapıldı. Laboratuar sonuçlarının her hafta ortalaması alındı ve haftalık değişiklikler değerlendirildi.

Çalışma sonucunda tüm hastaların WBC, CRP, ESR ve PCT test sonuçlarındaki değişim grubu istatistiksel olarak değerlendirildi. İstatistiksel analiz SPSS sürüm 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Hastaların değerleri Independent t ve Kolmogorov-Smirnov testi ile karşılaştırıldı. p değeri <0.05 olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.Çalışma Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik kurulunun 22/04/2020 tarih ve 18/2 sayılı izni ile yapıldı.

3. Sonuçlar

Çalışmaya 9 kadın 8 erkek olmak üzere 17 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 57,3 (43-76) idi. Hastaların ortalama 23.8 (12-38) günde enfeksiyon tanısı konulmuştur. On bir hastada lomber enfeksiyon (%64,7), ikisinde servikal (%11,8) ve 4 tanesi torasik ve torakolomber (%23,5) enfeksiyon vardı (TABLO

1). Hastaların tümünden idrar, kan ve boğaz kültürü 6 hastadan yara kültürü alındı. Kan ve yara kültüründe 4 hastada etken olarak Staphylococcus epidermidis, 3 hastada Staphylococcus aureus saptandı. Etken saptanamayan 10 hastaya ampirik antibiyotik tedavisi uygulandı. Ortalama 47,1 gün (35-95) uygun antibiyotik ile tedavi edildi. PCT düzeyinin 2 hastada tedavi esnasında yeniden yükselmeye başlaması nedeniyle antibiyotik değişikliği yapıldı. Altı hastaya enfeksiyon alanı temizlemek için yara debritmanı ve yıkama yapıldı. Ortalama ESR, CRP ve WBC değerleri antibiyotik tedavi öncesi ile tedavinin 4. haftası arasında anlamlı farklılık bulundu ($P<0,05$). Bununla birlikte ESR'nin grafik olarak çizildiğinde 2. ve 3. haftalarda nispeten daha az düştüğü gözlenmiştir (Şekil 1). Buna karşılık, CRP ve WBC değerleri tedavi boyunca kademeli olarak azaldı (Şekil 2-3). PCT, antibiyotik tedavisinin başlamasından sonra belirgin şekilde azaldı ($P<0,05$), ancak daha sonraki haftalarda bulunan değişiklikler dikkat çekici değildi (şekil 4).

4. Tartışma

Tiroid bezinin parafoliküler hücreleri tarafından üretilen PCT, 116 amino asitten oluşan bir peptittir [7,8]. Serum PCT konsantrasyonu sağlıklı yetişkinlerde <0.05 µg / dL'dir. Prokalsitonin üretimini artıran asıl etken enfeksiyonlar olmakla birlikte, dokuda inflamasyona sebep olan herşey PCT üretimini arttırmaktadır [9]. Büyük aseptik cerrahi operasyonlardan sonra diğer inflamatuar biyobelirteçler 15 güne kadar yüksek kalabilir. Aksine PCT az miktarda ve kısa süreliğine yükselir. Teorik olarak, PCT'nin bu özellikleri, özellikle spinal enstrümantasyon ameliyatından sonra, cerrahi stresin neden olduğu aseptik inflamasyondan bakteriyel enfeksiyonu ayırmak için diğer belirteçlerden daha yararlı olduğunu göstermektedir [4]. Postoperatif 48 saat ve üzerinde PCT düzeyinin 1.8 ng/ml değerinden yüksek olması (duyarlılık %94, özgüllük %91) enfeksiyonu düşündürmektedir [10,11]. Bizde çalışmamızda PCT değerinin bu kurala göre değerlendirdik.

Viral enfeksiyonlarda interferon gama ile üretimi zayıflatılan PCT bakteriyel enfeksiyonlar için daha spesifik bir belirteçtir [8]. PCT bakteriyel ve viral infeksiyon arasındaki ayırımı yapabilir, viral infeksiyonlu hastalarda bakteriyel süperinfeksiyon varlığını gösterebilir [12,13,14]. Bakteriyel enfeksiyondan farklı olarak fungal enfeksiyonlarda PCT değeri düşük düzeyler gözlenir [15]. Diğer biyobelirteçler ile karşılaştırıldığında serum PCT seviyesi viral ve fungal enfeksiyonlardan daha çok bakteriyel enfeksiyonlara daha spesifik cevap vermektedir.PCT değerinde tedavi esnasında yükselme olması ise antibiyotik değişikliğine gidilmesini gerektirir [17]. Bizde çalışmamızda PCT düzeyleri yeniden yükselmeye başlayan 2 hastamızda antibiyotik değişikliği yapmak zorunda kaldık.

Prokalsitonin değerinin düşük olması bakteriyel infeksiyon varlığını dışlamaz. İnfeksiyonun erken evresinde, lokal enfeksiyonlarda, İnfektif endokarditte düşük olabilir. Emin olunamayan vakalarda serum PCT tekrar edilmesi gereklidir. Bizde çalışmamızda lokal cilt enfeksiyonu olan ve PCT değeri düşük olan hastaları çalışma dışı bıraktık.Enfeksiyon başladıktan 2-6 saat sonra yükselmeye başlayan PCT 6-12 saate pik yapmaktadır. PCT'nin yarılanma ömrü 24 saattir [1,16] Bakteriyel infeksiyonu olan hastalarda antibakteriyel tedavinin başlanmasından sonra hızla azalır. İlk 24 saat içinde prokalsitonin kan düzeyinin %30'dan fazla düşmesi antibiyotiğin uygun olduğunu gösterir[17]. Spinal cerrahi sonrası gelişen enfeksiyonu için biobelirteç araştırılan bir çalışmada erken dönemde (başvuru ve ilk 5 gün) hastalardaki CRP, WBC ESR ve PCT değerleri araştırılmış ve PCT'nin ameliyat sonrası akut dönemde cerrahi alan enfeksiyonunun saptanmasında sırasıyla % 100 duyarlılık ve % 95.2 özgüllük ile en duyarlı ve spesifik belirteç olarak değerlendirmiştir [2]. Bizim çalışmamızda da hastaların serum PCT düzeylerinin ilk gelişlerinde yüksek olduğunu antibiyotik başladıktan hemen sonraki kontrollerinde hızla düştüğünü ve sonrasında normal sınırlar içerisinde kaldığını saptadık.

Spinal enstrumantasyon sonrası enfeksiyonu belirlemek için yapılan bir çalışmada cerrahi sonrası 6-7 günde nötrofil yüzdesi, Nötrofil Lenfosit oranının PCT'ye göre daha yararlı bir biyobelirteç olarak değerlendirmişlerdir. Operasyon sahasında enfeksiyonu olan ve olmayan hastalarda 6-7 günde PCT değerlerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır [4]. PCT'nin yarı ömrü 20 ila 24 saat arasındadır ve altta yatan enfeksiyonun tedaviye başlanmasından hemen sonra bizim de bulduğumuz gibi hızla azalır. Bizde benzer şekilde 1 hafta sonra normal değerlerine yakın bir değere ulaştığını sonrasında büyük bir değişiklik olmadığını bulduk.

Jeong ve arkadaşlarının bizim çalışmamıza benzer şekilde spinal cerrahi sonrası enfeksiyon gelişen hastalarda serum CRP, WBC ESR ve PCT takipleri ile yaptıkları çalışmada; serum CRP düzeyinin serum PCT'ye göre daha fazla duyarlılık gösterdiği iddia etmekteler. Spinal enfeksiyonu olan hastalarda artmış serum PCT düzeyinin kombine enfeksiyonlarda daha yüksek duyarlılık gösterdiğini söylemekteler [18]. Fakat hepatositlerden sentezlenen akut faz reaktanı olan CRP'nin postoperatif oluşan hafif inflamasyon ve

viral enfeksiyonlarda da yükselmesi nedeniyle PCT nin bakteriyel spinal enfeksiyonlar konusunda daha spesifik olduğunu düşünmekteyiz [19].

5. Conclusion

Serum prokalsitonin düzeyi spinal enstrumantasyon operasyonu uygulanan hastalarda erken dönemde bakteriyel enfeksiyon varlığının saptanmasında ve başlanan tedavinin uygunluğunun değerlendirilmesinde ve etkin bir yöntemdir. Fakat cerrahi sahadaki bakteri eradikasyonunu değerlendirmesinde güvenilir bir yöntem değildir.

Reference

1. Young L , Jeongwook L , Seung-Won C , Sanghyun H , Bumsoo P, Jin-Young Y. Changes of biomarkers before and after antibiotic treatment in spinal infection. Korean J Neurotrauma. 2019;15(2):143-9.

2. Aljabi Y, Manca A, Ryan J, Elshawarby A. Value of procalcitonin as a marker of surgical site infection following spinal surgery. Surgeon 2019;17;2:97-101. https://doi.org/10.1016/j.surge.2018.05.006

3. Fanous AA, Kolcun JPG, Brusko GD, Paci M, Ghobrial GM, Nakhla J, et al. Surgical site infection as a risk factor for long-term instrumentation failure in patients with spinal deformity: a retrospective cohort study. World Neurosurg. 2019;132:e514-e519. https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.08.088

4. Inose H, Kobayashi Y, Yuasa M, Hirai T, Yoshii T, Okawa A. Procalcitonin and neutrophil lymphocyte ratio after spinal instrumentation surgery. Spine: 2019;44 (23):E1356-E1361. doi: 10.1097/BRS.0000000000003157

5. Braithwaite S. Procalcitonin: New insights on regulation and origin. CritCare Med. 2000;28:586-8.

6. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2004;15:39(2):206-17.

7. Samsudin I, Vasikaran SD. Clinical utility and measurement of procalcitonin. Clin Biochem Rev. 2017;38:59-68.

8. Chung YG, Won YS, Kwon YJ, Shin HC, Choi CS, Yeom JS. Comparison of serum CRP and procalcitonin in patients after spine surgery. J Korean Neurosurg Soc. 2011;49:43-48.

9. Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome ClinChimActa. 2005;351(1-2):17-29. https://doi.org/10.1016/j.cccn.2004.08.018

10. Carrol ED, Thomson AP, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. Int JAntimicrob Agents. 2002;20(1):1-9.

11. Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. Crit Care Med. 2008;36(3):941-52. doi: 10.1097/CCM.0B013E318165BABB.

12. Schuetz P, Mueller B, Trampuz A. Serum procalcitonin for discrimination of blood contamination from bloodstream infection due to coagulase-negative staphylococci. Infection. 2007;35(5):352-5.

13. Soreng K, levy R. Procalcitonin: An emerging biomarker of bacterial sepsis. Clin Microbiol Newsl. 2011;33(22):171-178.

14. Chalupa P, Beran O, Herwald H, Kasprikova N, Holub M. Evaluation of potential biomarkers for the discrimination of bacterial and viral infections. Infection 2011;39:411-7. https://doi.org/10.1007/s15010-011-0126-4

15. Sakr Y, Sponholz C, Tuche F. Brunkhorst F, Reinkart K. The role of procalcitonin in febrile neutropenic patients: review of the literature. Infection. 2008 Oct;36(5):396-407 https://doi.org/10.1007/s15010-008-7374-y

16. Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. Intensive Care Med. 1998;24;888-9. https://doi.org/10.1007/s001340050683

17. Hatzistilianou M. Diagnostic and prognostic role of procalcitonin in infections. ScientificWorldJournal. 2010;1(10):1941-6. doi: 10.1100/tsw.2010.181.

18. Jeong DK, Lee HW, Kwon YM. Clinical value of procalcitonin in patients with Spinal infection. J Korean Neurosurg Soc. 2015;58(3):271-275. http://dx.doi.org/10.3340/jkns.2015.58.3.271

19. Clyne B, Olshaker JS. C-reaktif protein. J Emerg Med. 1999;17:1019-25.

Figure 1: The Chart showing weekly averages of the ESR level. The ESR decreased relatively less in 2 and 3 week.

Figure 2: The Chart showing weekly averages of the WBC level. The WBC levels gradually decreased during treatment.

Figure 3: The Chart showing weekly averages of the CRP level. The CRP levels gradually decreased during treatment.

Figure 4: The Chart showing weekly averages of the PCT level. PCT decreased remarkably after the starting of the antibiotic treatment

Table 1: List of patients with postoperative spinal infection

NO	F/M	Age	Operasyon	Postop(day)
1	F	62	L3-S1	38
2	M	56	L2-Iliac	31
3	F	54	C4-C7	25
4	F	61	T10-L2	24
5	M	57	T11,L2	27
6	M	51	L3-S1	21
7	F	49	L4-S1	22
8	M	43	L2-L5	21
9	F	46	L3-L5	19
10	F	56	L2-Iliac	23
11	M	73	L3-L5	24
12	M	69	L2-Iliac	27
13	M	57	L1-L5	29
14	F	48	C5-C7	15
15	F	76	L4-S1	31
16	M	59	T9-L2	12
17	F	52	T11-L2	16

Postop: Time of diagnosis on postoperative infection, F/M: Female/male, operation: operation area

Figure 1:

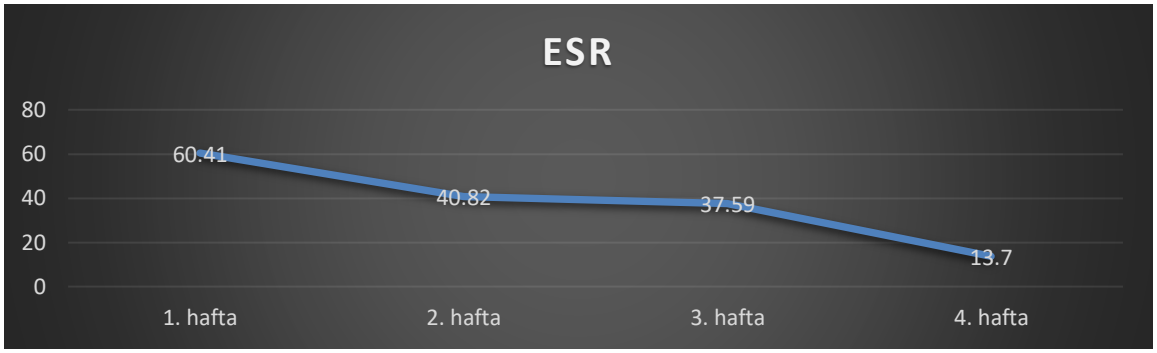


Figure 2:

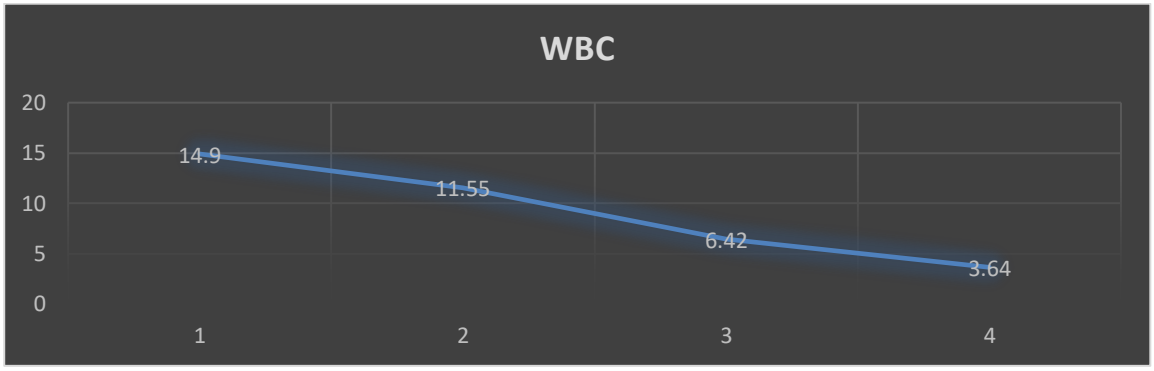


Figure 3:

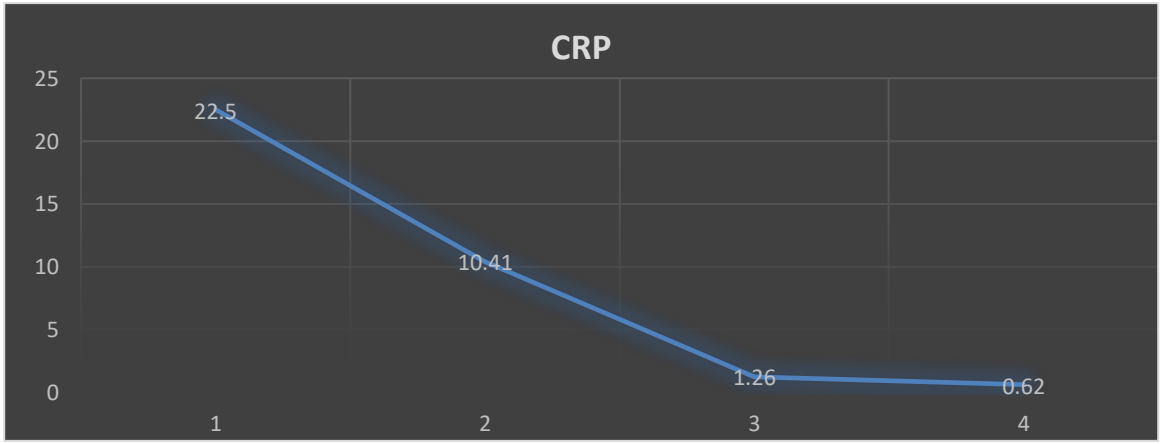
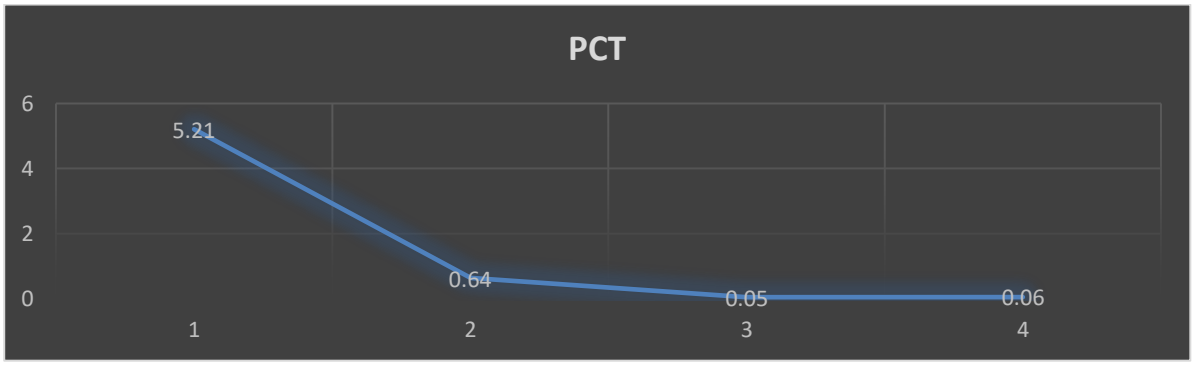


Figure 4:



Presentation ID / Sunum No= 197

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Preeklampsi Hipermagnezemi ve Yoğun Bakım

Erdinç Koca
Uzman Doktor
Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Preeklampsi, daha önceden tansiyon yüksekliği olmayan bir kadında gebeliğinin 20. haftasından sonra başlayan proteinüri ve hipertansiyonun eşlik ettiği tüm organları etkileyebilen multisistemik bir hastalıktır. Preeklamptik gebelerde antihipertansif ve konvülsiyon eşiğini yükseltme etkilerinden yararlanmak için magnezyum sülfat (MgSO4), tedavide önemli ajanlardan biridir. Kan plazma magnesyum seviyesinde artış sonucunda bulantı, bulanık görme, sersemlik, derin tendon reflekslerinde azalma, kas gücünde azalma, solunum depresyonu , kardiyak arrest, meydana gelebilir.

Bizim hastamız 4 gebelik geçirmiş 2 doğum yapmış giriş tansiyonu 220/120 olan preeklampsi tanısı alan 40 haftalık gebeydi. Hastaya MgSO4 infüzyonu başlandı. MgSO4 yükleme dozu olarak 4 ampul (6 g) MgSO4'ün 100 ml %0.9 izotonik sodyum klorür içerisinde 15-20 dakikada intravenöz infüzyonu şeklinde verilmiş. İdame tedavi olarak 13 ampül %15'lik MgSO4 1000 ml ringerlaktat solüsyonu içerisinde 24 saatte verilecek şekilde planlanmış idi.

Hastamıza acil olarak spinal anestezi ile sezeryan yapıldı. Hastada peroperatif kas güçsüzlüğü, nefes darlığı, uykuya meyil olması nedeniyle postoperatif takip amaçlı reanimasyon yoğun bakıma alındı. Hastanın derin tendon reflekslerinde azalma, kaslarda güçsüzlük, nefes darlığı olduğu görüldü. Hastanın sorgulamasında preeklampsiye bağlı MgSO4 infüzyonu başlandığı tespit edilmesi üzerine kan plazma magnezyum değerlerine bakıldığında 14,6 mg/dl olduğu görüldü. Hastaya furosemid, mayi replasmanı, ca glukonat replasmanı başlandı. Magnezyum plazma düzeyi takip edilen hastanın magnezyum değerlerinin düşmesiyle klinik düzelme görüldü.

Anahtar Kelimeler. Preeklamsi, hipermagnezemi, yoğun bakım

Preeclampsia Hypermagnesia and Intensive Care

Preeclampsia is a multicythemic disease that can affect all organs accompanied by proteinuria and hypertension that starts after the 20th week of pregnancy in a woman who did not have high blood pressure before. It is one of the important agents in the treatment of magnesium sulfate (MgSO) due to its antihypertensive and convulsion threshold effects in preeclamptic pregnant women. Increase in blood plasma magnesium level nausea, blurred vision, drowsiness, decrease in deep tendon reflexes, decrease in muscle strength respiratory depression cardiac arrest may occur.

Our patient was a 40-week pregnant woman who was diagnosed with preeclampsia, who had 4 pregnancies and had 2 deliveries and had an entry blood pressure of 220/120. MgSO4 infusion was started to the patient. As a loading dose of MgSO4, 4 ampoules (6 g) of MgSO4 in 100 ml 0.9% isotonic sodium chloride were administered as an intravenous infusion over 15-20 minutes. As a maintenance treatment, 13 ampoules of 15% MgSO4 in 1000 ml ringer's lactate solution were planned to be given in 24 hours.

Our patient was urgently delivered by cesarean section under spinal anesthesia.The patient was taken to the intensive care unit for postoperative follow-up due to muscle weakness, shortness of breath, and

tendency to sleep. It was observed that the patient had decreased deep tendon reflexes, muscle weakness, shortness of breath. In the interrogation of the patient, it was determined that MgSO infusion was started due to preeclampsia, and when the blood plasma magnesium values were examined, it was seen that it was 14.6 mg / dl. Furosemide, fluid replacement, and ca gluconate replacement were initiated. The magnesium values of the patient whose magnesium plasma level was monitored. Clinical improvement was observed with the decrease in magnesium values of the patient whose magnesium plasma level was followed.

Giriş

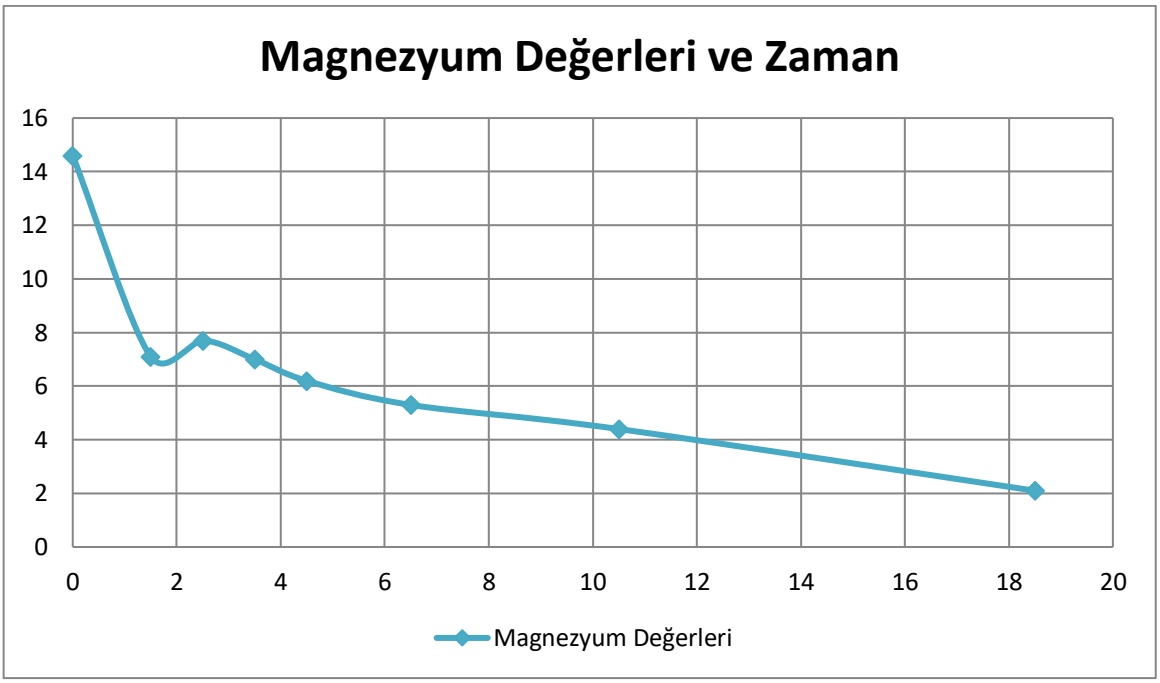
Preeklampsi, daha önceden tansiyon yüksekliği olmayan bir kadında gebeliğinin 20. haftasından sonra başlayan proteinüri ve hipertansiyonun eşlik ettiği tüm organları etkileyebilen multisistemik olan bir hastalıktır (1). Tüm dünyada görülen özellikle gelişmekte olan ülkelerde gebelik sırasındaki ölümlerin önemli bir sebebidir. Maternal ölümlerin % 10-15'i gebeliğe bağlı oluşan hipertansiyon kaynaklıdır (2). Preeklamptik gebelerde antihipertansif ve konvülsiyon eşiğini yükseltme etkilerinden yararlanmak için magnezyum sülfat (MgSO) tedavide kullanılan önemli ajanlardan biridir (3).

Magnezyum sülfat (MgSO4) preeklampside nöbet proflaksisi için, tokolitik olarak erken doğumu engellemek için ve fetal nöroproteksiyon sağlaması için kullanılabilir (4). Serum magnezyum konsantrasyonunun 2,2 mg/dl üzerinde olması hipermagnezemi olarak tanımlanmaktadır. Nadir olarak görülen bu durum yanlış infüzyon uygulamaları, magnezyum içeren antiasit ve laktasif kullanımı sonrasında da görülebilir. Preeklamptik gebelerde ülkemizde en çok tercih edilen ajan magnezyum sülfattır. Kan plazma magnezyum seviyesinde artış sonucu bulantı, bulanık görme, sersemlik, derin tendon reflekslerinde azalma, kas gücünde azalma (4-7 mg/dl), solunum depresyonu (>10 mg/dl), kardiyak arrest (>15 mg/dl) meydana gelişebilir (5,6).

Hipermagnezemi tedavisinde alımın engellenmesi, ca glukonat, furosemid, hemodiyaliz yer almaktadır (7).

Olgu sunumu

Olgumuz 42 yaşında 2 doğum yapmış, 4 gebelik geçirmiş hastaydı. Kadın doğum kliniğinde takipleri esnasında preeklampsi tanısı konularak takibe alınmış idi. Hastanın tansiyonlarının yüksek olması sebebi ile MgSO4 infüzyonu başlanmıştı. Acil olarak sezeryan yapılmak üzere cerrahiye alınan hastaya spinal anestezi altında sezaryan yapılarak 3080 gr ağırlığında canlı bir kız bebek doğurtuldu. Hastamızda peropereatif solunum güçlüğü, yaygın kas gücünde azalma gelişmesi üzerine postoperatif yoğun bakım ünitesine alındı. Yoğun bakıma kabulünde yaygın kas gücü zayıflığı, solunum güçlüğü olduğu görüldü. Işık refleksi normal değerlendirilen hastanın sorgulanmasında MgSO4 infüzyonu başlandığı öğrenildi. Tedavi planının MgSO4 yükleme dozu olarak4 ampul (6 g) MgSO4'ün 100 ml %0.9izotonik sodyum klorür içerisinde 15-20 dakikada intravenöz infüzyonu şeklinde verilmesi ve idame tedavi olarak 13 ampül %15'lik MgSO4 1000 ml ringer laktat solüsyonu içerisinde 24 saatte verilecek şekilde olduğu öğrenildi. Hastanın Elektrokardiyografisi normal değerlendirildi. Sistolik/diyastolik tansiyonu 153/78 mm/Hg nabız 103 atım/dakika olarak tespit edildi. Hastanın kan plazma mg düzeyi bakıldığında 14,6 mg/dl olduğu görüldü. Nefroloji kliniği önersiyle hastaya furosemid, mayi replasmanı, ca glukonat replasmanı başlandı. Magnezyum plazma düzeyi takip edilen hastanın magnezyum değerlerinin (7,1 mg/dl, 7,7 mg/dl, 7 mg/dl, 6,2 mg/dl, 5,3 mg/dl, 4,4 mg/dl, 2,1 mg/dl) düşmesiyle klinik düzelme görüldü. Tablo 1. Hastanın semptomları tamamen düzelmesi üzerine kadın doğum kliniğine devredildi.



Tartışma

Preeklampsi; hipertansiyon, proteinüri ve yaygın ödem ile karakterize gebeliğin 20. haftasından sonra başlayan multisistemik bir hastalıktır (1). Gebelerde preeklampsi , %3 -10 arasında görülmektedir ve kliniğe eklampsi eklenmesi ile hem metarnal hem fetal mortaliteye neden olabilmektedir (8).

Magnezyum sülfat (MgSO4) preeklampside nöbet proflaksisinde ve tokolitik olarak erken doğumun engelenmesinde kullanılır (9). Bizim hastamıza da preeklampsi tanısı konularak MgSO4 infüzyonu başlanmıştı. Magnezyum üç binden fazla enzimin kofaktörü olarak görev alır. Magnezyum birçok dokunun uyarılabilmesinde aktif rol alır (10). Magnezyum kardiyovaskuler sistem üzerinde vaskuler tonusun sağlanmasında önemli rol oynar (11). Hipermagnezemide nöromüsküler alanda asetilkolin salınımındaki azalma bağlı olarak nöromüsküler iletimin bozulmasına neden olur. Bunun sonucunda muskuler paralizi, derin tendon refleksinde azalma, uyuşma, solunum depresyonu gelişebilir. EKG'de P-R mesafesinde uzama, QRS'te genişleme, T dalgasının amplitüdünde artma, bradikardi ve asistolü görülebilir (12,13). Olgumuzda DTR'lerde azalma, kas gücünde azalma, nefes darlığı mevcuttu. Çekilen EKG'si normal sınırlarda görüldü. Hemodinamik parametreleri normal sınırlardaydı.

Hipermagnezemide intravenöz kalsiyum infüzyonu yaşam kurtarıcıdır. Biz de hastamıza hipermagnezimi tanısının konulmasının ardından 450 mg kalsiyum glukonat monohidrat 1144 mg kalsiyum levülinat dihidrat 100 cc %0.9 NaCl içinde 30 dakika içinde infüze edildi. Tedavide alımın engellenmesi, kalsiyum infüzyonu, furosemid ile atılımın artırılması vardır. Ağır seyreden semptomatik ve renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda magnezyumun vücuttan atılabilmesi için hemodiyaliz etkin bir tedavidir (7). Olgumuzda nefroloji kliniği ile tedavi planı yaparak kan magnezyum değerini takip ettik. Başlanan tedavi sonrası magnezyum değerlerinin düşmesi ve klinik düzelmenin hızlı bir şekilde olması hastaya hemodiyaliz gereksinimi olmadığını gösterdi.

Sonuç olarak MgSO4 infüzyonu başlanan hastalarda infüzyonun kontrollü verilmesi kan magnezyum değerlerinin takibi ve hastada klinik bulgular ortaya çıktığında hipermagnezemi gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Özkaya A, Kaya AE, Başbuğ A, et al. Proteinuria in preeclampsia: is it important? Ginecol Pol 2018;89(5):251-6.
2. Duley L. Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and the Carribean. Br J Obstet Gynaecol 1992; 99: 547-53.

3. Yayla M, Bayhan G, Elbey M, Erden AC. Eklampsi ve fetal prognoz: 185 olgunun değerlendirilmesi. T Klin Jinekol Obst 1998; 8: 194-8.
4. Pryde PG, Mittendorf R. Contemporary usage of obstetric magnesium sulfate: indication, contradiction, and relevance of dose. Obstet Gynecol. 2009;114:669-73.
5. During R, Schwarzlos G, Bendel L, Nogel H, Ruting M:Magnesiumbcstimmung in müttcrlican and Nobel schnurzerum noch to- kolyse mit magneziumzu-satz zbl. Gynakol 107: 1186-1189, 1985.
6. Sibai BM. Magnesium sulfate is the ideal anticonvulsant in preeclampsia-eclampsia. Am J ObstetGynecol 1990; 162: 1141-5.
7. Alfrey AC. Normal ve anormal magnezyum metabolizması. In: Schrier RW, ed. Süleymanlar G çeviri editör. Böbrek ve Elektrolit Hastalıkları. 6th ed. Güneş Kitabevi: Ankara, 2005:278-302.
8. Tudela CM, McIntire DD, Alexander JM. Effect of maternal body mass index on serum magnesium levels given for seizure prophylaxis: Obstet Gynecol. 2013;121:314-20.
9. Pryde PG, Mittendorf R. Contemporary usage of obstetric magnesium sulfate: indication, contradiction, and relevance of dose. Obstet Gynecol. 2009;114:669-73.
10. McLean RM. Magnesium and its therapeutic uses: A review. Am J Med 1994;96:63-76.
11. White RE, Hartzell HO. Magnesium ions in cardiac function. BiochemPharmacol 1989;38:859-67
12. Alvarez-Lefmans FJ, Giraldez F, Gamino SM. Intracellular free magnesium in excitablecells: Its measurement and its biologic significance. Can J PhysiolPharmacol 1987;65:91525.

Presentation ID / Sunum No= 201

Oral Presentation / Sözlü Sunum

SCL-90-R Somatizasyon, Anksiyete, Obsesyon ve Depresyon Alt Ölçek Puanlarının Gebeliğe Bağlı Pelvik Kuşak Ağrısı İle İlişkisi

Banuhan Şahin
Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Özet

Amaç: Gebelikte en sık görülen kas-iskelet sistemi şikayetleri pelvik kuşak ağrısıdır (PKA). Psikososyal zorluklar ve psikolojik faktörler PKA ile ilişkili olabilir. Kronik ağrı şikayetlerinin psikolojik sorunlarla ilişkili olduğu kabul edilmesine rağmen, ağrı davranışı ile psikolojik faktörler arasındaki tam ilişki çok net değildir. Bu nedenle Symptom Checklist-90-R (SCL-90-R) somatizasyon, anksiyete, obsesyon ve depresyon alt ölçek puanları ile gebeliğe bağlı PKA arasındaki ilişkiyi ikinci trimesterde araştırmayı hedefliyoruz.

Gereç ve yöntemler: PKA şikayeti ile başvuran yüz kırk altı gebe (hasta grubu) ve gebelik yaşı uyumlu 146 sağlıklı gebe (kontrol grubu) çalışmaya dahil edildi. Hastaneye yatırılan ve klinik olarak değerlendirilen PKA 'lı hastalarda lomber disk herniasyonu, lomber spondilolistezis, lomber spinal stenoz gibi PKA'ya bağlı organik patolojiler dışlandı. Bu kesitsel çalışma, online SCL-90-R anketiyle gerçekleştirildi. PKA'lı hastaların ve sağlıklı gebelerin somatizasyon, anksiyete, obsesyon ve depresyon alt ölçek puanları ölçüldü. Ortalama değerler eşleştirildi ve Student-t test kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi. Korelasyon analizleri için Pearson korelasyon testi uygulandı.

Bulgular: PKA'lı hastalar ile sağlıklı gebelerin SCL-90-R somatizasyon, anksiyete, obsesyon ve depresyon alt ölçek puanları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. (sırasıyla p=0,00, p=0,00, p=0,00 ve p=0,00). PKA'lı gebelerde yaş ile anksiyete arasında pozitif ($r = 0.188$, $p = 0.023$), gebelik haftası ve obsesyon arasında negatif korelasyon ($r = -0.210$, $p = 0.011$) vardı.

Sonuç: SCL-90-R somatizasyon, anksiyete, obsesyon ve depresyon alt ölçek puanları PKA'lı gebelerde daha yüksektir. PKA'lı gebelerde yaş arttıkça anksiyete artmakta ve gebelik haftası azaldıkça obsesyon artmaktadır. PKA'nın tedavisi hamile kadınlarda psikiyatrik tedavi ile birleştirildiğinde daha başarılı olabilmektedir.

Anahtar kelimeler: anksiyete, depresyon, gebelik, pelvik kuşak ağrısı, somatizasyon.

The relation of SCL-90-R somatization, anxiety, obsession, and depression subscale scores with pregnancy related pelvic girdle pain

Abstract

Aim: The most common musculoskeletal complaints in pregnancy is pelvic girdle pain (PGP). Psychosocial difficulties and psychological factors might be associated with PGP. Despite the recognition that excessive pain complaints are associated with psychological problems, the exact relationship between pain behavior and psychological factors are not very clear. So that, we aim to investigate the relationship between the Symptom Checklist-90-R (SCL-90-R) somatization, anxiety, obsession, and depression subscale scores with pregnancy related PGP in the second trimester.

Material and methods: One hundred and forty six pregnant women who were admitted with the complaint of PGP (patient group) and 146 age of gestation matched healthy pregnant women (control group)

were included in the study. Organic pathologies related to PGP such as lumbar disc herniation, lumbar spondylolisthesis, lumbar spinal stenosis were excluded in patients with PGP who had been hospitalized and evaluated clinically. This cross-sectional study was conducted via online SCL-90-R survey. Somatization, anxiety, obsession, and depression subscale scores of patients having PGP and healthy pregnant women were measured. Mean values were paired and evaluated statistically using Student-t test. Pearson correlation test was applied for correlation analyses.

Results: The difference between SCL-90-R somatization, anxiety, obsession, and depression subscale scores of patients with PGP and healthy pregnant women was statistically significant (p=0.00, p=0.00, p=0.00, and p=0.00, respectively). There were a positive correlation between age with anxiety (r=0.188, p=0.023) and a negative correlation between gestational week with obsession (r=-0.210, p=0.011) in pregnant women with PGP.

Conclusion: SCL-90-R somatization, anxiety, obsession, and depression subscale scores are higher in pregnant women with PGP. Anxiety increases as the age increases and obsession increases as the week of pregnancy decreases in pregnant women with PGP. The treatment of PGP can be more successful when combined with the treatment of psychology in pregnant women.

Key words: anxiety, depression, pregnancy, pelvic girdle pain, somatization.

Giriş

Gebelik sırasında gerçekleşen hormonal değişiklikler; ligamentöz eklem gevşekliğine, lomber omurga hiperlordozuna ve pelvisin öne doğru eğilmesine yol açarak ağırlık merkezinde kaymaya neden olur. Büyüyen gebe uterus; karın kaslarını gerer ve zayıflatır, böylece karın kası tonusuna ve gücüne destek veren lomber kaslara da ek baskı uygulanır.

Pelvik kuşak ağrısı genellikle gebeliğin 18. haftasında başlar ve 24-36. haftalar arasında zirveye ulaşır. Prevelansı %23-65'tir (1). Genellikle posterior iliak krest ile gluteal kıvrım arasında sakroiliak eklem yakınında görülür ve bazen arka uyluğa kadar yayılır. Ağrı aralıklıdır, uzun süreli ayakta duruşlarla ortaya çıkabilir veya yürüme, oturma, kalkma gibi günlük aktivitelerden 30 dakika sonra ortaya çıkar. Tedavi olarak suda egzersiz, destekleyici kemer kullanımı, akupunktur uygulamaları ve parasetamol kullanımıdır.

Psikososyal zorluklar ve psikolojik faktörler de pelvik kuşak ağrısı ile ilişkili olabilmektedir (2, 3). Kronik ağrı şikayetlerinin psikolojik sorunlarla ilişkili olduğu kabul edilmesine rağmen, ağrı davranışı ile psikolojik faktörler arasındaki tam ilişki çok da net değildir (4, 5).

Biz de bu çalışmamızda, Symptom Checklist-90-R (SCL-90-R) kullanılarak somatizasyon, anksiyete, obsesyon ve depresyon alt ölçek puanları ile gebeliğe bağlı pelvik kuşak ağrısı arasındaki ilişkiyi ikinci trimesterde araştırmayı hedefliyoruz.

Gereç ve yöntemler

Pelvik kuşak ağrısı şikayeti ile başvuran 14-24 gebelik haftasında olan 146 gebe kadın (hasta grubu) ile gebelik yaşı eş-uyumlu 146 sağlıklı gebe kadın (kontrol grubu) çalışmaya dahil edildi. Hastaneye yatırılan ve klinik olarak değerlendirilen pelvik kuşak ağrılı hastalarda lomber disk herniasyonu, lomber spondilolistezis, lomber spinal stenoz gibi organik patolojiler dışlandı.

Amasya Üniversitesi Etik Kurulundan 2020/9-99 numara ile onay alındı. Bu görüşme sırasında sözlü bilgilendirilmiş onamlar kaydedildi. Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yapıldı. Bu kesitsel çalışma, Ağustos ve Eylül 2020'de online SCL-90-R anketiyle gerçekleştirildi. Pelvik kuşak ağrısı olan hastaların ve sağlıklı gebelerin somatizasyon, anksiyete, obsesyon ve depresyon alt ölçek puanları ölçüldü.

SCL-90-R, bir psikometrik öz bildirim aracıdır (anket). 90 sorudan oluşur ve likert tipi soru-cevap modeli kullanılmıştır (yok = 0, çok fazla = 4). Somatizasyon, obsesif kompulsif hastalık, kişilerarası duyarlılık, depresyon, anksiyete, düşmanlık, fobik anksiyete, paranoid düşünceler, psikotik semptomlar sorgulanır.

İstatistiksel analiz: Ortalama değerler eşleştirildi ve Student-t test kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi. Korelasyon analizleri için Pearson korelasyon testi uygulandı. Anlamlılık düzeyi olarak $p<0,05$ kabul edildi.

Bulgular

Pelvik kuşak ağrısı olan 146 gebe kadını sağlıklı 146 gebe kadınla SCL-90 anket puanları yönünden karşılaştırdığımız bu çalışmamızda gruplar arasında yaş ve gebelik haftaları arasında fark yoktu (28,71±4,51 ve 27,92±3,95; p=0,111). Hasta grupta gravida ve parite anlamlı düzeyde daha yüksekti (p=0,017 ve p=0,013). Hasta grubun %41,1'i üniversite mezunuydu (Tablo 1).

Tablo 1: Grupların demografik verileri

		Pelvik kuşak ağrısı (+) n=146	Kontrol n=146	p değeri
Yaş (yıl)	ort ± sd	28.71 ± 4.51	27.92 ± 3.95	0.111
Gebelik haftası	ort ± sd	18.40 ± 1.73	18.81 ± 1.97	0.640
Gravida	ortanca (min-max)	2 (1-6)	2 (1-6)	0.017*
Parite	ortanca (min-max)	1 (0-4)	1 (0-3)	0.013*
Eğitim seviyesi	İlkokul n (%)	35 (24%)	21 (14.4%)	0.011*
	Lise n (%)	51 (34.9%)	75 (51.4%)	
	Üniversite n (%)	60 (41.1%)	50 (34.2%)	

*p<0,05.

Pelvik kuşak ağrısı olan hastalar ile sağlıklı gebelerin SCL-90-R somatizasyon, anksiyete, obsesyon ve depresyon alt ölçek puanları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. (sırasıyla p=0,00; p=0,00; p=0,00 ve p=0,00) (Tablo 2).

Tablo 2: Grupların SCL-90-R skorları

SCL-90	Pelvik kuşak ağrısı (+) n=146	Kontrol n=146	p değeri
Somatizasyon	1,01 ± 0,43	0,71 ± 0,40	0,000*
Anksiyete	0,89 ± 0,37	0,25 ± 0,30	0,000*
Obsesyon	0,78 ± 0,59	0,48 ± 0,47	0,000*
Depresyon	0,91 ± 0,58	0,40 ± 0,35	0,000*

*p<0,05.

Pelvik kuşak ağrısı olan gebelerde yaş ile anksiyete arasında pozitif (r=0,188; p=0.023), gebelik haftası ve obsesyon arasında negatif korelasyon (r =-0,210; p=0,011) vardı (Tablo 3).

Tablo 3: Pelvik kuşak ağrısı olan gebelerin yaş ve gebelik haftası ile somatizasyon, anksiyete, obsesyon ve depresyon alt ölçek puanları arasındaki korelasyon.

	Somatizasyon	Anksiyete	Obsesyon	Depresyon
Yaş	r=0,013	r=0,188	r=-0,008	r=0,119
	p=0,874	P=0,023*	p=0.923	p=0,153
Gebelik haftası	r=0,137	r=0,013	r=-0,210	r=-0,144
	P=0,098	p=0,879	p=0,011*	P=0,083

*p<0,05.

Tartışma

Çalışmamızda; SCL-90-R somatizasyon, anksiyete, obsesyon ve depresyon alt ölçek puanlarının hepsinin pelvik kuşak ağrısı olan gebelerde kontrol grubundaki gebelere göre daha yüksek olduğunu bulduk. Pelvik

kuşak ağrısı olan gebelerde yaş arttıkça anksiyete artmaktaydı ve gebelik haftası azaldıkça da obsesyon artmaktaydı.

Somatizasyon, manevi bir sorunun somatik şikayetleriyle ifade edilmesi olarak tanımlanabilir (6). Bu sonuç çalışmamıza pelvik kuşak ağrısı şikayeti ile katılan kişilerde bu semptomun mekanizmasının somatizasyon mekanizması ile korele olduğu şeklinde yorumlanabilir. Dahası, somatizasyon tedavisi ile pelvik kuşak ağrısının da azaltılabileceği kanaatindeyiz. Ancak bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Lumbo-pelvik ağrının, gebeliğin tüm evrelerinde algılanan stres ölçeği ve gebelikle ilişkili anksiyete anketiyle yapılan bir çalışmaya göre önemli ölçüde ilişkili olduğu bulunmuştur (7). Biz de yaptığımız Scl-90 anketi ile gebeliğin ikinci trimesterında pelvik kuşak ağrısı yaşayan gebelerde anksiyete seviyelerini yüksek bulduk. Yaş arttıkça da anksiyete düzeylerinin de artmış olduğunu gördük. Bu durumu ilerleyen anne yaşlarında problemli gebelik yaşama olasılığının artacağına, bunun da gebede anksiyete düzeylerini artırabileceğine bağlayabiliriz.

Bakker ve arkadaşlarının gebelikle ilişkili lumbo-pelvik ağrının psikolojik belirleyicilerini araştırdıkları bir çalışmaya göre gebeliğin 12, 24 ve 36. haftalarında yaşanılan sırt ağrısı ile depresyon arasında güçlü bir korelasyon mevcuttur ($r=0,743$; $p<0.001$) (8). Bizim yaptığımız çalışmamızda da pelvik kuşak ağrısı olan gebe kadınların depresyon düzeyleri yüksekti.

Pelvik kuşak ağrısı olan gebelere mevcut yaklaşım, ekip çalışması gerektiren çok yönlü bir yaklaşım olmalıdır ve çok yönlü tıbbi bir süreç olarak kabul edilmelidir. Pelvik kuşak ağrısı olan gebe hastaların tanı ve tedavisine eklenecek olan SCL-90-R'nin hemşirelerin ve hekimlerin daha doğru, eksiksiz ve güvenilir bir sonuca ulaşmasına yardımcı olacağını düşünüyoruz. Doğum sonrası bile gebe kadında var olan somatizasyon, anksiyete, obsesyon ve depresyonun pelvik kuşak ağrısına neden olmaya devam edeceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, gebeliğin ikinci trimesterında pelvik kuşak ağrısı yaşayan gebe kadınlarda somatizasyon, anksiyete, obsesyon ve depresyon değerleri yüksektir. Psikiyatrik konsültasyon ile verilecek olan somatizasyon, anksiyete, obsesyon veya depresyon tedavileri sayesinde hamile kadınlarda pelvik kuşak ağrısı tedavilerinin daha başarılı olacağı kanaatindeyiz. Bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Referanslar:

1. Kanakaris NK, Roberts CS, Giannoudis PV. Pregnancy related pelvic girdle pain: an update. BMC Med. 2011;9:15.
2. Walters C, West S, A Nippita T. Pelvic girdle pain in pregnancy. Aust J Gen Pract. 2018;47(7):439-443.
3. Mackenzie J, Murray E, Lusher J. Women's experiences of pregnancy related pelvic girdle pain: A systematic review. Midwifery. 2018;56:102-111
4. Ritchie JR: Orthopedic considerations during pregnancy. Clin Obstet Gynecol 2003;46(2):456-466.
5. Faramarzi M, Kheirkhah F, Barat S, Cuijpers P, O'Connor E, Ghadimi R, et al. Prevalence and factors related to psychiatric symptoms in low risk pregnancy. Caspian J Intern Med. 2020;11(2):211-218.
6. Asselmann E, Kunas SL, Wittchen HU, Martini J. Changes in psychopathological symptoms during pregnancy and after delivery: A prospective-longitudinal study in women with and without anxiety and depressive disorders prior to pregnancy. J Affect Disord. 2020;263:480-490.
7. Robinson HS, Mengshoel AM, Veierod MB, Vollestad N. Pelvic girdle pain: potential risk factors in pregnancy in relation to disability and pain intensity three months post partum. Man Ther. 2010;15:522–8.
8. Bakker EC, Van Nimwegen-Matzinger CW, Ekkel-Van Der Voor-den W, MD N, Vollink T. Psychological determinants of pregnancy-related lumbo-pelvic pain: a prospective cohort study. Acta Obstet Gynecol Scand. 2013;92:797–803.

Presentation ID / Sunum No= 208

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Omfalopagus Yapışık İkiz: Olgu Sunumu

Ayşe Keleş
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği

Giriş:

Yapışık ikizlik, monozigotik ikiz gebeliklerde döllenmenin 13 - 15 günleri civarında oluşan tam olmayan embriyonik bölünme sonucu meydana gelir. Tüm doğumlarda 100000'de 1,5 sıklığında görülür. Kızlarda erkeklerden 2-3 kat daha sıktır (Mutchinick et al., 2011). Prenatal ultrasonografide tek amniyotik kese varlığı, birinci trimesterde fetal poldeki bifid(iki eşit parçalı) görünüm, göbek kordonunda üçten fazla damar varlığı, sürekli olarak aynı seviyede yer alan vücut bölümlerinin varlığı ve fetüslerin sabit pozisyonu dikkat çeken bulgulardır (Van den Brand, Nijhuis, & Van Dongen, 1994). Tanı genellikle gebeliğin birinci trimesterinde konulmaktadır. Ancak yanlış pozitiflik oranı yüksek olduğu için 10. gebelik haftasından önce tanı koyarken dikkatli olmak gerekmektedir (Usta & Awwad, 2000). Yapışık ikiz gebeliklerinin prognoz oldukça kötüdür, çoğu ya intrauterin dönemde yada erken neonatal dönemde ölümle sonuçlanmaktadır (Brizot et al., 2011; Saguil et al., 2009) .

Bu makalede birinci trimester tarama testi esnasında tanı konulan omfalopaguslu yapışık ikiz olgusu literatür eşliğinde gözden geçirilecektir.

Olgu sunumu:

32 yaşında, gravida 3, parite 2, yaşayan 2 olan gebe birinci trimester tarama testi esnasında tek amniyotik kavite içerisinde yapışık ikiz saptanması üzerine kliniğimize refere edildi. Yapılan ultrasonografide 1. fetüs CRL: 78 mm, ikinci fetüs CRL: 79 mm olan monokoryonik monoamniyotik ikiz gebelik saptandı. Fetuslar umblikus ve karın bölgesinden birbirine yapışıktı ve aynı karaciğeri paylaşmaktaydı (şekil 1). Fetusların kraniyal yapıları, kalpleri ve toraksları ayrı olarak izlendi, her iki fetusun ekstremiteleri serbest hareketli haldeydi. İki umblikal kord izlendi (şekil 2). Fetuslarda başka anomali izlenmedi. Plasenta ön duvar yerleşimliydi. Yapışık ikizliğin omfalopagus alt tipi tanısı konuldu. Ebeveyler mevcut durumun morbidite ve mortalitesi, tedavi prosedürleri ve prognoz hakkında bilgilendirildi. Aile gebeliğin sonlandırılmasını istedi. Foley sonda ile doğum indüksiyonu yapılan hastanın gebeliği vaginal yolla komplikasyonsuz bir şekilde sonlandırıldı (şekil 3).

Tartışma:

Yapışık ikizlik, yüksek morbidite ve mortalite ile karakterize bir monokoryonik gebelik komplikasyonudur. Etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte iki teori üzerinde durulmaktadır. Birinci teori tek zigotun bölünmesinin tam olmaması iken ikici teori ise implantasyondan önce iki embriyo arasında füzyon gerçekleşmesidir (Kaufman, 2004; Logroño, Garcia-Lithgow, Harris, Kent, & Meisner, 1997).

Füzyon bölgesine göre torakopagus, omfalopagus, piyopagus, ischiopagus ve kraniopagus olmak üzere beş alt grupta sınıflandırılmaktadır (Van den Brand et al., 1994). Torakopagus, en sık görülen tipidir ve yapışık ikizlerin yaklaşık %75' ini oluşturur. Omfalopagus (xiphopagus) ise sıklıkla ortak bir karaciğer ile karın duvarı bağlantısının olduğu nadir görülen bir torakopagus alt tipidir. Omfalopagusta fetal kalpler genellikle ayrı olduğu için diğer torakopagus formlarına göre daha iyi bir cerrahi prognoza sahiptir(resnik).

Yapışık ikiz vakalarında sıklıkla bir veya iki fetüste genellikle ek bir majör konjenital anomali vardır, bunların %78-91'i kardiyak anomalilerden oluşmaktadır (Brizot et al., 2011; MacKenzie et al., 2002).

Tanı genellikle ilk trimester ultrasonografi esnasında konulmaktadır. Bulgular arasında tek amniyotik kavite ve tek plasenta varlığı, birbirinden ayırt edilemeyen fetal vücut ve cilt konturlarının varlığı, fetusların pozisyonlarının değişmemesi ve her iki fetal başın aynı seviyede olması yer almaktadır (Barth, Filly, Goldberg, Moore, & Silverman, 1990). Literatürde 10. gebelik haftasından önce tanı konan yapışık ikiz vakası bulunmamaktadır (Hubinont, Kollmann, Malvaux, Donnez, & Bernard, 1997). Gebeliğin ilerleyen haftalarında vakaların yaklaşık yarısında polihidroamniyos gelişmektedir.

Ebeveynler tarafından gebeliğin devamına karar verildiği durumlarda, yapışıklığın boyutunu belirlemek ve neonatal dönemde yapılacak olan cerrahi tedavinin planlanmasına yardımcı olmak için fetal ekokardiyografi ve manyetik rezonans görüntüleme kullanılmalıdır (Spitz, 2005). Yapışık ikizlerdeki sağkalımın değerlendirildiği literatür verileri incelendiğinde prognozun oldukça kötü olduğu görülmektedir. Çalışmalarda intrauterin ölüm oranı %28-40, erken neonatal ölüm oranı %35-54, sağkalım oranı %8-18 olarak görülmektedir (Brizot et al., 2011; MacKenzie et al., 2002). Kalbin paylaşıldığı yapışık ikiz vakalarında terminasyon ön planda düşünülmelidir.

Bu makalede sunduğumuz vaka, tanısı ilk trimesterde konulmuş olan bir omfalopagus vakasıdır. Aile prognoz hakkında bilgilendirildikten sonra gebeliğin sonlandırılmasını tercih ettiği için daha fazla tanısal müdehale yapılmamıştır. Her iki fetüste gebelik haftası itibariyle ek anomali tespit edilememiştir. Foley sonda kullanılarak yapılan doğum indüksiyonu yoluyla gebelik vaginal olarak terine edilmiştir.

Ebeveynlerin gebeliğin devamını istediği yapışık ikiz gebeliklerinin yönetimi, literatürdeki vaka raporlarından, küçük serilerden ve uzman görüşlerinden elde edilen verilere dayanmaktadır. Ayrılma operasyonu sonrası oluşacak deformitenin boyutu ebeveynlere dikkatli ve doğru bir şekilde açıklanmalıdır, böylece gebeliğin prognozu hakkında ailenin bilinçli bir karar vermesi sağlanmalıdır. Doğum zamanlamasına rehberlik edecek yeterli veri olmamakla birlikte antenatal kortikosteroidlerin uygulanmasını takiben 35. haftada doğum, artmış ölü doğum riski, polihidramnios ve erken doğumla ilişkili komplikasyonlar nedeniyle makul bir yaklaşımdır (O'Brien, Nugent, & Khalil, 2015). Doğum, operasyonun yapılacağı cerrahi birimde veya yakınında, sezaryen ile yapılmalıdır. Prenatal tanının ek avantajı, doğumun zamanı, yeri ve şeklinin planlanabilmesidir (Barth et al., 1990).

Kaynakça:

Barth, R., Filly, R., Goldberg, J., Moore, P., & Silverman, N. (1990). Conjoined twins: prenatal diagnosis and assessment of associated malformations. *Radiology, 177*(1), 201-207.

Brizot, M., Liao, A., Lopes, L., Okumura, M., Marques, M., Krebs, V., . . . Zugaib, M. (2011). Conjoined twins pregnancies: experience with 36 cases from a single center. *Prenatal diagnosis, 31*(12), 1120-1125.

Hubinont, C., Kollmann, P., Malvaux, V., Donnez, J., & Bernard, P. (1997). First-trimester diagnosis of conjoined twins. *Fetal Diagn Ther, 12*(3), 185-187. doi: 10.1159/000264463

Kaufman, M. (2004). The embryology of conjoined twins. *Child's Nervous System, 20*(8-9), 508-525.

Logroño, R., Garcia-Lithgow, C., Harris, C., Kent, M., & Meisner, L. (1997). Heteropagus conjoined twins due to fusion of two embryos: report and review. *American journal of medical genetics, 73*(3), 239-243.

MacKenzie, T. C., Crombleholme, T. M., Johnson, M. P., Schnaufer, L., Flake, A. W., Hedrick, H. L., . . . Adzick, N. S. (2002). The natural history of prenatally diagnosed conjoined twins. *Journal of pediatric surgery, 37*(3), 303-309.

Mutchinick, O. M., Luna-Muñoz, L., Amar, E., Bakker, M. K., Clementi, M., Cocchi, G., . . . Leoncini, E. (2011). *Conjoined twins: a worldwide collaborative epidemiological study of the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research.* Paper presented at the American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics.

O'Brien, P., Nugent, M., & Khalil, A. (2015). Prenatal diagnosis and obstetric management. *Semin Pediatr Surg, 24*(5), 203-206. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2015.06.002

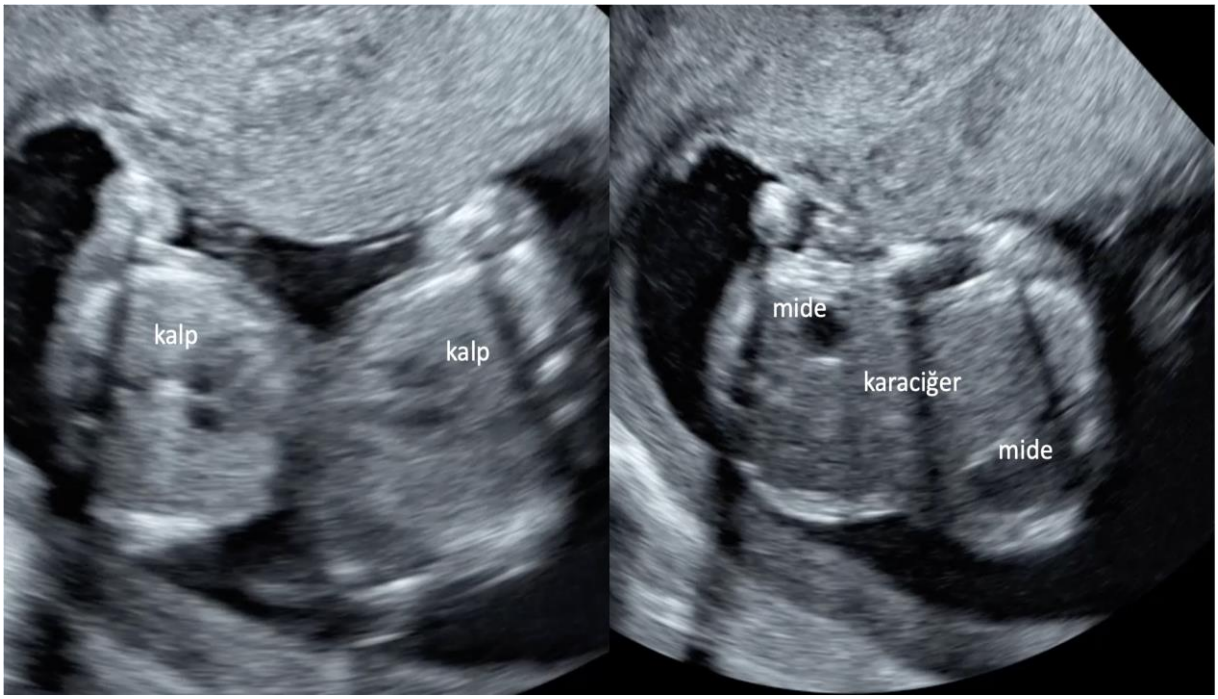
Saguil, E., Almonte, J., Baltazar, W., Acosta, A., Caballes, A., Catangui, A., & Villegas, C. (2009). Conjoined twins in the Philippines: experience of a single institution. *Pediatric surgery international*, *25*(9), 775.

Spitz, L. (2005). Conjoined twins. *Prenatal Diagnosis: Published in Affiliation With the International Society for Prenatal Diagnosis*, *25*(9), 814-819.

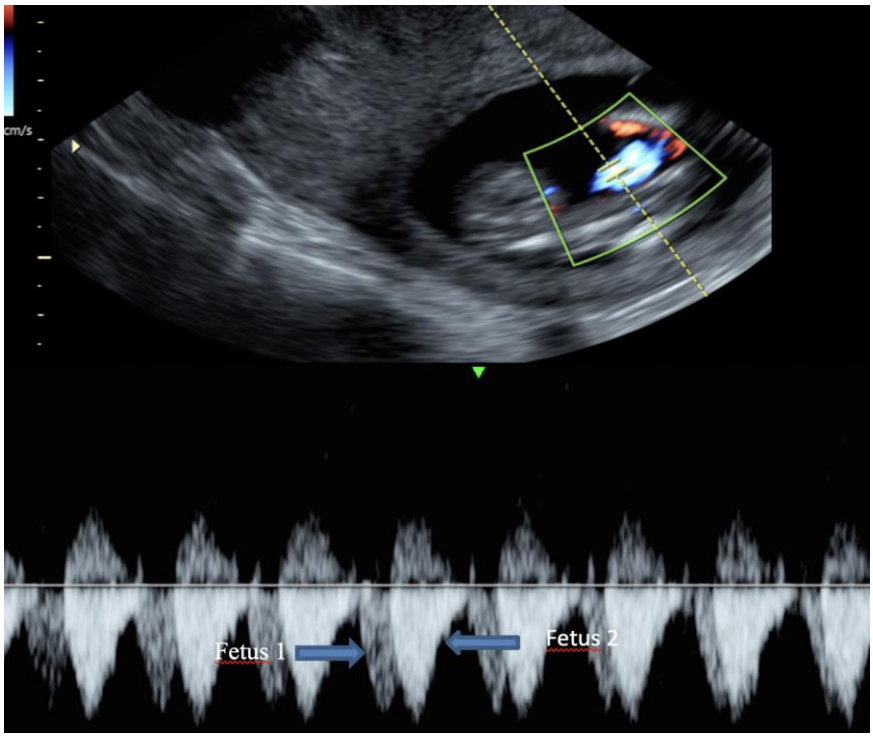
Usta, I. M., & Awwad, J. T. (2000). A false positive diagnosis of conjoined twins in a triplet pregnancy: pitfalls of first trimester ultrasonographic prenatal diagnosis. *Prenatal diagnosis*, *20*(2), 169.

Van den Brand, S., Nijhuis, J., & Van Dongen, P. (1994). Prenatal ultrasound diagnosis of conjoined twins. *Obstet Gynecol Surv*, *49*(9), 656-662.

Şekil 1: Ortak karaciğerin görüldüğü ve her iki fetusun mide ve kalbinin izlendiği omfalopagus olgusu



Şekil 2: Her iki umblikal korddaki akımların ayrı olarak izlendiği doppler ultrasonografi



Şekil 3: Terminasyon sonrası fetüslerin görünümü

Presentation ID / Sunum No= 213

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Symptomatic Chiari Malformation Type I and Surgical Treatment

Orhan Altay, MD
Beyin ve Sinir Cerrahi Klinigi, Bilkent Sehir Egitim ve Arastırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

ABSTRACT

Background and Aim: There have been several treatment modalities to reduce the volume of the syringomyelic cavity and the pressure on the brainstem in Chiari Malformation Type I (CM-1). Foramen magnum decompression+C1 laminectomy with duraplasty was examined in this retrospective study.

Material and Method: From 1997 to 2002, 20 patients suffering from CM-1 were operated on at our institute. The following were measured: the ratio of the syringomyelic cavity to the spinal cord; pre-operative tonsillar herniation from the foramen magnum; pre- and postoperative tonsillo-dural distance (foramen magnum formation). Also, in this study, the effect of the surgery we performed on the preop and postop neurological examination was examined. Additionally, short-term and long-term outcomes evaluated.

Results: Postoperatively some of the signs and symptoms improved or remained unchanged in all patients. Briefly, among the patients with signs of radiculopathy (preop: 40% vs postop: 20%, $P< 0.05$), Hoffman (preop: 25% vs postop: 10%, $P< 0.05$), dysmetria-dysdiadochokinesia (preop: 35% vs postop: 15%, $P< 0.05$), and Romberg (preop: 30% vs postop: 5%, $P< 0.05$) improved after surgery. 5% of them experienced aseptic meningitis, 5% of them experienced CSF leak, 5% of them experienced pneumocephalus, 5% of them experienced posterior fossa hematoma. The size of the syrinx decreased in different proportions in all patients based on studies performed 12 months to nearly 2 years after surgery. Improved motor function has been associated with reduction of cavity size. 35% patients in short-term and 45% patients in long-term have been seen excellent clinical outcomes.

Conclusion: Treatment of symptomatic Chiari type I malformation in adults might be performed safely and effectively through foramen magnum decompression+C1 laminectomy with duraplasty exposure described in this report.

Key words: Chiari type I malformation, foramen magnum decompression, C1 laminectomy, duraplasty

Semptomatik Chiari Tip 1 Malformasyon ve Cerrahi Tedavisi

Öz:

Amaç: Chiari Malformasyon Tip I'de (CM-1) siringomiyelik boşluğun hacmini ve beyin sapı üzerindeki baskıyı azaltmak için birkaç tedavi yöntemi vardır. Bu retrospektif çalışmada duraplasti ile birlikte foramen magnum dekompresyonu + C1 laminektomi tedavisinin etkinliği incelendi.

Yöntemler: 1997-2002 yılları arasında enstitümüzde CM-1'den muzdarip 20 hasta ameliyat edildi. Aşağıdakiler ölçüldü: siringomiyelik boşluğun omuriliğe oranı; foramen magnumdan ameliyat öncesi tonsiller herniasyonu; ameliyat öncesi ve sonrası tonsillo-dural mesafe (foramen magnum oluşumu), ayrıca bu çalışmada yaptığımız ameliyatın preop ve postop nörolojik muayeneye etkisi incelenmiştir. Ek olarak, kısa vadeli ve uzun vadeli sonuçlar değerlendirilmiştir.

Bulgular: Tüm hastalarda ameliyat sonrası bazı belirti ve semptomlar düzeldi veya değişmeden kaldı. Kısaca, radikülopati belirtileri olan hastalar arasında (preop:% 40'a kıyasla postop:% 20, P< 0.05), Hoffman (preop: % 25'e kıyasla postop:% 10,

P< 0.05), dismetri-disdiadokokinezi (preop: % 35 kıyasla postop: % 15, P< 0.05) ve Romberg (preop: % 30'a kıyasla postop: % 5, P< 0.05) ameliyattan sonra iyileşti. Hastaların % 5'inde aseptik menenjit, % 5'inde BOS kaçağı, % 5'inde pnömosefali,% 5'inde posterior fossa hematomu görüldü. Sirinksin boyutu, ameliyattan 12 aydan yaklaşık 2 yıl sonrasına kadar yapılan çalışmalara göre tüm hastalarda farklı oranlarda azaldı. Motor fonksiyondaki düzelme kavite boyutunun küçülmesi ile ilişkilendirilmiştir. Uygulanan cerrahi ile kısa vadede % 35 hastada ve uzun vadede % 45 hastada mükemmel olarak evrelenen klinik sonuçlar görülmüştür.

Sonuç: Semptomatik Chiari tip I malformasyonunun yetişkinlerde tedavisi foramen magnum dekompresyon + C1 laminektomi sonrası uygulanan duraplasti ile güvenli ve etkili bir şekilde gerçekleştiği tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Semptomatik Chiari Tip 1 Malformasyon, foramen magnum dekompresyon, C1 laminektomi, duraplasti

Introduction

Chiari malformation type I (CM-1) is the most common clinical type of anomaly in which the caudal poles of cerebellar tonsils (5 mm below the foramen magnum) extend into the upper cervical spinal canal without the involvement of the brain stem. (1) Patients with CM-1 typically present with either brainstem compression or syringomyelia. (2) Syrinxes are associated with both sensory and motor disturbances, and occasionally with autonomic dysfunction, (3) 30-85% of the cases have syringomyelia. (4) Other common findings are scoliosis (12-57%), basilar invagination (12-27%), and hydrocephalus (3-10%). Radiological examinations also have revealed a smaller and narrower posterior fossa in patients with Chiari malformations than in the normal population. These anatomical anomalies cause a disturbance in CSF dynamics at the cranio-cervical junction. Symptoms onset usually occurs in the second or third decade, (5) but can occur at any age, ranging from one year to older than 60 years. (6) Although many theories have increased our knowledge of Chiari malformation, however, the exact pathogenesis is unknown. (7) Patients typically complain about head and neck pain worsening with Valsalva maneuvers, dizziness/vertigo, ataxia, motor weakness, sensory disturbances, ocular symptoms (blurred vision, diplopia or photophobia), lower cranial nerve palsies, tinnitus, breathing-related sleep disorders, and developmental delay. (5, 6) However, in some cases, patients with this malformation remain asymptomatic. The clinical presentation of CM-1 is thought to be associated with CSF disturbances at the craniovertebral junction or with compression of neural structures. Accordingly, surgical treatment of CM-1 aims to expand the posterior cranial fossa. (8) Although many surgical procedures for Chiari malformation have been used in clinical practice, the debate continues. Two main types of surgical modalities are available for treating CM-1. One is posterior fossa decompression (PFD) or posterior fossa decompression with duraplasty (PFDD), and the other is reduction of the syrinx cavity using different types of shunt procedures. (7) In general, symptoms and signs have been reported to improve at 75-91.8%, no significant change in 8-21.6% of patients, however poor outcome with deterioration was observed in 6-13.3% of the patients postoperatively. (4, 6, 2) Postoperative radiological examinations revealed a remarkable decrease in syringomyelia size in most of the patients (66-78%) (4) CSF leakage, aseptic or bacterial meningitis, postoperative hemorrhage, wound infections, recurrence, pseudomeningocele, and neurological deficits with a clear dominance of CSF complications could be seen after surgery in Chiari 1 malformations. (4, 2) The main goals of surgical treatment are relieving posterior fossa compression and restoring normal CSF dynamics to the cranio-cervical junction, but the optimal management of patients with Chiari malformations type I is still under debate, especially the optimal extent of bone resection, the use of duraplasty, and the need for tonsillar reduction and arachnoid dissection. (9) With the tendency towards minimally invasive techniques, the duraplasty part of the procedure has become controversial as it may lead to a reduction in complications. However, posterior fossa decompression (PFD) is likely to result in higher re-operation due to the tendency for inadequate pressure reduction. (10) Still, the consensus on ideal surgical intervention for this condition has not been reached. However, a study by Hao Xu et al. (11) showed a significant difference in the (overall) clinical improvement rate between the posterior fossa decompression with and without duraplasty groups in favor of the posterior fossa decompression with duraplasty group. (11) In this study, we used PFD + duraplasty method in Chiari 1 malformation patients' treatment in our department. We reported the results and importance and effectivity of this surgical procedure.

Material and Methods

A prospective cohort study of 20 patients suffering from CM-1 were operated on at our institute from 1997 to 2002. Average age was 38.65 years. The histories were obtained from clinic charts, and the symptoms and their duration were determined. We excluded the patients with other types of Chiari malformations and a history of severe diseases such as coronary artery atherosclerosis, hepatosclerosis, tumor, trauma and infection. Our included criteria for the patients are above 19 years old of age, CM-1 with or without syringomyelia on magnetic resonance imaging (MRI). The diagnosis of CM-1 and syringomyelia was demonstrated by magnetic resonance imaging (MRI). The syringomyelic cavity, the preoperative tonsillar herniation from the foramen magnum were measured on the mid-sagittal plain of the craniocervical MRI. Syrinx improvement was defined as a decrease in syrinx cavity/spinal cord diameter ratio.

Operative procedure

Indications for surgery were progressive / disabling symptoms as shown in Table II. The indications for surgical treatment were as follows: MRI confirmed CM-1; and patients presented with related symptoms. All surgeries were administered under general anesthesia and placed in the sitting position with slight flexion of the neck using 3-point Mayfield fixation. The skin, subcutaneous tissues, and occipital and paraspinal muscle were cut through with a midline incision extending from the occipital protuberance to the C2 spinous process. The incision exposed the edge of the occipital bone, atlantoaxial posterior arch, spinous process, and lamina. The inferior part of the occipital bone, the posterior lamina of C1, and the tip of the spinous process of C2 were removed to achieve a bony decompression (approximately 3cmx4cm). After decompression, atlantooccipital ligament and dural scarring or bands on the outside of the dura was removed. The dura was opened in “Y” shape, the lower pole of the cerebellar tonsil and the cervical spinal cord were exposed. In some cases, the arachnoid had scarring and adhesions and required a sharp dissection. Then, watertight dural grafting was performed with autologous dura such as the cervical fascia or galea or fascia lata. Finally, the outer layers were sutured step-by-step to achieve anatomical reduction under a microscope.

Follow-up

We assessed clinical outcomes at the 1-month, 12-month and 2 years follow-up visits separately. The general postoperative outcomes were evaluated based on the following criteria: excellent results, improvement of the neurological deficit; good result, cessation of progression of the neurological deficit; and poor result, further deterioration of neurological function. (12) An MRI study was performed during the follow-up consultation. The observation of the syrinx cavity solution was recorded (Table 7).

Statistical analysis

Standard supplemental statistical methods (mean, standard deviation and percentage) were used to evaluate the results of this study. The McNemar test was used on the matched samples to compare the pre- and postoperative variables. SPSS for Windows Version 13.0 (SPSS INC. Chicago, IL, USA) were used for statistical analyses and calculation. $P<0.05$ was accepted as statistically significant in every conclusion.

Results

Demography

Table 1 shows the general demographic information of the patients in this study. 10 males and 10 females were included in the study. All patients were higher than 19 years old, and the mean age was 38.65 years (range 20–60 years). The mean symptom duration was 60 months. Craniovertebral junction anomaly was diagnosed in 50% of the patients; 20% of them basilar impression,10% of them platybasia, 5% of them odontoid compression, 10% of them C1 atresia, 5% of them occipitalization. Scoliosis was diagnosed in 10% of the patients. Arachnoid cyst at posterior fossa anomaly was diagnosed in 10% of the patients. We did not detect any hydrocephalus in the neuroradiological examinations of our patient population.

The CM-1 patients presented to the Neurosurgery Department with different symptoms (Table 2). Preoperatively, 75% of patients were suffering from headache; 40% of patients were suffering from neck and 25% back pain and 5% of patients were suffering from shoulder and arm pain. 70% of patients were suffering from muscle weakness; 45% of patients were suffering from upper extremity monoparesis, 5% of patients were suffering from lower extremity monoparesis, 15% of patients were suffering from hemiparesis, 5 % of patients were suffering from quadriparesis. 60% of patients were suffering of them had epicritic

paresthesia. 50% of patients were suffering of the patients were suffering cerebellar symptoms. 25% of the patients were suffering cranial nerve dysfunction; 5% of patients were suffering from dysphonia, 15% of patients were suffering from diplopia, 5% of patients were suffering from tinnitus. Postoperatively some of the signs and symptoms improved or remained unchanged in all patients (Table 3). Among patients with signs of radiculopathy (preop: 40% vs postop: 20%, P< 0.05), Hoffman (preop: 25% vs postop: 10%, P< 0.05), dysmetria-dysdiadochokinesia (preop: 35% vs postop: 15%, P< 0.05), and Romberg (preop: 30% vs postop: 5%, P< 0.05) improved after surgery. Postoperative complications were seen such as 5% of them experienced aseptic meningitis, 5% of them experienced CSF leak, 5% of them experienced pneumocephalus, 5% of them experienced posterior fossa hematoma. The inferior extent of the cerebellar tonsils was 6 mm below the foramen magnum in 1 patient, 6-10 mm below the foramen magnum in 5 patients, 11-15 mm below the foramen magnum in 8 patients, 16-20 mm below the foramen magnum in 5 patients, >20 mm below the foramen magnum in 1 patient (Table 5). The size of the syrinx decreased in all patients (Table 6) based on studies performed 12 months to nearly 2 years after surgery.

In our study, autograft (fascia lata, cervical fascia, galea) was used in all patients, which is consistent with the results of previous studies. Compared to synthetic materials, autologous fascia lata are more viable and produce less tissue response, which results in healthy healing of the graft and/or flap, consequent closure of the defect. Autologous grafts were more often preferred by neurosurgeons. After duraplasty, formation of cisterna magna was seen in 75% of patients but 25% of patients was not seen (Table 7) Improved motor function has been associated with reduction of cavity size. 35% patients in short-term and 45% patients in long-term have been seen excellent clinical outcomes (Tablo 4)

Discussion

There have been a number of theories about the mechanism of syringomyelia (SM) that have been proposed over the years. As described in the water pulse theory, a high pressure is generated in the systolic phase due to partial occlusion of the CSF outlet in the fourth ventricle. The pressure in the fourth ventricle is transmitted from the central canal to the syrinx, whereby SM develops. (13) Another theory, cranial-spinal pressure dissociation theory, was proposed by Williams. (14) However, Oldfield et al. (15) argue that there are no radiographic and anatomical evidences supporting the two theories above. Oldfield et al. (15) suggested that CSF enters the spinal cord directly through the perivascular cavities, also known as Virchow-Robin cavities by arterial pulse. In addition, Stoodley et al. (16) showed that CSF flows rapidly from the subarachnoid space to the perivascular spaces and that this flow is due to arterial pulse under normal conditions in a sheep model. By blocking the CSF flow in the central channel, for example at the cranio-cervical junction, an expanding cavity may then be formed. Also, this theory cannot explain why SM is not presented in all the patients with CMI, and why it does not resolve spontaneously without surgical intervention for the CMI, (17, 18) Since only 30%-85% of the patients with CM-1 experience SM, we suppose that there must exists some other pathophysiological states underlying the formation of SM. It has been suggested that the development of syrinx, especially in patients with Chiari malformation, follows the difference between intracranial pressure and spinal pressure caused by a movement of the valve like in the foramen magnum. (14) From this theory, we think that the increase in subarachnoid fluid pressure caused by increased venous pressure during coughing or Valsalva maneuvers might explain why there is no syrngomyelia in everyone. The ventral subarachnoid space was more spacious than the dorsal that may be due to the physiologic curvature. (19) So, the exact mechanism for syringomyelia formation in CM-1 is still not fully understood, however, there is a general acceptance of the importance of decompression of the cranio-cervical composition in treatment. Foramen magnum decompression with / without duroplasty serves to directly remove bone compression at the cranio-cervical junction. However, most authors report differing views on the usefulness and safety of additional procedures such as duroplasty, sringosubarachnoid shunt, or obex plugging.

Syringomyelia is seen with poor outcome such as characterized by a varied symptomatology. Most cited are segmental dissociated anesthesia, loss of upper limb tendon reflexes, segmental weakness and amyotrophy in the upper limbs and long tract signs in the lower limbs. So, the presence of a syrinx seems to be reasonable justification for operation. (20) Erdogan et al. (2) reported that signs and symptoms disappeared in 83% of the cases after posterior fossa decompression without duraplasty, but the rate of syrinx decrease was only 28%. It has been reported that the decrease in syringomyelia was better for patients treated with posterior

fossa decompression + duraplasty than for patients treated with PFD alone. (21) Several groups have suggested that duraplasty is absolutely necessary, and tissue scarring and recurrence rates increase without it.

Conclusion

Posterior fossa decompression in syringomyelia associated with Chiari type 1 malformation is a safe procedure that offers a significant clinical chance of recovery. However, it does not have a definite effect on all signs and symptoms. As a result, the recurrence rate and decrease in syringomyelia is thought to be better in patients treated with posterior fossa decompression + duraplasty compared to patients treated with posterior fossa decompression alone, as seen in our study. Also, treatment of symptomatic Chiari type I malformation in adults might be performed safely and effectively through foramen magnum decompression+C1 laminectomy with duraplasty exposure described in this report.

References

1- Schijman E. History, anatomic forms, and pathogenesis of Chiari I malformations. Childs Nerv Syst 2004;20:323-328.
2- Erdogan E, Cansever T, Secer HI, Temiz C, Sirin S, Kabatas S, Gonul E. The evaluation of surgical treatment options in the Chiari Malformation Type I. Turk Neurosurg. 2010;20:303-313.
3- Sakushima, K., Tsuboi, S., Yabe, I., Hida, K., Terae, S., Uehara, R., Nakano, I., Sasaki, H. Nationwide survey on the epidemiology of syringomyelia in Japan. J. Neurol. Sci. 2012;313,147-152.
4- Arnautovic A, Splavski b, Boop FA, Arnautovic KI. Pediatric and adult Chiari malformation Type I surgical series 1965-2013: A review of demographics, operative treatment, and outcomes. J Neurosurg Pediatr. 2015;15:161-177.
5- Fernández AA, Guerrero AI, Martínez MI, Vázquez ME, Fernández Jb, Chesa i Octavio E, Labrado Jde L, Silva ME, de Araoz MF, GarcíaRamos R, Ribes MG, Gómez C, Valdivia JI, Valbuena RN, Ramón JR. Malformations of the craniocervical junction (Chiari type I and syringomyelia: Classification, diagnosis and treatment). BMC Musculoskelet Disord. 10 Suppl 1:S1, 2009.
6- Dyste GN, Menezes AH, VanGilder JC. Symptomatic Chiari malformations. An analysis of presentation, management, and longterm outcome. J Neurosurg. 1989;71:159-168.
7- Ma J, You C, Chen H, Huang S, Ieong C. Cerebellar tonsillectomy with suboccipital decompression and duraplasty by small incision for Chiari I malformation (with syringomyelia): long term follow-up of 76 surgically treated cases. Turk Neurosurg. 2012;22:274-279.
8- Galarza M, Sood S, Ham S. Relevance of surgical strategies for the management of pediatric Chiari type I malformation. Childs Nerv Syst. 2007;23: 691-696.
9- Schijman E, Steinbok P. International survey on the management of Chiari I malformation and syringomyelia. Childs Nerv Syst. 2004;20:341-348.
10- Benglis D Jr, Covington D, Bhatia R, Bhatia S, Elhammady MS, Ragheb J, Sandberg DI. Outcomes in pediatric patients with Chiari malformation type I followed up without surgery: clinical article. J Neurosurg Pediatr 2011;7:375–379.
11- Xu H, Chu L, He R, Ge C, Lei T. Posterior fossa decompression with and without duraplasty for the treatment of Chiari malformation type I-a systematic review and meta-analysis. Neurosurg Rev. 2017;40:213-221.
12- Tator CH, Meguro K, Rowed DW. Favorable results with syringosubarachnoid shunts for treatment of syringomyelia. J Neurosurg 1982;56:517–23.
13- Gardner WJ. Hydrodynamics factors in Dandy-Walker and Arnold-Chiari malformations. Childs Brain 1977;3: 200-212.
14- Williams B. The distending force in the production of ‘communicating’ syringomyelia. Lancet 1969;2:189-193.
15- Oldfield EH, Muraszko K, Shawker TH, Patronas NJ. Pathophysiology of syringomyelia associated with Chiari I malformation of the cerebellar tonsils. J Neurosurg 1994;80:3-15.
16- Stoodley MA, Brown SA, Brown CJ, Brown NR. Arterial pulsation dependent perivascular cerebrospinal fluid flow into the central canal in the sheep spinal cord. J Neurosurg 1997;86:686–93.
17- Guillen A, Costa JM. Spontaneous resolution of a Chiari I malformation associated syringomyelia in one child. Acta Neurochir (Wien) 2004; 146: 187-191.
18- O'Riordan S, Stevens J, Chataway J. Spontaneous improvement of syringomyelia with deterioration of a Chiari type I malformation and new symptoms. Arch Neurol 2006; 63: 1328.

19- Yao WW, Chen XR, Shen TZ, Yang SX. MRI Study for the flow of cerebrospinal fluid in normal volunteers. Chin J Med Compu Imag 2001; 7: 289-294.
20- Rocque BG, George TM, Kestle J, Iskandar BJ. Treatment practices for Chiari malformation type I with syringomyelia: results of a survey of the American Society of Pediatric Neurosurgeons. J Neurosurg Pediatr 2011; 8:430–7.
21- Chai Z, Xue X, Fan H, Sun L, Cai H, Ma Y, Ma C, Zhou R. Efficacy of Posterior Fossa Decompression with Duraplasty for Patients with Chiari Malformation Type I: A Systematic Review and Meta-Analysis. World Neurosurg. 2018;113:357-365.e1.

Table 1

Variable	Patients (n=20)
Demographics	
Mean age, yr (range)	38.65 (20-60 yr)
Male gender, n (%)	10 (50%)
Female gender, n (%)	10 (50%)
Syringomyelia, n (%)	20 (100%)
Cervical	4 (20%)
Cervicothoracic	16 (80%)
Hydrocephalus, n (%)	0 (0%)
Scoliosis, n (%)	2 (10%)
Craniovertebral junction anomaly, n (%)	10 (50%)
Basilar impression	4 (20%)
Platybasia	2 (10%)
Odontoid compression	1 (5%)
C1 atresia	2 (10%)
C1 occipitalization	1 (5%)
Arachnoid cyst at posterior fossa, n (%)	2 (10%)
Repeat CM1 decompression w/o duraplasty n (%)	0 (0%)
Mean total follow-up, yr (range)	2 yrs
Postop complications, n (%)	4 (20%)
Aseptic menengitis	1 (5%)
CSF leak	1 (5%)
Pneumocephalus	1 (5%)
Posterior fossa hematoma	1 (5%)
Need for ventriculoperitoneal shunt	0 (0%)
Need for readmission	0 (0%)

Table 2

Symptom	Number, (%)
Pain	15 (75%)
Headache (Both cough and migraine)	11 (55%)
Neck pain	8 (40%)
Dorsal back pain	5 (25%)
Shoulder and arm pain	1 (5%)
Muscle weakness	14 (70%)
Monoparesis (upper extremity)	9 (45%)
Monoparesis (lower extremity)	1 (5%)
Hemiparesis	3 (15%)
Quadriparesis	1 (5%)
Paraesthesia	12 (60%)
Cerebellar symptoms	10 (50%)
Dizziness	10 (50%)
Drop attacks	10 (50%)
Cranial nerve dysfunction	5 (25%)
Dysphagia	0 (0%)
Dysphonia	1 (5%)
Diplopia	3 (15%)
Tinnitus	1 (5%)

Table 3

Neurological score	Preop (%)	Postop (%)	
Muscle weakness	70	40	
Radiculopathy	40	20	P<0.05
Quadriparesis	20	20	
Paraparesis	0	0	
Hemiparesis	10	10	
Paresthesia	60	60	
Hot/cold discrimination	50	30	P=0.055
Pathological reflex	30	20	
Hoffman	25	10	P<0.05
Babinski	20	10	
Clonus	10	10	
Cerebellar tests	45	30	
Ataxia	30	20	P>0.05
Dysmetria-dysdiadochokinesia	35	15	P<0.05
Nystagmus	30	15	P>0.05
Romberg	30	5	P<0.05
Deep tendon reflexes	40	40	
Upper extremity	40	40	
Lower extremity	40	35	
Muscle atrophy	15	15	

Table 4

Follow-up and outcomes	All patients (n=20)
Short-term outcomes (1 month)	
Excellent result	7 (35%)
Good result	6 (30%)
Poor result	7 (35%)
Long-term outcomes (1-2 year)	
Excellent result	9 (45%)
Good result	6 (30%)
Poor result	5 (25%)
Dead	0

Table 5

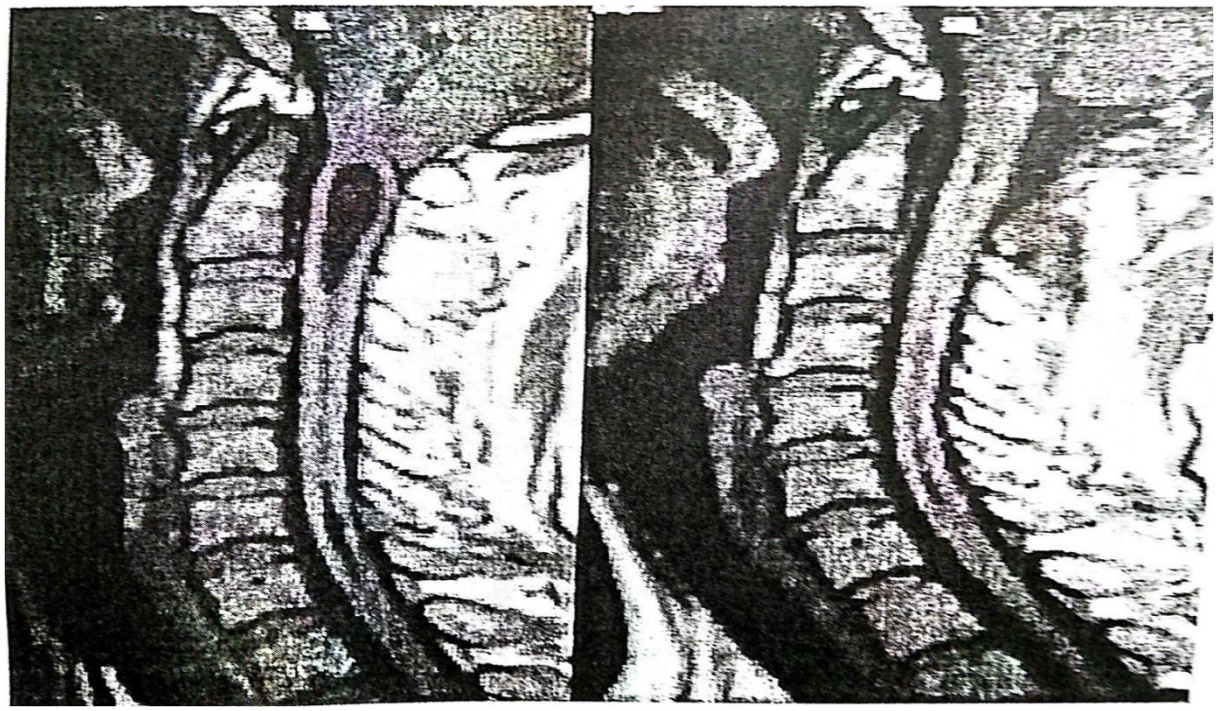
Tonsillar herniation (mm)	<5	6-10	11-15	16-20	>20
(n)	1	5	8	5	1

Table 6

Syrinx reduction (%)	<10	21-30	31-50	41-75	>75
	5	7	3	3	2

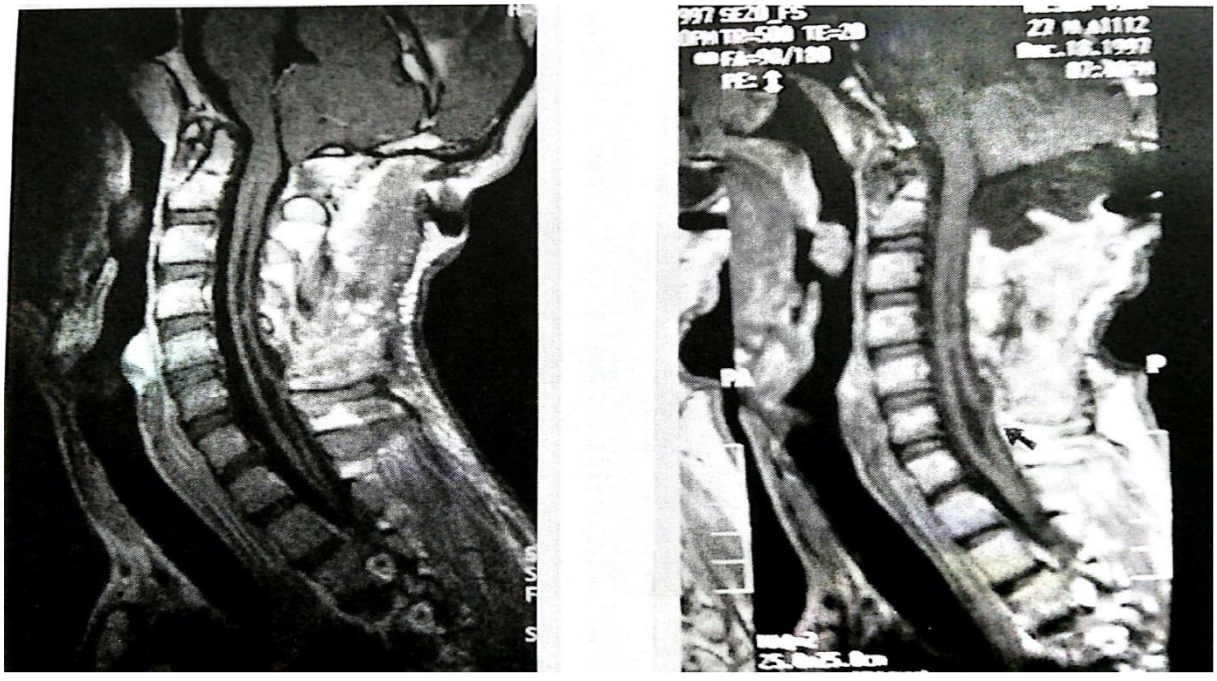
Table 7

After duraplasty	All patients (n=20)
Formation of cisterna magna	15 (75%)
Without formation of cisterna magna	5 (25%)



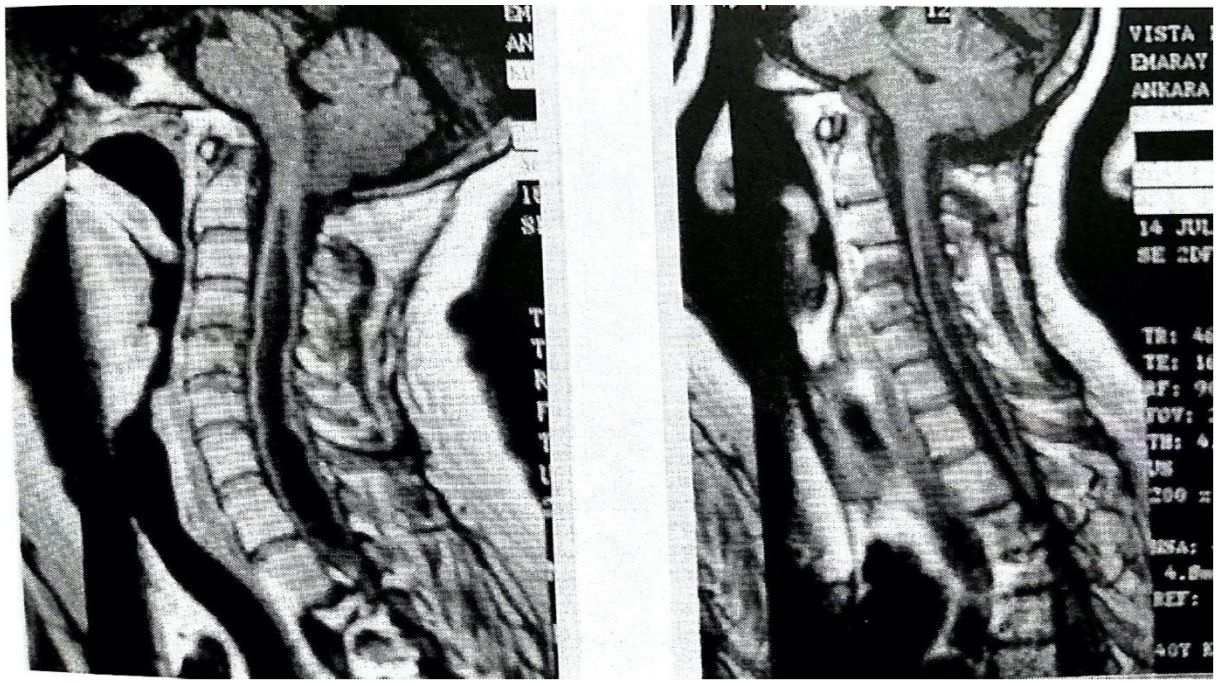
(a) (b)

Figure 1; Craniovertebral junction and cervical MRI examination of a patient with Chiari Malformation type 1 and cervical syringomyelia (a) and posterior fossa decompression of the craniovertebral junction + with duraplasty (b)



(a) (b)

Figure 2; Craniovertebral junction and cervical MRI examination of a patient with Chiari Malformation type 1 and cervical syringomyelia (a) and posterior fossa decompression of the craniovertebral junction + with duraplasty (b)



(a) (b)

Figure 3; Craniovertebral junction and cervical MRI examination of a patient with Chiari Malformation type 1 and cervical syringomyelia (a) and posterior fossa decompression of the craniovertebral junction + with duraplasty (b)

Presentation ID / Sunum No= 216

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Hiperamilazemili Acil Olguların Etyolojik ve Prognostik Faktörler Açısından Değerlendirilmesi

Op.Dr.Bülent GÜRBÜZ
VKV Amerikan Hastanesi
Genel Cerrahi Kliniği

ÖZET

Amaç: Serum amilaz seviyesinde yükseklik saptanması durumunda genel cerrahi pratiğinde genellikle aklımıza akut pankreatit gibi pankreas patolojileri gelebilse de amilaz yüksekliği birçok patolojik/fizyolojik durumda yüksek olarak tespit edilebilmektedir. Bu çalışmada amilaz yüksekliği mevcut olan hastalar tanı, laboratuar ve görüntüleme bulguları açısından retrospektif olarak incelendi. Amilaz yüksekliğinin hangi etyolojik ve prognostik faktörlere gösterge olabileceği değerlendirildi, konu ile ilgili literatür bilgileri incelendi.

Materyal ve Metod: Bu çalışmada 01.06.2008 ile 01.06.2009 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3.Genel Cerrahi Kliniğine acil servisten yatırılarak tetkik ve tedavileri gerçekleştirilen hastalar retrospektif olarak incelendi. Serum amilaz seviyesinde yükseklik saptanan hastalar özellikle pankreatit ve pankreatit dışı etyolojik nedenler açısından değerlendirildiler. Hiperamilazemi saptanan hastalar yaş, cinsiyet, USG de safra kesesinin durumu, bilgisayarlı tomografide pankreasın durumu, başvuru şikayeti, lökosit, AST, ALT, total bilirubin, kesinleşen tanı ve uygulanan tedavi protokolleri açısından değerlendirildiler.

Bulgular: Serum amilaz yüksekliği saptanan hastaların yaklaşık %50'si akut pankreatit nedeni ile yatırılmıştı. Hiperamilazeminin lökosit, AST, ALT, yatış süresi ve pankreas BT bulguları ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterdiği saptandı.

Sonuç: Serum amilazı sadece pankreas hastalıklarında yükselmemekte, diğer pek çok patolojik durumda da amilaz seviyesinde yükseklik saptanabilmektedir. Amilaz seviyesinin yüksekliği bazı klinik değerler ile (AST, ALT, yatış süresi gibi) korelasyon göstermekte, yakından izlenmesinin yol gösterici olabileceği değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Amilaz, etyoloji, hiperamilazemi, pankreatit, prognoz

GİRİŞ VE AMAÇ

Enzimler, canlı organizmada oluşan tüm reaksiyonların hızlı bir şekilde koordine edilmesini sağlayan protein ana yapılı spesifik biyokatalizörlerdir. Tüm canlılarda bulunan bu enzimler hücrelerde gerçekleşen birçok biyokimyasal reaksiyonun katalizini canlı hücreye zarar vermeden ve hızlı bir şekilde gerçekleştirir. Enzimler metabolizmada yapım, yıkım, hidroliz, elektron aktarımı gibi olaylarda görev alırlar(1,2).

Amilaz, Yunan'ca amiloz (nişasta) kelimesinden köken almaktadır ve keşfi 1833 yılında Payen ve Persoz 'e dayanmaktadır. İnsan vücudunda amilaz birçok doku ve organda mevcuttur. Amilaz en yüksek konsantrasyonda pankreasta bulunmasına rağmen dolaşımdaki amilazın %40-45'i pankreas kaynaklı, %55-60'ı ise tükrük bezi kaynaklıdır. Hergün acil birimlere binlerce hasta başvurmakta ve bu hastalara rutin tetkikler uygulanmaktadır. Amilazda en sık kullanılan laboratuar tetkiklerinden biridir ve amilaz değeri yükselinde (hiperamilazemi) belki de aklımıza ilk olarak akut pankreatit gelmektedir. Acil serviste serum amilaz seviyesinde yükseklik saptanan hastalar cerrahi patoloji açısından genel cerrahlarca konsülte

edilmektedir. Fakat unutulmamalıdır ki serum amilaz seviyesi sadece cerrahi hastalıklarda değil, diğer pek çok patolojik/fizyolojik durumlarda da yüksek olarak saptanabilmektedir. Hiçbir hastalık için spesifik bir özellik taşımamaktadır. Dolayısı ile özellikle acil pratiğimizde sık olarak karşılaştığımız hiperamilazemi, bizlere klinik olarak neyi işaret etmektedir ve mutlaka bir patolojik durumumu haber vermektedir. Serum amilaz seviyesinde yükseklik saptanan hastalara, hangi tetkikler uygulanmalı ve bunlardan hangisi tanı ve tedavide bize yardımcı olabilmektedir.

Bu çalışmada 01.06.2008 ile 01.06.2009 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3.Genel Cerrahi Kliniğine acil servisten yatırılarak tetkik ve tedavileri gerçekleştirilen hastalar retrospektif olarak incelendi. Serum amilaz seviyesinde yükseklik saptanan hastalar özellikle pankreatit ve pankreatit dışı etyolojik nedenler açısından değerlendirildiler. Bu hastalar yaş, cinsiyet, USG de safra kesesinin durumu, bilgisayarlı tomografide pankreasın durumu, başvuru şikayeti, lökosit, AST, ALT, total bilirubin değerleri, kesinleşen tanı ve uygulanan tedavi protokolleri değerlendirme kriterlerini oluşturdular.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma için İstanbul Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulundan 02.06.2009 tarihli 57/GC3 karar no ile etik kurul onayı alınmıştır.

Bu çalışmada 01.06.2008 ile 01.06.2009 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3.Genel Cerrahi Kliniğine acil servisten yatırılarak tetkik ve tedavileri gerçekleştirilen hastalar retrospektif olarak incelendi. Serum amilaz seviyesinde yükseklik saptanan hastalar özellikle pankreatit ve pankreatit dışı etyolojik nedenler açısından değerlendirildiler. Bu hastalar yaş, cinsiyet, USG de safra kesesinin durumu, bilgisayarlı tomografide pankreasın durumu, başvuru şikayeti, lökosit, AST, ALT, total bilirubin değerleri, kesinleşen tanı ve uygulanan tedavi protokolleri açısından değerlendirme kriterlerini oluşturdular. Bu tetkiklerinde eksiklik olanlar, ulaşılamayanlar değerlendirme dışı tutuldu.

Pankreas BT bulgusu olarak :

0) Normal
1) Pankreas Genişlemesi
2) Peripankreatik enflamasyon ve anormal bez görünümü
3) Tek yerleşimli sıvı birikimi
4) 2 yerleşimli sıvı varlığı ve/veya pankreas iç veya etrafında gaz görünümü

USG safra kesesi bulgusu olarak :

0) Normal safra kesesi görünümü
1) Safra taşı veya çamuru
2) Safra kesesi distansiyonu (Hidrops)
3) Kese duvarında diffüz kalınlaşma
4) Perikolesistik sıvı
5) Lümende enflamatuar membranlar
6) Gangrene safra kesesi
7) Perfore safra kesesi
8) Koledokolithiazis şeklinde değerlendirildi.

İncelenen hastalardan, hiperamilazemi saptandığı halde, tetkikleri eksik olan hastalar çalışma dışı tutuldu. Toplam 71 hasta çalışma kapsamına alındı. Hastalardan pankreas BT bulgusu 1,2,3,4 olarak rapor edilenler akut pankreatit olarak, safra kesesinin USG bulgusu 2,3,4,5,6,7 olanlar ise akut kolesistit olarak değerlendirildi. Karın ağrısı nedeni ile acil birime başvurup, USG ve BT tetkiklerinde herhangi bir özellik saptanmayan, takip amaçlı olarak servise yatırılan ve medikal tedavi sonucu şifa ile taburcu olan hastalar karın ağrısı takip tanısı altında değerlendirildi. Acil servise başvurup total bilirubin değerleri yüksek saptanan, USG ve/veya BT de hepatopankreotikobilier sistemde herhangi bir obstruktif patoloji saptanan hastalar mekanik ikter tanısı ile değerlendirildi. 1 hasta yüksekten düşme nedeni ile takip amacı ile yatırılmış, medikal tedavi ve gözlem uygulanmıştır. Akut batın nedeni ile opere edilen 4 hastada amilaz yüksekliği saptanmış, bunlardan 2 tanesinde peptik ulkus perforasyonu, 1 tanesinde internal ince barsak herniasyonu, 1 hastada ise transvers kolon kanseri tespit edilmiştir. 2 hasta ise kolon Ca nedeni ile operasyon öyküsü mevcut olan, karın ağrısı nedeni ile tetkik amaçlı olarak yatırılan, bir tanesinde karaciğer metastazı saptanan

hasta idi. Mide kanserli 2 hastadan 1 tanesi daha önce gatsrektomi uygulanan ve karaciğer metastazı mevcut olan , diğeri ise karın ağrısı nedeni ile acil birime başvurup yatırılan, tetkiklerinde mide Ca saptanıp opere edilen bir hasta idi.

BULGULAR

Bu çalışmada toplam 71 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Bu hastalardan 30'u (% 42,3) erkek, 41 (%57.7) tanesi kadın olarak tespit edilmiştir. Hastalarda tespit edilen ortalama amilaz değeri 856,62 U/L olarak bulunmuştur. Diğer bulgular tablo 4 de gösterilmiştir.

Tablo 4 : Hastaların genel dağılımı (n=71)

	Minimum	Maximum	Ort	SS
Yaş	21	84	47,99	17,72
Amilaz	200	3600	856,62	704,17
Bilirubin	0,8	8,3	2,24	1,34
AST	32	300	90,30	52,83
ALT	32	278	89,10	51,25
Yatış Süresi	2	19	5,44	2,80
Lökosit	6200	22000	13601,41	3146,40

Hastaların şikayetleri değerlendirildiğinde, ilk şikayet olarak en fazla karın ağrısı olduğu saptanmıştır. Tablo 5 de şikayetlerin dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 5: Hasta ilk şikayetlerinin dağılımı

Şikayet	n	%
Karın ağrısı	50	70,4
Kilo kaybı	1	1,4
Kusma	4	5,6
Sarılık	6	8,5
Sırt ağrısı	4	5,6
Şişkinlik	5	7
Yüksekten düşme	1	1,4
Total	71	100

Tablo 6: Hastalık dağılımı

Hastalık	n	%
Akut Kolesistit	14	19,7
Akut Kolanjit	2	2,8
İleus	2	2,8
Karın Ağrısı Takip	3	4,2
Kolon Ca	2	2,8
Mekanik İkter	6	8,5
Mide Ca	2	2,8
Akut Pankreatit	37	52,1
PUP	2	2,8
Yüksekten düşme	1	1,4
Total	71	100

Hastaların USG bulguları değerlendirildiğinde ise 45 (% 63,3) hastada safra kesesinde taş veya çamur saptandı (tablo 7). 21 (%29,6) hastada ise herhangi bir safra kesesi patolojisi saptanmadı.

Tablo 7: Safra kesesinin USG olarak bulguları

USG	n	%
Normal	21	29,6
Safra Taşı Veya Çamuru	5	7
Safra Taşı Veya Çamuru+Safra Kesesi Distansiyonu	16	22,5
Safra Taşı Veya Çamuru+Safra Kesesi Distansiyonu+Koledokolithiazis	2	2,8
Safra Taşı Veya Çamuru+Kese Duvarında Diffüz Kalınlaşma	14	19,7
Safra Taşı Veya Çamuru+Perikolesistik Sıvı	6	8,5
Safra Taşı Veya Çamuru+Koledokolithiazis	2	2,8
Safra Kesesi Distansiyonu(Hidrops)	3	4,2
Perikolesistik Sıvı	1	1,4
Perfore Kese	1	1,4
Total	71	100

Hastaların pankreas BT bulguları değerlendirildiğinde ise 29 (%40,8) hastada normal pankreas, 29 (%40.8) hastada ise pankreas genişlemesi şeklinde değerlendirildi (Tablo 8). Hiperamilazemi saptanan 1 hastanın BT'sinde pankreasta hafif bir genişleme ile beraber pankreas başında yaklaşık 2*3 cm lik kitlesel lezyon saptanmıştır.

Tablo 8: Pankreas BT bulgularının değerlendirilmesi

BT	n	%
Normal	29	40,8
Pankreas Genişlemesi	29	40,8
Peripankreatik Enflamasyon Ve Anormal Bez Görünümü	10	14,1
İki Yerleşimli Sıvı Varlığı Ve/Veya Pankreas İç Veya Etrafında Gaz Görünümü	3	4,2
Total	71	100

Hastalar ilk yatış tedavi seçenekleri açısında değerlendirildiklerinde ise 54 (%76) hastaya semptomatik medikal tedavi ve gözlem uygulandığı görüldü. Daha sonra ise bunlardan 31'ine laparoskopik kolesistektomi, 8 hastaya konvansiyonel kolesistektomi, 15 hastaya ise medikal tedavi ve gözlem yapıldığı saptandı. İlk yatış esnasında 7 hastaya ERCP uygulandığı, 2 hastaya konvansiyonel kolesistektomi, 4 hastaya ise laparoskopik kolesistektomi uygulandığı saptandı. 4 hastaya ise akut batın nedeni ile laparotomi uygulandığı tespit edildi.(hastaya peptik ulkus perforasyonu nedeni ile graham tamir, 1 hastaya internal ince barsak herniasyonu nedeni ile bridektomi, 1 ileus hastasınıa ise transvers kolon kanseri saptanması üzerine rezeksiyon uygulandığı saptandı (tablo 9).

Tablo 9: İlk yatış tedavi seçenekleri

Tedavi	n	%
ERCP	7	9,9
Kolesistektomi	2	2,8
Laparoskopik kolesistektomi	4	5,6
Laparatomi	4	9.8
Semptomatik Tedavi	54	76
Total	71	100

Tablo 10: Şikayet ve amilaz değeri

Şikayet	N	Amilaz
Karın Ağrısı	50	792±553,52
Kusma	4	1125±1255,83
Sarılık	6	523,33±187,69
Sırt Ağrısı	4	2350±1021,44
Şişkinlik	5	676±493,84
KW		**10,05**
P		**0,040**

Şikayet grupları karın ağrısı, kusma, sarılık, sırt ağrısı, şişkinlik olarak değerlendirilmiş ve amilaz ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,04) (Tablo 10).

Sırt ağrısı grubunun amilaz ortalamaları karın ağrısı, kusma, sarılık ve şişkinlik gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,048 p=0,0001), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05) (Tablo 11).

Tablo 11: Şikayetlerin 2 li karşılaştırmaları

Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi	p
Karın Ağrısı / Kusma	0,833
Karın Ağrısı / Sarılık	0,848
Karın Ağrısı / Sırt Ağrısı	**0,0001**
Karın Ağrısı / Şişkinlik	0,994
Kusma / Sarılık	0,553
Kusma / Sırt Ağrısı	**0,048**
Kusma / Şişkinlik	0,81
Sarılık / Sırt Ağrısı	**0,0001**
Sarılık / Şişkinlik	0,994
Sırt Ağrısı / Şişkinlik	**0,001**

Hastalık grupları olan akut pankreatit, akut kolesistit, mekanik ikter, malignite, karın ağrısı, akut kolanjit, ileus, PUP amilaz ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,013) (tablo 12).

Tablo 12: Hastalık ve amilaz değeri

Hastalık	N	Amilaz
Akut Pankreatit	37	1147,03±853,77
Akut Kolesistit	14	565,71±284,06
Mekanik İkter	6	656,67±265,38
Kanser	4	472,5±108,13
Karın Ağrısı	3	500±200
Akut Kolanjit	2	500±282,84
İleus	2	615±233,35
PUP	2	300±28,28
KW		**17,81**
P		**0,013**

Tablo 13:Amilaz ile yaş, yatış süresi, AST, ALT, bilirubin ve lökosit arasındaki ilişki

		Amilaz
Yaş	**r**	-0,033
	p	0,788
Yatış Süresi	**r**	**0,308**
	p	**0,009**
T.Bilirubin	**r**	-0,052
	p	0,668
AST	**r**	**0,27**
	p	**0,023**
ALT	**r**	**0,304**
	p	**0,01**
Lökosit	**r**	**0,297**
	p	**0,012**

Amilaz değerleri ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir (p=0,788). Amilaz değerleri ile yatış süresi arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı korelasyon gözlenmiştir (p=0,009). Amilaz değerleri yükseldikçe yatış süresi uzamaktadır. Amilaz değerleri ile bilirubin arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir (p=0,668). Amilaz değerleri ile AST arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı korelasyon gözlenmiştir (p=0,023). Amilaz değerleri yükseldikçe AST değerleride yükselmektedir.

Amilaz değerleri ile ALT arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı korelasyon gözlenmiştir (p=0,01). Amilaz değerleri yükseldikçe ALT değerleride yükselmektedir. Amilaz değerleri ile lökosit arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı korelasyon gözlenmiştir (p=0,012). Amilaz değerleri yükseldikçe lökosit değerleride yükselmektedir.

Tablo 14: BT bulgusu ve amilaz arasındaki ilişki

BT	**N**	**Amilaz**
Normal	29	502,76±168,86
Pankreas Genişlemesi	29	802,76±498,71
Peripankreatik Enflamasyon Ve Anormal Bez Görünümü	10	1768±986,14
İki Yerleşimli Sıvı Varlığı Ve/Veya Pankreas İçi veya Etrafında Gaz Görünümü	3	1760±1364,84
KW		**12,99**
P		**0,002**

Pankreas BT sonuçları ile amilaz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,002)(tablo 14) .

Tablo 15: Pankreas BT bulgularının amilaz sonuçları ile ikili değerlendirmesi

Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi	**p**
Normal / Pankreas Genişlemesi	0,171
Normal / Peripankreatik Enflamasyon Ve Anormal Bez Görünümü	**0,0001**
Normal / İki Yerleşimli Sıvı Varlığı Ve/Veya Pankreas içi veya Etrafında Gaz Görünümü	**0,002**
Pankreas Genişlemesi / Peripankreatik Enflamasyon Ve Anormal Bez Görünümü	**0,0001**
Pankreas Genişlemesi / İki Yerleşimli Sıvı Varlığı Ve/Veya Pankreas İç veya Etrafında Gaz Görünümü	**0,027**
Peripankreatik Enflamasyon Ve Anormal Bez Görünümü / İki Yerleşimli Sıvı Varlığı Ve/Veya Pankreas İçi Veya Etrafında Gaz Görünümü	0,999

Normal BT grubunun amilaz ortalamaları, peripankreatik enflamasyon ve anormal bez görünüşü ve iki yerleşimli sıvı varlığı ve/veya pankreas iç veya etrafında gaz görünümü gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,0001, p=0,002).

Pankreas BT bulgusu olarak, pankreas genişlemesi amilaz ortalamaları peripankreatik enflamasyon ve anormal bez görünümü, iki yerleşimli sıvı varlığı ve/veya pankreas içi veya etrafında gaz görünümü gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş (p=0,0001, p=0,027), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05)(tablo 15).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, 71 hastanın % 42,3' ü (n=30) erkek , % 57,7'si (n=41) kadın olarak saptandı. Hasta şikâyetleri bakımından ilk sırada karın ağrısı gelmekte idi (n=50 %70,4). Daha sonra ise sırt ağrısı, kusma, sarılık gibi şikayetler gelmekte idi. Acil servise başvuran hastaların yaklaşık %25'ini karın ağrısı oluşturmaktadır (3). Powers ve ark. yaptıkları bir çalışmada acil servise karın ağrısı ile başvuran 1000 hastadan %39'unda serum amilaz seviyesini yüksek olarak tespit etmişlerdir (4). Hoffmann ve ark. yaptıkları bir çalışmada karın ağrısı nedeni ile acil birime başvuran 133 hastayı incelemişler ve 17 hastada (%12.78) serum amilaz seviyesinde yükseklik saptamışlar ve bu 17 hastadaki amilaz seviyesi yüksekliğinin herhangi bir hastalık için prediktif ve diagnostik değer taşımadığını belirtmişlerdir (5).

37 (%52.1) hasta akut pankreatit nedeni ile 14 (%19,7) hasta ise akut kolesistit nedeni ile değerlendirilmeye alınmıştır. Yapılan çalışmalarda akut kolesistitli hastaların % 30' unda serum amilaz seviyesinde, % 50'sinde ise serum bilirubin seviyesinde yükselme gözlendiği literatürde bildirilmiştir. Akut kolesistitli hastalarda serum amilaz seviyesinde yükselme olabileceği uzun zamandan bu yana bilinmektedir ve oddi sfinkterinde meydana gelebilecek bir enflamasyona bağlı oluşan sfinkter spazmı, serum amilaz seviyesinin yükselmesine yol açtığına dair çalışmalar mevcuttur. Emmett ve ark. yaptıkları çalışmada serum amilaz seviyesinde yükselme saptanan hastaların %33'ünde akut kolesistit tanısı koymuşlardır. Ultrasonografi akut kolesistitin tanısında en güvenilir metottur (>%90) (6,7). Bizim çalışmamızda 21 (%29,5) hastamızda normal USG bulgusu, 45 (%63,3) hastamızda ise safra kesesinde kalkül saptanmıştır.

Bu çalışmadaki hastaların %52.1'ini akut pankreatitli hastalar oluşturmakta idi. Akut pankreatitli hastaların yaklaşık % 80'inde amilaz seviyesi yükselebilir. Elman ve ark. 1929'da akut pankreatitli hastalarda serum amilaz ölçümünün değerini tanımlamıştır. Günümüzde de akut pankreatit için en sık kullanılan tanısal testtir (8). Hassasiyetini hesaplamak zordur. Çünkü artmış serum amilaz seviyesi sık olarak diagnostik kriter olarak kullanılır (9-12). Akut pankreatit başlangıcında serum amilaz konsantrasyonu birkaç saat içinde yükselir ve 12-72 saatte serumda pik değerine ulaşabilir. 3-5 gün içinde normale dönebileceği gibi 7-10 gün serumdaki seviyesi yüksek seyredebilir. (6). 1988 yılında yapılan bir çalışmada 51 hasta

değerlendirilmiş, bunlardan 7 (%22) hastada BT bulgusu normal olmasına rağmen serum amilaz seviyesinde yükseklik saptanmıştır. Yine aynı çalışmada 5 (%10) hasta normal serum amilaz seviyesine sahip olmasına rağmen BT bulgusu olarak akut pankreatit tanısı konulmuştur (13).

Hiperamilazeminin maligniteler ile birlikteliği bilinmektedir. Bizim olgularımızda hiperamilazemi saptadığımız 5 hastada malignite hikayesi mevcut idi. Bunlardan 2 (%2,8) tanesi kolon CA, 2 (% 2,8) tanesi mide CA ve 1 (%1,4)hasta ise pankreas CA idi. 1 kolon CA ve 1 mide CA hastasında karaciğer metastazı saptandı. Kolon CA lı bir hasta acil birime karın ağrısı, şişkinlik şikâyeti ile başvurmuş, hastaya ileus nedeni ile laparotomi yapılmış. Transvers kolonda, lümeni tama yakın tıkayıcı tümöral kitle saptanan hastaya rezeksiyon uygulanmış.

Hepatoselüler karsinomda amilaz üretimi gösterilememiştir fakat kolanjiokarsinomda amilaz expresyonu yayınlanmıştır (14). Kolon kanserlerinde de serum amilaz seviyesinde yükselme gözlenebilmekte, özellikle barsak içeriğinin geçişine engel olabilecek büyüklüğe ulaşan tümörlerde, barsak içeriğinin geçişinin yavaşlamasına bağlı olarak amilazın barsaktan emilimi artabilmekte yada duedonal salgının tekrar oddiden reflüye uğraması sonucu serum amilaz seviyesinde yükselme saptanabilmektedir. Mercer yaptığı çalışmada kolorektal kanserler için tümör belirteçleri üzerinde çalışmış, S-amilazı çalışmasına dahil etmiş fakat anlamlı bir sonuca ulaşamamıştır (15). Mide dokusunun amilaz sentezleyebildiğine dair çalışmalar mevcuttur (16). Ayrıca mide kanserinde, eroziv gastritlerde, mide kanamalarında serum amilaz seviyesinde yükselme gözlenebilmektedir. Clink ve ark. buna sebeb olarak, amilazın azalmış renal klirensi olabileceği gibi, duedenal sıvının pilordan reflüye uğraması sonucu intraluminal amilazın hasarlı mukozadan reabsorbsiyonuna bağlı da olabileceğini bildirmişlerdir. Üst gastrointestinal sistem kanamalı 50 hastayı incelemişler ve 38 hastada hiperamilazemi saptamışlardır (17).

Akut pankreatit tanısının konulması bazen güç olabilmektedir ve buna bağlı gecikmeler mortalite ve morbiditeyi artırabilmektedir(18). Bizim çalışmamızda sadece 1 (%2,7) hastada mortalite izlendi. Bu hasta yüksek risk faktörlerine sahip, ileri yaşta, çeşitli ek hastalıkları mevcut olan ve bilier kaynaklı akut pankreatit nedeni ile tedavi edilmekte olan bir hasta idi. Yapılan çalışmalarda akut pankreatit mortalite oranını %1,3 ile %10 arasında değişen değerler bildirilmiştir. Biliyer etyolojili akut pankreatitlerdeki mortalite oranlarının alkolik etyolojiye göre daha fazla mortalite oranına sahip olduğu belirtilmektedir. Buna sebeb olarak ta biliyer patolojiye bağlı komplikasyonlar (kolanjit) ve ilerlemiş yaş gösterilmiştir. Genel olarak akut pankreatitlerin insidansının artış eğiliminde olmasına rağmen mortalite oranları kısmen stabil seyretmekte yada düşme eğilimi göstermektedirler (18). Akut pankreatitli hastaların %80 kadarı medikal tedavi ile iyileşebilmektedirler ve komplikasyon oranları da azalmaktadır (19). Bizim çalışmamızdaki akut pankreatitli hastalarda da medikal tedavi sonucu şifa oranı yüksek olarak saptanmıştır. Değerlendirilen 37 akut pankreatit hastasının 2 (%5,4) tanesine ERCP işlemi uygulanmış, diğer 35 (%94,6) hastaya medikal tedavi uygulanmıştır. Hastaların erken dönemde acil birime başvurmaları, tedavilerinin hemen başlaması, görüntüleme ve laboratuar yöntemlerinin her zaman kullanılabilmesi ve tanıyı koymaya yardımcı olmaları, uygun antibiyoterapi ve yeterli resüsitasyonun yapılması gibi pek çok nedenin morbidite ve mortalite değerlerinin düşüklüğüne sebeb olabileceği düşünülmüştür.

Bizim çalışmamızda da hiperamilazemi saptanan 71 hastanın 29 (%40,8) tanesinde pankreasta normal BT bulguları saptanmıştır. Bu hastaların 9 (%12,67) tanesinde USG bulgusu olarak akut kolesistit saptanmış ve hiperamilazemi sebebi buna bağlanmıştır. Geri kalan 20 hasta ise malignite, travma ve pankreas dışı hastalıklardan oluşmakta idi. Pankreasın BT bulgusu olarak çoklu karşılaştırma testinde hasar derecesi arttıkça serum amilaz seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptanmıştır. Bu çalışmadaki amilaz değerleri ilk başvuru değerleri olduğundan dolayı pankreastaki hasar arttıkça serum amilaz seviyesindede artma gözlenmiştir. Kim YS. ve arkadaşları 2008 yılında yayınladıkları çalışmada, akut pankreatitli hatsa gruplarından, bilier pankreatitli olanlarının serum amilaz seviyesini, alkolik pankreatit grubuna göre daha yüksek bulmuşlar fakat radyolojik olarak anlamlı bir farklılık saptamamışlardır (20).

Güner A. yaptığı çalışmada, sıçanlarda deneysel ERCP modeli oluşturmuş ve biliopankreatik kanalın basıncını artırdığı gruptaki sıçanlarda, sadece kanülasyon yapılanlara göre anlamlı derecede yüksek oranda serum amilaz ve AST değerleri saptamıştır. Ayrıca bu grubun histopatolojik incelemesinde ödem, asiner nekroz, inflamatuar infiltrat ve perivasküler infiltrasyon skorlarını anlamlı ölçüde yüksek saptamıştır (21). Bizim çalışmamızda da BT bulgusu olarak pankreastaki hasar arttıkça serum amilaz yüksekliği arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

SONUÇ

1) Çalışmaya dahil edilen hasta yaşı ortalaması 47,99 olarak saptanmıştır.
2) Ortalama amilaz değeri 856,92 U/ L olarak saptanmıştır.
3) Hastaların %42,3'ü erkek, %57,7'si kadın olarak tespit edilmiştir.
4) Çalışmaya dahil edilen hastalarda en sık şikayet %70,4 ile karın ağrısı olmuştur.
5) En sık amilaz yüksekliğine neden olan hastalık grubunu % 52,1 ile akut pankreatit, 2. sıklıkta ise %19,7 ile akut kolesistitli hastalar oluşturmuştur.
6) Safra kesesinde USG bulgusu olarak 21 (%29,6) hastamızda herhangi bir patoloji saptanmamış ve normal safra kesesi olarak değerlendirilmiştir.
7) 45 (%63,38) hastamızda ise USG bulgusu olarak safra kesesinde taş, 3 hastada (%4,2) hidrops , 1 (%1,4) perfore safra kesesi ve 1 hastada ise (%1,4) perikolesistik sıvı saptanmıştır.
8) Hiperamilazemisi mevcut olan 71 hastamızdan, 29 (%40,8) tanesinin BT'lerinde, pankreasta herhangi bir özellik saptanmamıştır.
9) İlk tedavi seçeneği açısından 54(%76) hastamıza semptomatik medikal tedavi ile gözlem, 7(%9,9) hastamıza ERCP uygulandığı, 4 hastaya laparoskopik, 2 hastaya konvensiyonel kolesistektomi uygulandığı, 2 hastaya peptik ulkus perforasyonu nedeni ile graham usulü tamir, 2 hastaya da mekanik intestinal obstruksiyonu nedeni ile laparotomi yapıldığı saptandı.
10) Hastaların acil birime başvuru şikayetleri arasındaki amilaz değerleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Fakat şikayetlerin Dunn's çoklu testi ile yapılan karşılaştırmalarında sırt ağrısı grubu amilaz değerlerinin karın ağrısı, şişkinlik, sarılık ve kusma gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
11) Amilaz değeri ile AST, ALT, lökosit ve yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı olan pozitif yönde bir korelasyon saptanmıştır. Amilaz değeri arttıkça bu değerlerinde arttığı gözlenmiştir.
12) Amilaz değerleri normal seviyelere gerileyene kadar hastalar takip edilmekte ve bu da yatış süresinin uzamasına neden olmaktadır. Amilaz seviyesi ile yatış süresi arasındaki pozitif yöndeki korelasyon buna bağlı olabileceği düşünülmüştür.
13) Pankreas BT bulguları arasında amilaz açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır fakat grupların çoklu karşılaştırmalarında anlamlı farklılık saptanmıştır. BT bulgusu olarak pankreastaki morfolojik görünüm bozuldukça amilaz değerinin yüksek saptandığı gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

1) Aehle W. Enzymes in Industry. Production and Applications. Wiley-Vch Verlag GmbH &Co. Weinheim 2004
2) Kuzu SB. Kitinaz üreten bacillus izolasyonu, enzimin kısmi saflaştırılması ve karakterizasyonu (Yüksek Lisans Tezi) Adana 2008
3) Kuan WS, Mahadevan M. Emergency unscheduled returns: can we do better? Singapore Med J. 2009 Nov;50(11):1068-71
4) Powers E, Guertler A. Abdominal pain in the ED: stability and change over 20 years. Am J Emerg Med 1995; 13: 301-3
5) Legge OA, Hoffmann HN, Carlson HC. Pancreatitis as a complication of regional enteritis of the duedonum. Gastroenterology 1971;61:834-7.
6) Sayek İ. Temel Cerrahi 3.Baskı. Güneş Kitabevi Ankara 2004
7) Emmett R. Howard J. Jordan G, Witt R. A Study of Serum Amylase Concentration in Patients with Acute Cholecystitis. Ann Surg. 1956 April; 143(4): 517–9
8) Elman R, Arneson N, Graham EA. Value of blood amylase estimation in the diagnosis of pancreatic disease; clinical study. Arch surg 1929; 19: 943-6

9) Ventrucci M, Gullo L, Daniele C et al. Clinical significance of serum pancreatic isoamylase, lipase and immunoreactive trypsin in pancreatic disease: a comperative study. Digestion 1983; 28: 71-4

10) Malfertheiner P, Kemmer TP: Clinical picture and diagnosis of acute pancreatitis. Hepatogastroenterology 1991; 38: 97-9

11) Clavien PA, Burgan S, Moosa AR: Serum enzymes and other laboratory tests in acute pancreatitis. Br J Surg 1989; 76: 1234-8

12) Gumaste V.V. Diagnostic tests for acute pancreaitis. Gastroenterologist 1994 Jun;2(2):119-30.

13) Nordestgaard AG, Wilson SE, Williams RA. Correlation of serum amylase levels with pancreatic pathology and pancreatitis etiology. Pancreas. 1988;3(2):159-61.

14) Terada T, Nakanuma Y. An immunohistochemical survey of amylase isoenzymes in cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma. Arch Pathol Lab Med. 1993;117:160–2.

15) Mercer DW, Talamo TS. Multiple markers of malignancy in sera of patients with colorectal carcinoma: preliminary clinical studies. Clin Chem. 1985 Nov;31(11):1824-8.

16) Terada T, Kitamura Y, Ashida K et al. Expression of pancreatic digestive enzymes in normal and pathologic epithelial cells of the human gastrointestinal system. Virchows Arch. 1997 Sep;431(3):195-203

17) Clink DW, Bouwman DL, Weaver DW. Foregut mucosal defects: an etiology of hyperamylasemia. J Surg Res. 1983 Jun;34(6):576-80.

18) Forsmark CE. Pankreatitis and its complications. Humana Press. New Jersey 2005

19) Kalaycı G. Genel Cerrahi (Cilt 2). Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul 2002

20) Kim YS, Lee BS, Kim SH, Seong JK, Jeong HY, Lee HY. Is there correlation between pancreatic enzyme and radiological severity in acute pancreatitis? World J Gastroenterol. 2008 Apr 21;14(15):2401-5

21) Güner A. Sıçanlarda deneysel ERCP modelinde pankreatik kanülasyonu, pankreatik kanal içi basınç artışı ve uygulanan kontrast maddenin pankreatit oluşumu üzerine etkileri. (Uzmanlık tezi) İstanbul 2008

Presentation ID / Sunum No= 258

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Akut Miyokard İnfarktüsü Sonrası Erken Dönem Koroner Bypass Operasyonlarının Mortalite ve Morbidite Sonuçları

Assoc. Prof. Dr. Orhan Rodoplu[1] , Assoc. Prof. Dr. Zafer Cengiz Er[2] , Assoc. Prof. Dr. Burak Açıkgöz[3]
[1]Kadıköy Medicana
[2]Bozok Üniversitesi
[3]Bakırköy Sadi Konuk hASTANESİ

Özet

Akut myokard ınfarktus (AMI) olgularında mortalite, semptomların görüldüğü ilk dakikalarda en yüksek orandadır. Klinik gözlemler miyokardiyal reperfüzyonu en kısa sürede sağlanmanın önemini vurgulamaktadır. Akut miyokard infarktüsü (AMI) geçirmekte olan hastalar başlangıçta medikal olarak tedavi edilmektedir. Trombolitik ajanların erken dönemde kullanıldığında mortaliteyi azalttığı ve ventrikül fonksiyonlarını koruduğu gösterilmiştir Trombolitik terapi ve anjioplasti birlikte, MI sırasında koroner arter bütünlüğünü ve akım devamlılığını sağlayabilmektedir .

Çalışmanın amacı; Akut ST-Segment Elevasyonlu MI (STEMI) ya da akut Non-ST Segment Elevasyonlu MI (NSTEMI) tanısıyla hastaneye yatırılıp 6 saat içinde yapılan koroner anjiografileri sonucunda erken dönemde izole koroner arter bypass cerrahisi (KABC) uygulanan hastaların morbidite ve mortalite sonuçları ile, elektif koroner anjiografi sonrası koroner arter hastalığı saptanıp izole KABC uygulanan hastaların morbidite ve mortalite sonuçlarını karşılaştırmaktır.

Hastalar ve yöntem**:** Çalışmaya merkezimizde Kasım 2011-Ocak 2013 yılları arasında KABC uygulanan 139 hasta dahil edilmiştir. Akut MI sonrası erken dönem KABC uygulanan 17'si kadın, 62'si erkek, yaş ortalaması 61.4±1 olan STEMI veya NSTEMI geçirmiş 79 hastayla (grup 1), 17'si kadın 43'ü erkek olan yaş ortalaması 60.1±1 olan STEMI veya NSTEMI geçirmemiş erken dönem KABC uygulanan 60 hasta (grup 2) karşılaştırılmıştır.

Sonuç**:** Akut MI geçirmiş grupta inotrop kullanımındaki ve yoğun bakım yatış süresindeki artış istatiksel olarak anlamlı artmıştı. Her iki grupta 24 saatlik drenaj miktarları, extübasyon süreleri, postoperatif atrial fibrilasyon , serebrovasküler olay ve enfeksiyon oranları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Total mortalitede anlamlı farklılık görülmedi.

Yorum**:** KABC operasyonu; Akut MI sonrası erken dönemde, seçilmiş hastalarda, kabul edilebilir mortalite ve morbidite oranlarıyla güvenli ve başarılı bir şekilde yapılabilir.

Anahtar Kelimeler**:** Akut myokard infarktüsü, erken dönem koroner arter bypass cerrahisi.

MORTALITY AND MORBIDITY RESULTS OF EARLY CORRELATION CORONARY BYPASS OPERATIONS AFTER ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Abstract

In acute myocardial infarction (AMI) cases, mortality is highest in the first minutes of symptoms. Clinical observations emphasize the importance of providing myocardial reperfusion as soon as possible. Patients undergoing acute myocardial infarction (AMI) are initially treated medically. It has been shown that thrombolytic agents reduce mortality and protect ventricular function when used early. Together, thrombolytic therapy and angioplasty can provide the integrity and continuity of the coronary artery during MI.

The aim of the study: Patients with acute ST-segment elevation MI (STEMI) or acute non-ST segment elevation MI (NSTEMI) who were hospitalized for acute coronary angiography and isolated from coronary angiographies within 6 hours underwent elective coronary artery bypass surgery (CABS). The aim of this study is to compare the morbidity and mortality results of coronary artery disease after coronary angiography.

Patients and methods: 139 patients who underwent CABS between November 2011 and January 2013 were included in the study. 17 female, 62 male patients underwent early CABS after acute MI, 79 patients (group 1) with STEMI and NSTEMI with a mean age of 61.4 ± 1, The mean age was 60.1 ± 1 in the group consisting of 17 female and 43 male, and 60 patients (group 2) who did not undergo NSTEMI underwent early CABS.

Result: The increase in inotropic use and intensive care unit stay was statistically significant in patients with acute MI. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of 24-hour drainage amounts, excretion times, postoperative atrial fibrillation, cerebrovascular events and infection rates. There was no significant difference in total mortality.

İnterpretation: CABS operation; It can be performed safely and successfully with acceptable mortality and morbidity rates in selected patients in the early period after acute MI.

Keywords: Acute myocardial infarction, Early - stage coronary artery bypass surgery.

Giriş

Akut myokard ınfarktus (AMI) olgularında mortalite, semptomların görüldüğü ilk dakikalarda en yüksek orandadır. Klinik gözlemler miyokardiyal reperfüzyonu en kısa sürede sağlanmanın önemini vurgulamaktadır. AMI geçirmekte olan hastalar başlangıçta medikal olarak tedavi edilmektedir. Trombolitik ajanların erken dönemde kullanıldığında mortaliteyi azalttığı ve ventrikül fonksiyonlarını koruduğu gösterilmiştir. Trombolitik terapi ve anjioplasti birlikte, MI sırasında koroner arter bütünlüğünü ve akım devamlılığını sağlayabilmektedir.[(1)] Koroner arter baypas cerrahisi (KABC) günümüzde tüm dünyada kalp cerrahisinde en sık yapılan ameliyat olarak literatürde yer almaktadır. KABC endikasyonu aldıktan operasyona kadar geçen sürenin uzaması hastalarda anksiyete, depresyon ve psikolojik gerginliğe sebep olmakta ve bu olumsuz etkilerin operasyondan sonra da devam ettiği bildirilmiştir [(2)] . Bu yüzden ülkeler kendi sağlık sistemleri ve olanakları dahilinde KABC öncesi bekleme süresini en aza indirecek mekanizmalar ve algoritmalar geliştirme ve erken operasyondan en fazla yarar görecek hasta gruplarını belirleme çabasına girmişlerdir.

Bu çalışmanın amacı; Akut ST-Segment Elevasyonlu MI (STEMI) veya akut Non-ST Segment Elevasyonlu MI (NSTEMI) tanısıyla hastaneye yatırılıp 6 saat içerisinde yapılan koroner anjiografileri sonucunda operasyon kararı alınan hastalara erken dönemde uygulanan izole KABC operasyonlarının mobidite ve mortalite sonuçları ile, anjina şikayeti ile hastaneye başvurmuş, STEMI ya da NSTEMI geçirmeyen, yapılan elektif koroner anjiografileri sonucunda koroner arter hastalığı saptanıp izole KABC kararı alınmış hastaların erken dönemde uygulanan operasyonlarının morbidite ve mortalite sonuçlarının karşılaştırılmasıdır.

Materyal ve Metod

Merkezimizde (Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi Kliniğinde) Kasım 2011- Ocak 2013 yılları arasında KABC uyğulanan 139 hasta retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Hastalar akut MI tablosu olup olmamasına göre iki gruba bölündü. Bu olgulardan akut MI geçirmiş KABC uygulanan 79 hasta çalışma grubu (Grup 1; 62 erkek,17 kadın, 61±5 yaş ortalaması), akut MI geçirmemiş KABC uygulanan 60 hasta kontrol grubu (Grup 2; 43 erkek,17 kadın, 60,1±9.9 yaş ortalaması) olarak belirlendi. STEMI yada NSTEMI tanısıyla hastaneye yatırılıp akut MI sonrası ilk 6 saat içinde koroner anjiografileri yapıldıktan sonra operasyon kararı alınan ve erken dönemde KABC uygulanan ardışık 79 hasta (grup 1) ile, elektif koroner anjiografileri sonucunda operasyon kararı alınmış ve KABC uygulanan ardışık 60 hasta (grup 2) olarak sınıflandırıldı. Hastaların demografik özellikleri, kardiyak öyküleri ve perioperatif verileri hastane kayıtlarından elde edildi. Hastaların postoperatif inotrop kullanımı, intra aorttik balon pompası (İABP) kullanım gereksinimi, drenaj miktarı, atrial fibrilasyon, yoğun bakım yatış süresi,

reentübasyon,enfeksiyon, serebrovaskuler olay ,revizyon gibi morbiditeleri ve erken dönem mortalite verileri kayıt altına alınarak 30 gün süre ile takip edildi.

Çalışmaya Alınma Kriterleri: Bilgilendirme formunu okuyup, onam formunu imzalayan ve elektif koşullarda kardiyopulmoner baypas (KPB) kullanılarak açık kalp cerrahisi uygulanan, 18-90 yaş arası hastalar dahil edilmiştir. Preoperatif EF %30 ve üstünde olan. Beklenen KPB zamanı 30 dakikanın üzerinde olan. Bilinen serebrovasküler olay ve stroke öyküsü olmayan , psikotik ve nevrotik hastalığı bulunmayan hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri: Bilgilendirme formunu okuyup onam vermeyen, bilinen malignitesi olan, preoperatif enfeksiyonu olan, preoperatif böbrek hastalığı tanısı alan (herhangi bir böbrek fonksiyon testinde bozukluk tespit edilen), preoperatif karaciğer hastalığı tanısı alan (karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk tespit edilen), bilinen kronik hastalığı olan, ejeksiyon fraksiyonu % 30 ve altında olan , operasyon sonrası gelişen komplikasyon nedeniyle ikinci kez operasyona alınan hastalar değerlendirme dışı bırakılmıştır.

Cerrahi teknik: Genel anestezi altında supin pozisyonda primer mediyan sternotomi yapılır. Sonrasında ıntererior mamarian arter (IMA) ve sağ veya sol vena safena manga greftleri hazırlanır. Perikard açıldıktan sonra askıya alınır. Hastalara 300U/kg dozunda heparin verilir. Aortaya 2 adet purse string dikiş konulur. Aorta aortik kanül ile kanüle edilerek arteryel akım sağlanır. Sağ atrium apendiksden iki aşamalı kanul konularak venöz dönüş sağlanır. Asendana ortaya kardiyopleji için kanül yerleştirilir. Sistemik ısı tüm hastalarda 28-32 santigrat derecede tutulur. KPB için hollow-fiber oksijanatör ve entegre arteryel filtre kullanılır. Asendan aortaya kros klemp konulur ve soğuk kan kardiyoplejisi antegrad ve/ veya retrograd yolla verilir. Distal korener anastomozları 7/0 prolen ile tamamlanır. Distal anostomozlar sonrası ısınmaya geçilerek kros klemp kaldırılır. Proksimal anostomozlar KBP altında kalp çalışırken tamamlanmaktadır. Ventriküle bir adet pace teli yerleştirilir. Hastanın 37 santigrat dereceye ısınmasıyla ve diğer parametrelerin normale dönmesiyle KPB'den çıkılır. Kanama kontrolünü takiben göğüs tüpü mediastene ve toraks dreni sol toraksa yerleştirilir. Sternum, fasya ve ciltaltı dokular vicryl kullanılarak anatomik planda kapatılarak operasyona son verilir.

İstatistik-Metod

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken SPSS 16.0 programı kullanıldı.Kategorik değişkenler sayı (%), sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, dağılım düzensizliği olan sürekli değişkenler ortanca değer olarak ifade edildi. Veriler ortalama Fischer's Exact Test, Pearson Ki-kare, Independent Samples Test ile istatistiksel olarak değerlendirildi. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

	Grup 1: MI geçirip CABG uygulanan koroner arter hastaları	Grup 2: MI geçirmeyip CABG uygulanan elektif koroner arter hastaları	P
Hasta sayısı(n)	79	60	
Yaş(yıl)	61.4±9.6	60.1±9.9	.405
DM(n,%)	29, %36.7	21, %35	.835
HT(n,%)	63, %79,7	44, %73,3	.374
HL(n,%)	45, %56,9	28, %46,6	.229
Heredite (n,%)	41, %51,8	16, % 26,6	.003
PAH(n,%)	1, %1,2	4, %6,66	.109
Sigara(n,%)	56, %70.8	41, %68,3	.619
KOAH(n,%)	25, %31,6	15, %25	.391
Pre-op B blokor kullanımı	58, %73,4	39, %65	.284

Tablo 1: Preoperatif hasta özellikleri

Bulgular

Grup 1; Akut MI (STEMI ya da NSTEMI) sonrası koroner anjiografileri ilk 6 saat içerisinde yapıldıktan sonra operasyon kararı verilmiş ardışık 79 hastadan, grup 2 ise; elektif koroner anjiografi sonrası izole CABG uygulanan ardışık 60 koroner arter hastasından oluşuyordu. Hastaların ortalama yaşı grup 1'de 61.4±9.6, grup 2'de 60.1±9.9 idi. Cinsiyetlere göre dağılımlara bakıldığında grup 1'de kadın/erkek oranı 17/62 %21,52 - %78,48; grup 2'de 17/43 % 28.33-%71.66 idi (Tablo 1).

	Grup 1: MI geçirip KABG uygulanan koroner arter hastaları	Grup 2: MI geçirmeyip KABG uygulanan elektif koroner arter hastaları	P
Greft sayısı	3.3±1	3.2±1	.474
Xklemp, dak.	66.1±28.7	61.8±27.2	.382
KPB, dakika	87.9±34	80.8±33	.222

MI: Myokard infarktüsü,KPB: Kardiyopulmoner Bypass, KABG: Koroner Arteryel Bypass Greftleme

Tablo 2: İntraoperatif hasta verileri

Grup 1'de akut MI sonrası hastalara CABG ortalama 7.2±3 gün , median altı gün sonra uygulandı. Vakaların CABG uygulanma zaman aralığı 1-15 gün arasında idi .Her iki grup arasında demografik özellikler ve risk faktörleri açısından anlamlı farklılıklar yoktu. Preoperatif hasta özellikleri, eşlik eden hastalıkları, % EF değerleri görülmektedir (Tablo 1).İntraoperatif hasta verileri ele alındığında,akut MI geçirmiş grupta (grup 1) greft sayısı daha fazla (3.3±1' e karşılık 3.2±1, P=0.474), kros klemp süresi(66.1±28.7 dak. vs. 61.8±27.2dak; p=0.382)ve kardiopulmoner bypass süresi (87.9±34dk'ya karşılık 80.8±33 dk , P=0.222) daha uzun olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 2).Grup 1'de 20 hastaya postoperatif inotrop ilaç desteği gerekirken grup 2'de 7 hastaya gerekli olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.034) (Tablo 3).

	Grup 1: MI geçirip KABG uygulanan koroner arter hastaları	Grup2: MI geçirmeyip KABG uygulanan koroner arter hastaları	P
İnotrop kullanımı	20, %25,31	7, %11,6	.044
İABP	13, %16,4	4, %6,6	.081
Drenaj miktarı (cc)	418.9±201.4	377.5±109.1	.152
Atrial Fibrilasyon	17, %21,5	12, %20	.827
Yoğun bakım yatış süresi	2.7±1.4	2.1±1.2	.025
Reentübasyon	2, %2,5	3, %5	.652
Enfeksiyon	2, %2,5	0, %0	.506
Serebrovasküler olay	2, %2,5	3, %5	.652
Revizyon	1, %1,2	0, %0	1.0

Tablo 3: Postoperatif hasta verileri

Grup 1'de 13 hastaya, grup 2'de 4 hastaya postoperatif İABP kullanıldı. Her iki gruptada preoperatif IABP kullanımı olmamış tüm IABP destekleri pompadan çıkış ve düşük debi sendromu tedavisi amacı ile kullanılmıştır. Postoperatif İABP kullanımında grup 1'de grup 2 ile karşılaştırıldığında hafif artış saptanmıştır ancak; istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p=0.081). 24 saatlik drenaj miktarları grup 1'de 418.9±201.4 cc, grup 2'de 377.5±109.1 cc idi.

	Grup 1: MI geçirip KABG uygulanan hastalar	Grup 2: MI geçirmeyip KABG uygulanan hastalar	P
Hastane içi mortalite n (%)	5(%6)	3(%5)	.520

Tablo 4:Mortalite verileri

Atrial fibrilasyon grup 1'de 17 (%21,5) hastada gelişirken grup 2'de 12(%20) hastada gelişti(p=0.827). Postoperatif serebrovasküler olay grup 1'de 2 hastada, grup 2'de 3 hastada gelişti (p=0.372). Postoperatif enfeksiyon grup 1'de 2 hastada gelişirken grup 2'de gözlenmedi (p=0321).Yoğun bakım yatış süresi grup 1'de 2.7±1.4 iken, grup 2'de 2.1±1.2 idi. Yoğun bakım yatış süresinde grup 1'de grup 2 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (p=0.025). Her iki grup bu veriler açısından karşılaştırıldığında inotrop ilaç kullanımı, İABP kullanımı veyoğun bakım yatış süresi dışında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (p > 0.05) (Tablo 3).Grup 1'de 5 hastada, grup 2'de 3 hastada mortalite mevcuttu. Her iki grupta hastane içi total mortalitede anlamlı farklılık görülmemiştir (p = 0.520) (Tablo 4).

Tartışma

Akut MI sonrası cerrahi olarak koroner arter revaskülarizasyonunun optimal zamanlamasının ne olduğu halen tartışmalı, sonuçları değerlendirilen, netlik kazanmamış bir olgudur. Zorluklarına ve risklerine rağmen cerrahi revaskülarizasyonun mutlak endike olduğu durumlar vardır. [3,4,5]

Güncel cerrahi revaskülarizasyon yöntemlerimiz myokardiyal kaybı minimize etmesine ve reinfarktları azaltmasına rağmen; erken reperfüzyonun deneysel modellerde peri-infarkt hemoraji, ödem ve nekrozla sonuçlanabildiği gösterilmiştir.[6,7] Akut MI sonrası CABG'in zamanlaması ve cerrahi sonuçlarını inceleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır. Çoğu çalışmada operasyona bağlı gelişen mortalite değişkeni dikkate alınarak operasyon zamanlaması gösterilmiştir. 1988-2010 yılları arasında yayınlanmış 18 çalışmanın 7'sinde (%39) erken dönem CABG ile artmış mortalite oranları arasında bağımsız bir ilişki rapor edilmiştir. 7 çalışmanın 6'sı son dönemde yapılmış olan çalışmalardır.[8-9] Diğer 11 (%61) çalışmada CABG ile artmış mortalite oranları arasında bağımsız bir ilişki saptanmamıştır. (10-11)Acil cerrahi yapılan (< 24 saat), post-MI stabil yada unstabil anjinası olan, 65 yaş üstündeki yüksek risk kategorisindeki hastalarda mortalite oranlarında artış görüldüğü gösterilmiştir.[12,13] Tüm bu çalışmaların sonucunda STEMI ya da NSTEMI sonrasında erken dönem operasyona alınan yüksek riskli olmayan hastalarda erken dönem CABG ile operatif mortalite arasında ilişki saptanmamıştır.[8] Çoğu çalışmada erken dönem CABG ile ilşkili artmış mortalite oranlarının operasyona kadar geçen zamandan ziyade riski arttıran ek faktörlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. [11]

Thielmann ve ark. akut MI sonrası acil yada erken dönem alınan hastaların morbidite ve mortalite sonuçlarının prediktörlerini inceledikleri çalışmalarında NSTEMI ve elektif koroner vakalarında troponin değerlerinin >1.5 ng/ml olduğu vakalarda operatif mortalitede artış saptamışlardır. [15,16] Benzer diğer çalışmalarda preoperatif troponin değerlerinin operatif mortalitenin güvenilir bir belirleyici faktörü olduğu gösterilmiştir. [17] Ayrıca STEMI sonrası acil ve erken dönem CABG operasyonunun prediktörleri ve sonuçlarını inceledikleri çalışmalarının sonucunda; preoperatif kardiyojenik şokun, bayan cinsiyetin ve operasyona kadar geçen sürenin morbidite ve mortalite sonuçlarını etkileyen major değişkenler olduğunu raporlamışlardır. [18,16] Bu çalışmada akut MI sonrası ortalama hastane içi mortalite oranını %8.7 bulmuşlardır. [18] Akut MI sonrası ilk 6 saatte opere edilen grubun mortalite oranını %10.8, 7-24 saat arasında opere edilen grubun mortalite oranını %23.8, 1-3 gün arasında opere edilen grubun mortalite oranını %6.7, 4-7 gün arasında opere edilen grubun mortalite oranını %4.2, 8-14 gün arasında opere edilen grubun mortalite oranını (%2.4) bulmuşlardır. Akut MI semptomları başladıktan 6 saat içerisinde yapılan cerrahi revaskülarizasyonun % 10 civarında mortalitesi olduğunu ve eğer mümkünse; STEMI hastalarının medikal tedavi ile hemodinamik olarak stabilize edilip cerrahi revaskülarizasyonun en az 3 gün ertelenmesinin mortalite oranlarını % 25 kadar düşürdüğünü bildirmişlerdir. [18] Lee ve ark. STEMI sonrası ilk 3 gün içerisinde CABG yapılan hastalarla, NSTEMI sonrası ilk 3 gün içerisinde CABG yapılan hastaların sonuçlarını karşılaştırdıklarında STEMI grubunda artmış mortaliteoranları saptamışlardır. [19,20] STEMI/NSTEMI sonrası erken dönem CABG operasyonlarının sonuçlarının karşılaştırıldığı 15 çalışmanın 5'inde STEMI lehine artmış mortalite oranları saptanmıştır . Diğer 10 çalışmada anlamlı farklılık saptanmamıştır.[14] Çalışmamızda akut MI (STEMI ya da NSTEMI) sonrası erken dönemde KABC (max. 15 gün içerisinde median 6 gün) yapılmasının mortalite oranlarını negatif etkilemediğini gösterdik. Grup 1'de hastaneiçi mortalite oranları 5 hasta ile %6, Grup 2'de hastaneiçi mortalite 3 hasta ile %5 idi. Aynı şekilde postoperatif major komplikasyonlar açısından da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Grup 1'de inotrop ilaç kullanımı Grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı olarak fazla bulundu. Grup 1'de İABP kullanımında Grup 2'ye göre hafif artış saptandı ancak; istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Sonuç

CABG operasyonu; Akut MI sonrası erken dönemde, seçilmiş hastalarda, kabul edilebilir mortalite ve morbidite oranlarıyla güvenli ve başarılı bir şekilde yapılabilir.

Referanslar

1. Bozat T, Sarıkamış Ç, Koca V, Yavuz Ş, Özdemir A. Akut Miyokard Infarktüsünde Primer Anjiyoplasti. Türk Kardiyol Dern Arş 1997;25:149-152

2. Ulaş Mustafa M, Çağlı K, Lafçı G, Gedik S, Korkmaz K, Paç M. Koroner Bypass Cerrahisi ve Psikiyatrik Komplikasyonlar. İÜ Kardiyol Enst Derg, 2007;6 (2):33-37.

3. Caceres M, Weiman Darryl S : Optimal Timing of Coronary Artery Bypass Grafting in Acute Myocardial Infarction; Ann Thorac Surg 2012; 84: 17-24)

4. Yavuz S, Eris C, Ata Y, Celkan A, Mavi M, ÖZDEMİR İ.A.: Akut Miyokard İnfarktüsünde Koroner Bypass Cerrahisi; Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi; Kasım 1998, Cilt 6, Sayı 6, Sayfa (lar), 465-472.

5. Yavuz S. Surgery as early revascularization after acute myocardial infarction. Anadolu Kardiyoloji Dergisi 2008;8 Suppl 2: 84-92.

6. Pirzada FA, Weiner JM, Hood WB Jr. Experimental myocardial infarction. 14. Accelerated myocardial stiffening related to coronary reperfusion following ischemia. Chest 1978;74:190-5.

7. Roberts CS, Schoen FJ, Kloner RA. Effect of coronary reperfusion on myocardial hemorrhage and infarct healing. Am J Cardiol 1983;52:610-4

8. Parikh SV, de Lamos JA, Jessen ME, et al; CRUSADE and ACTION Registry –GWTG Participants. Timing of in hospital coronary artery bypass greft surgery for non-ST segment elevation myocardial infarction patients: results from the National Cardiovascular Data Registry ACTION Registry-GTWG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry- Get With The Guidelines). JACC Cardiovascular Interview 2010; 3: 419-27.

9. Lee DC, Oz MC, Weinberg AD, Ting W, Optimal timing of revascularization: transmural versus nontransmural acute myocardial infarction. Ann Thorac Surg 2001; 71: 1197-202.

10. Lee JH, Murrell HK, Strony J, et al. Risk analysis of coronary bypass surgery after acute myocardial infarction. Int J Cardiol 1997; 69:209-16.

11. Curtis JJ, Walls JT, Salam NH, et al. Impact of unstable angina on operative mortality with coronary revascularization at varying time intervals after myocardial infarction. J Thorac Cardiovasc Surg 1991;102:867-873.

12. Caceres M, Weiman Darryl S : Optimal Timing of Coronary Artery Bypass Grafting in Acute Myocardial Infarction; Ann Thorac Surg 2012; 84: 17-24) .

13. Thielmann M, Neuhauser M, Marr A, et al. Predictors and Outcomes of Coronary Artery Bypass Grafting in ST Elevation Myocardial Infarction. Ann Thorac Surg 2007;84:17-24

14. Creswell LL, Moulton MJ, Cox JL, Rosenbloom M. Revascularization after myocardial infraction. Ann Thorac Surg 1995;60:19-26.

15. Thielmann M, Massoudy P, Neuhauser M, et al. Prognostic value of preoperative cardiac troponin I in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery. Chest 2005; 128:3526-36.

16. Thielmann M, Massoudy P, et al. Risk stratification with cardiac troponin I in patients undergoing elective coronary artery bypass surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2005;27:861-9

17. Paparella D, Scrascia G, Paramythiotis A, et al. Risk stratification with cardiac troponin I to assess midterm risks of coronary bypass grafting operations in patients with recent myocardial infarction. Ann Thorac Surg 2010;89:696-702.

18. Thielmann M, Massoudy P, Neuhauser M, et al. Prognostic value of preoperative cardiac troponin I in patients undergoing emergency coronary artery bypass surgery with non ST- elevation or ST-elevation acute coronary syndromes. Circulation 2006;114(1 Suppl):I448-53.

19. Lee DC, Oz MC, Weinberg AD, Ting W. Appropriate timing of surgical intervention after transmural acute myocardial infarction. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;125:115-9.

20. Lee DC, Oz MC, Weinberg AD, Ting W, Optimal timing of revascularization: transmural versus nontransmural acute myocardial infarction. Ann Thorac Surg 2001; 71: 1197-202

Presentation ID / Sunum No= 229

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Periferik Arter Yaralanmalarında Klinik Tanı

Dr. Öğrt. Üyesi Mustafa Özer ULUKAN
Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Mega Hastaneler Kompleksi Kalp Damar Cerrahisi A.D

ÖZET:

Giriş: Kesici delici alet veya ateşli silahla oluşan penetran ekstremite yaralanmalarda doppler ultrasonografi ve muayene genellikle yeterli gözükmekte ve rutin anjiografi uygulanmamaktadır.

Materyal Metod: Ocak 2017- Ağustos 2020 yıllarında acil servise başvuran ateşli silah ve kesici delici alet yaralanmaları retrospektif olarak incelendi. Toplam 59 olmak üzere iki grupta incelendi. Grup 1'de 35 kişide ateşli silah yaralanması ve bu hastaların 18'inde kemik yaralanması saptandı. Grup 2'de 24 kişide kesici delici alet yaralanması saptandı. Hastaların Grup 1'de yaş ortalaması 38.29±12.24 iken Grup 2'de 32.12±8.12 olarak saptandı. Grup 1'de ki hastaların 12'sinde fizik muayene ile damar yaralanması bulgusu saptandı. Geri kalan 23 hasta'da fizik muayene ile major arter yaralanması saptanmadı. Fizik muayene ve dopplerde bulgu saptanmayan hastaların 2'sinde dizaltı major arter yaralanması, 1 tanesinde dizüstü arteriovenöz fistül saptandı. Klinik bulgusu olmayıp, BT anjio ile tespit edilen arter yaralanması % 13 olarak saptandı. Kesici delici alet yaralanması olan grupta 24 hastanın 8'inde fizik muayene ile arter yaralanması saptandı. Geri kalan 16 hasta'da fizik muayene ile arteriyel yaralanma bulgusu saptanmayıp, yapılan bt anjiografide 2'sinde arter yaralanması saptandı. Klinik bulgusu olarak arter yaralanması tespit edilmeyen ancak BT anjioda damar yaralanması tespit edilen hastalar %12,5. Operasyon uygulandı. BT anjiografi uygulanmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tartışma: Bu hastalarda klinik olarak damar yaralanması tanısı daha belirgin olup, yapılan BT anjiografi ile tespit edilmektedir (1). Kompleks yaralanması olmayan penetran yaralanmalarda periferik arter hastalığı öyküsü de varsa klinik bulgular iskemiye dayanıklı olduğu için ekstremite çok baskın olmayabilir ve klinik olarak atlanabilir (2). Ateşli silah yaralanmasının ısı etkisi ile ya da spazm aktif kanamayı durdurabilir. Çalışmamızda da her iki grupta da klinik olarak arter yaralanması bulgusu olmayan hastaların bt anjiografilerinde sırası ile %13 ve %12.5 damar yaralanması tespit edildi.

Sonuç: Klinik olarak vaskuler yaralanma büyük aranda tespit edilse de tespit edilemeyen damar yaralanmaları ölümcül kanama tablosu oluşturabilir. Yaralanma ile ilgili olarak ileri tetkik açısından değerlendirilmeleri uygundur.

GİRİŞ:

Ateşli silah ve kesici delici alet yaralanmaları ciddi bir toplum problemleri olarak ortaya çıkmaktadır. Her geçen yıl bunun sayısı ve oranı hızla yükselmektedir. Yaralanmanın şiddeti kullanılan silahların ve bıçakların gün geçtikçe daha gelişmiş ve yüksek kalibreli silahlar olmasından dolayı artış göstermektedir. Ülkemizde ateşli silah yaralanmasına bağlı veriler değerlendirildiğinde **2016 yılında şiddet olaylarında ateşli silahların kullanımında önceki yıla göre yüzde 7'lik bir artış dikkat çekiyor.** 2016 yılında olayların **%78'inde ateşli silahlar** (%**43'ünde kalaşnikof dahil uzun namlulu silahlar, %30'unda tabanca ve %5'inde de beylik silahları kullanıldığı), %22'sinde ise çoğunluğu bıçak olmak üzere satırdan baltaya kesici** aletler kullanıldığı belirtilmiştir (3**).** Yaralanmanın şiddeti vücudun hangi bölümüne geldiğinden, mermi ya da yaralanma sayısına, kullanılan ateşli silah ya da kesici delici aletin tipine göre değişmektedir.

Hastaneye getirilen ateşli silah yaralanmalarının en az 10 tanesinden birinde damar tamiri gerektiren vasküler yaralanma tespit edilmektedir. Major arteriyel yaralanması olan ve cerrahi girişim yapılan vakalarda hastaların mortalitesi 5 kat artış göstermekte iken komplikasyonlarda 3 kat artış göstermektedir (4). Böbrek yetersizliği, venöz tromboemboli, sepsis, arteriyel oklüzyon, iskemi gibi çok ciddi hayati riski arttıran komplikasyonlar görülebilir. Mortalite ve morbiditeyi etkileyen bu faktörlere ek olarak hastanın hastaneye getiriliş süresinin uzaması ve hızlı tanı konulup acil girişim yapılmasında zaman kaybedilmesi etkilidir.

Damar yaralanması tanısının konulmasında hastanın fizik muayenesi ve laboratuvar bilgileri çok önemli yer tutmaktadır. Ancak görüntüleme tekniklerinin de efektif olarak kullanılması damarda oluşan spazma bağlı aktif kanama olmaması ya da kişinin kronik periferik arter hastalığı olmasına bağlı ekstremite de belirgin iskemi saptanmasını engelleyerek, damar yaralanması tanısını maskeleyebilir. Doppler ultrasonografi her ne kadar damar yaralanmasında önemli bir tanı kriteri olsa da metalik görünüm, kemik kırıkları gibi hasta ile ilişkili ek faktörler doppler ultrasonografinin sensitivitesini azaltabilmektedir. Hastaların Bilgisayarlı tomografi ile anjiografik olarak detaylı incelenmesi bu tür hastalarda damar yaralanması tanısının konmasında daha etkilidir.

Materyal ve Metod:

Ocak 2017- Ağustos 2020 yıllarında hastanemiz acil servise başvuran ateşli silah ve kesici delici alet yaralanmaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların fizik muayene ve laboratuar sonuçları ile Bilgisayarlı tomografi anjiografi sonuçları değerlendirildi. Toplam 59 olmak üzere iki grupta incelendi. Grup 1'de 35 kişide ateşli silah yaralanması ve bu hastaların 18'inde kemik yaralanması saptandı. Grup 2'de 24 kişide kesici delici alet yaralanması saptandı. Bilgisayarlı tomografisi olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bulgular:

Hastaların Grup 1'de yaş ortalaması 38.29±12.24 iken Grup 2'de 32.12±8.12 olarak saptandı. Ateşli silah grubunda (Grup 1) erkek ortalaması %80 iken Kesici delici alet yaralanması grubunda bu oran %75 olarak saptandı (Tablo 1). Her iki grupta 1'er hastada diayebetes mellitus olup, öncesinde belirgin vaskuler patolojisi bulunmamaktaydı. Her iki hastanında distal nabızları manuel pozitif saptanmış olup, bu hastalarda vaskuler yaralanma saptanmamıştır.

	Grup 1(n=35)	Grup 2 (n=24)
Yaş	38.29±12.24	32.12±8.12
Cinsiyet	28E (%/80), 7 K (%20)	18 E (%75), 6 K (%25)
Diabetes Mellitus	1	1
Periferik Damar Hastalığı	0	1

Tablo 1. Hastaların demografik verileri

Grup 2'de bir hasta da periferik arter hastalığı öyküsü olup, cerrahi girişim uygulanmamış. özgeçmişinde sol alt ekstremite arterio tibialis anteriorda daralma saptanmış. Medikal tedavi önerilmiş.

	Grup 1(n=35)			Grup 2 (n=24)		
Yaralanma Sayısı	1adet (20Kişi)	2 adet (12Kişi)	≥3 adet (3Kişi)	1 adet (15Kişi)	2 adet (7Kişi)	≥3 adet (2 Kişi)
Kemik Kırığı	21			0		
Nörolojik Defisit	4			2		
Kemik kırığı + Damar Yaralanması	15					

Tablo 2: Hastaların yaralanma şiddeti

Tablo 2'de hastaların yaralanma sayısı gösterilmekte olup, Grup 1'de 3 ve daha fazla yaralanması olan 2 kişide hem kemik hem damar yaralanması (%60), olup, 2 adet yaralanması olan 12 kişinin 8'inde eşlik eden kemik kırığı bulunurken 6'sında (%50) damar yaralanması tespit edildi Tek yaralanması olan 20 kişinin ise 7'sinde damar yaralanması (%35) tespit edildi. Fizik muayene ile tespit edilmeyen BT anjiografide tespit edilen damar yaralanması olan 2 hasta eşlik eden kemik kırığı olmayan tek yaralanmalı hasta iken, diğer hasta 3 adet yaralanması olan kemik kırığı olmayan hastaydı.

	Grup 1	Grup 2
Aktif Kanama	8	6
Ekstremitede soğukluk-solukluk	10	4
Motor Fonksiyonlarda azalma	3	4
Hematom	6	4
Nabız alınaması	12	6
El Doppler Muayenesi	8 hastada negatif 4 hastada bifazik	5 hastada negatif 3 hastada bifazik

Tablo 3: Hastaların Fizik Muayene Bulguları

Grup 1'de ki hastaların 12'sinde fizik muayene ile damar yaralanması bulgusu saptandı. Geri kalan 23 hastada fizik muayene ile majör arter yaralanması saptanmadı. Arter yaralanması saptanan hastaların fizik muayene bulguları Tablo 3'de gösterilmektedir.

	Grup 1	Grup 2
Ana femoral Arter	2	2
Superficial femoral arter	4	4
Derin Femoral Arter	2	2
Popliteal arter	1	0
Anterior tibial arter	1	0
Posterior tibial arter	2	0
Brakial arter	2	1
Radial arter	1	1
Toplam	15	10

Tablo 4: Yaralanan damarlar

Fizik muayene ve dopplerde bulgu saptanmayan toplam 23 hastanın yapılan BT anjiografilerinde 20 hastada majör arter yaralanması saptanmazken 3 hastada majör arter yaralanması saptandı. Bu 3 hastanın 2'sinde dizaltı major arter (Arteria Tibialis anterior, ArterioTibialis Posterior) yaralanması saptandı, aktif kanama olmaması üzerine arterio tibialis anterior yaralanması takip edildi. Arterio Tbialis posterior yaralanması olan hastada hematom olması üzerine operasyona alınıp, safen greft kondu. 1 hastada dizüstü arteriofemoralis profunda ve bu bölgede derin venlerde fistül saptandı. Hastaya anjiografik olarak girişim yapıldı. Klinik bulgusu olmayıp, BT anjio ile tespit edilen arter yaralanması %13 olarak saptandı.

Kesici delici alet yaralanması olan grupta 24 hastanın 8'inde fizik muayene ile arter yaralanması saptandı (Tablo 2). Geri kalan 16 hastada fizik muayene ile arteriyel yaralanma bulgusu saptanmayıp, yapılan bt anjiografide Superficial femoral arterde parsiyel kesi, ve derin femoral arterde tam kat kesi olmak üzere 2 hastada arter yaralanması saptandı. Hastalara cerrahi girişim uygulandı. Klinik bulgusu olarak arter yaralanması tespit edilmeyen ancak BT anjioda damar yaralanması tespit edilen hastaların oranı %12,5

olarak saptandı. Sadece ekstremite yaralanması olan ve BT anjiografi uygulanan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Tüm hastalarda acil servisde verilen sıvıya bağlı hemodilüsyon gelişmesi ve eşlik eden doku hasarı ve kemik kırıklarına bağlı hemogram düşüşü görülmekle beraber damar yaralanması olan hastalarda anlamlı düşüş saptandı.

Tartışma:

Hastaneye getirilen ateşli silah yaralanmalarının en az 10 tanesinden birinde damar tamiri gerektiren vasküler yaralanma tespit edilmektedir. Major arteryel yaralanması olan ve cerrahi girişim yapılan vakalarda hastaların mortalitesi 5 kat artış göstermekte iken komplikasyonlarda 3 kat artış göstermektedir (5). Vasküler yaralanmalarda hastanın kanamaya bağlı şok tablosuna girmesine ve tansiyon düşüklüğüne bağlı nörolojik, kardiyak ve böbrek rahatsızlıklarına yol açabilmesi açısından tüm sistemleri etkileyen hayati tehlike yaratan bir durumdur. Ayrıca kanamaya bağlı olarak hastaya transfüzyon yapılması zorunluluğuna bağlı enfeksiyon, böbrek hasarı ve akciğerlerde solunum sıkıntısına yol açabileceği bilinmektedir. Ayrıca ekstremitenin uzun süre beslenmemesine bağlı iskemi ampütasyon ve kompartman sendromu gelişebilir (6).

Ateşli silah yaralanmaları kesici delici alet yaralanmalarından farklı olarak sadece trasesi üzerinde etki yapmaz, kinetik ve ısı enerjisi ile damarda belirgin direk travma yapmadan damar hasarı oluşturabilir.Kemikte oluşacak kırıkda damarda yaralanmaya yol açabilir. Çalışmamızda kırık bulunan 21 hastanın 15'inde damar yaralanması saptandı. İntimada oluşacak hasar damarda trombus oluşumuna ve tıkanmaya, anevrizma ya da pseudoanevrizma oluşumuna yol açabilir (7). Arterler yapısında konstriksiyon veya dilatasyonu sağlayan parasempatik sinir sisteminde düzenlenen düz kas hücreleri içermektedir (8). Ateşli silah yaralanması ya da penetran yaralanmalarda bu kas hücrelerinin konstrüksüyonu ve/veya trombus oluşması ile aktif kanama geçici olarak durabilir ve kanama durabilir (1). Bizim çalışmamızda da 59 hastanın 25'inde damar yaralanması saptanırken ateşli silah yaralanmalı grupta 8 hastada, diğer gruptada 6 hastada olmak üzere toplan 14 hastada acil servise geldiğinde aktif kanama saptandı. Diğer fizik muayene bulguları olan ekstremitede soğukluk, solukluk, motor fonksiyonlarda azalma gene hastanın öncesinde periferik arter hastalığına bağlı olabileceği gözönüne alınıp, ayrıntılı öyküsü alınmalı ve periferik arter hastalığı olan hastalarda ayak iskemiye dirençli olduğundan aşırı soğukluk siyanoz bulguları saptanmayabilir (2). Bizim çalışmamızda periferik arter hastalığı olan bir hasta ve diyabeti olan 2 hasta olmakla beraber bu hastalarda mevcut damar rahatsızlığı ileri düzeyde olmadığından hastaların klinik olarak damar yaralanması olmadığı ön tanısı konulup, yapılan BT anjioda da teyit edilmiştir.

Yaralanan bölgeye ve damara bağlı olarak hastanın distal nabızları muayene açık olup, Retrograde olarak diğer damardan nabız yapabileceği, ya da arteryofemoralis profunda gibi majör arter yaralanmasında nabız muayenesinden çok hastanın kanama, hematom ve ödem açısından değerlendirilmesi uygun olur. Nitekim bizim çalışmamızda klinik olarak tespit edilmeyen bir yaralanmanın arteriofemoralis profunda yaralanmasına bağlı oluşan arteriovenöz malformasyon, bir hastada da tam kat kesi olduğu BT anjioda tespit edildi.

Sonuç:

Çalışmamızda da her iki grupta da klinik olarak arter yaralanması bulgusu olmayan hastaların bt anjiografilerinde sırası ile %13 ve %12.5 damar yaralanması tespit edildi. Her ne kadar olgu sayısı az olduğundan istatiksel olarak anlamlı denilemese de bu tür hastalarda sadece fizik muayene bulguları ile hareket etmek, olası damar yaralanmalarının atlanmasına ve kişinin morbidite ve mortalitesinin artmasına yolaçabilir.

Hastaların tomografileri çekilmediği ya da çekilemediği durumlarda klinik olarak damar yaralanması düşünmediğimiz hastaları yaralanmanın kinetik enerjisinin verdiği hasara bağlı oluşturabileceği etki, damar spazmına bağlı erken dönemde kanama saptanamayabileceği göz önünde bulundurularak hastaların vital bulguları ve ekstremite beslenmeleri yakından takip edilmelidir.

Öneri: Penetran yaralanmalarda özellikle ateşli silah yaralanmalarında trase yön değiştirip hayati tehlikeye yol açabilecek damar yaralanmasına yol açabileceğinden hastanın tanı ve takibi mortalite ve morbiditenin azaltılmasında etkili olduğundan bu konuda yapılacak çalışmalarla bu hastaların yaklaşımında ve takibinde daha efektif davranılabilir.

Kaynaklar:

1. Fallouh HB, Venugopal PS, Newton A. Occult gunshot wounds in the emergency department. www.thelancet.com Vol 373 February 21, 2009.
2. Jose Gustavo Parreira; Samir Rasslan; Edivaldo M. Utiyama Controversies in the management of asymptomatic patients sustaining penetrating thoracoabdominal wounds. CLINICS 2008;63(5):695-700
3. http://www.umut.org.tr/umut-vakfi-turkiye-silahli-siddet-haritasi-2016.
4. Jeffrey J Siracuse, Thomas W Cheng, Ali Farber, et all. Vascular repair after firearm injury is associated with increases morbidity and mortality. Clinical rsearch Study Vascular injury. Volume 69. Issue 5, P1524-1531. May. 01.2019.
5. Jeffrey J Siracuse, Thomas W Cheng, Ali Farber, et all. Vascular repair after firearm injury is associated with increases morbidity and mortality. Clinical rsearch Study Vascular injury. Volume 69. Issue 5, P1524-1531. May. 01.2019.
6. Michelle Abghari, MD, Alexa Monroy, BA, Sebastian Schubl, MD, Roy Davidovitch, MD, Kenneth Egol, MD. Outcomes following Low-Energy Civilian Gunshot Wound Trauma to the Lower Extremities. The Iowa Orthopaedic Journal. Volume 35.p65-69.
7. G.S. Mohammed,* W.R. Pillay, P. Barker and J.V. Robbs. Management of Stable Patients with Gunshot Wounds to the Neck. Eur J Vasc Endovasc Surg 28, 425–430 (2004).
8. Sjöberg RL, Wu WY, Dahlin AM, Tsavachidis S, Gliogene Group. Bondy ML, Melin B. Role of monoamine-oxidase-A-gene variation in the development of glioblastoma in males: a case control study. J. Neurooncol. 2019 Nov;145(2):287-294.

Presentation ID / Sunum No= 230

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Derin VEN Trombozu ve Pulmoner Emboli Genova Skorlaması ile Değerlendirilmesi

Dr. Atalay Karakaya
Medipol Mega Hastaneler Kompleksi Bağcılar/ İstanbul

Özet:

Giriş: Venöz tromboembolim akut MI ve inmeden sonra en sık görülen damar rahatsızlığı olup, 300 milyon nüfusa sahip 6 avrupa ülkesinde her yıl 300000 pulmoner emboli görülmektedir (1) Semptomatik pulmoner emboli hastalarının %70'inde eşlik eden derin ven trombozu olmaktadır. Semptomatik derin ven trombozu hastalarının da 1/3'ünde hafif pulmoner emboli saptanmaktadır (2,3).

Materyal Metod: Derin ven trombozu tanısı olan hastalar pulmoner emboli ön tanısı açısından Orijinal ve basitleştirilmiş Geneva Pulmoner Emboli Skalasi ile değerlendirildi. Çalışmaya Ocak 2017- Temmuz 2020 yılları arasında kliniğime başvuran derin ven trombozu olan 127 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların değerlendirilmesinde d-dimer testi eşik değeri yaşla korrele edilerek 500µg/ml üstü yüksek altı düşük riskli olarak ve orijinal genava skorlaması <10 olanlar düşük pulmoner emboli riski, > 10 olanlar pulmoner emboli riski yüksek olarak değerlendirildi. Risk değerlendirmesi hastaların Pulmoner BT anjioları ile değerlendirildi. Pulmoner BT anjio'su çekilmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tartışma: Hastaların ortalama yaşı 53.32±16.38, olarak saptandı. Hastaların %11'I operasyon sonrası immobilizasyona bağlı iken , %24 ca öyküsü, % 5 obesite, %8 uzun süreli yolculuğa bağlı hareketsizlik, %12 ailede tromboembolizm öyküsü ve %8 70 yaş üstüyken geri kalan %32'de etiyoloji saptanmadı. D-dimer testi düşük (<500) olan ve Genova testi düşük riskli olan 65 hastanın Pulmoner BT anjiosunda sadece 3 hastada (%4.6) subklinik pulmoner tromboemboli saptanırken , D Dimer testi ve Genova risk skalasında yüksek olan 62 hastanın 17'sinde (%27.41) pulmoner emboli saptanıp hastalar hospitalize edilmiştir.

Sonuç: D dimer değerleri düşük olan ve Genova risk değerlendirmesinde düşük değerlendirilen hastaların D dimer değeri ve Genova risk skoru yüksek olan hastalarla karşılaştırıldığında pulmoner emboli tanısı arasında istatiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.01$). Her iki değeri düşük olan hastalara pulmoner bt anjio çekilmeden klinik takip yapılması açısından D dimer testinin ve Genova skorlamasının yararlı olduğu ve, bu konuda yapılacak geniş çalışmalarla daha net veriler elde edilebileceği kanatindeyim.

Giriş:

Venöz tromboembolim akut MI ve inmeden sonra en sık görülen damar rahatsızlığı olup, 300 milyon nüfusa sahip 6 avrupa ülkesinde her yıl 300000 pulmoner emboli görülmektedir (1) Semptomatik pulmoner emboli hastalarının % 70'inde eşlik eden derin ven trombozu olmaktadır. Derin ven trombozu tedavi edilmezse yaklaşık %10 oranında akciğere pıhtı atmasıyla karakterize ani göğüs ağrısı, nefes darlığı gelişip hayati tehlikeye yol açabilen bir hastalıktır. Derin venöz tromboz sonrası hastalarda komplikasyon olarak sıklıkla postrtombotik sendrom gelişmektedir. Klinik olarak PTS (Post Trombotik Sendrom), kronik kalıcı ağrı, şişme, ile karakterize olup nadiren yara oluşumuna kadar gidebilmektedir. Tromboproflaksi ilaçlarının kullanımı yüksek riskli hastalarda PTS oluşumu riskini azaltmaktadır (4). Toplumda sanıldığından daha sık görülen bu hastalık hemen herkesde görülebilse de; özellikle 40 yaş üstünde daha sık oluşmaktadır. Kişilerin ailesinde ya da kendisinde damar tıkanıklığı öyküsü varsa, uzun bir yolculuk ya da büyük bir cerrahi girişim gibi bir nedenden dolayı uzun süre hareketsiz kaldıysa, damar duvarlarında düzensizliğe yol açan darlık ya da travma gibi bir öykü varsa ya da pıhtılaşmaya yol açan kan hastalığı veya kanser olup, kemoterapi, radyoterapi tedavisi görmüşse pıhtılaşmaya eğilimi artar. Gebelik de gene kanda pıhtılaşmaya ve damar tıkanıklığına yol açabilir. Aşırı kilolu olmak da bu hastalık için risk faktörüdür. Hikayesinde bu tür öyküsü varsa kişinin şikayetlerini basit bir kas ağrısı, ya da yorgunlukdan kaynaklı bir sıkıntı diye göz ardı etmesi,

hayati tehlikeye yol açabilecek komplikasyonların oluşmasına neden olabilir. Bu hastaların tanı ve tedavisinde pulmoner emboli riskine karşı değerlendirmek ve ona göre tedavinin düzenlenmesi gereklidir. Emboli riski açısından tanı kriterleri Genova risk skalası gibi değişik değerlendirme testleri ile categorize edilebilir. Bizde Çalışmamızda kliniğe başvuran hastaların Genova risk skalası ile pulmoner emboli açısından dğerlendirilmesini araştırdık.

Materyal ve Metod:

Derin ven trombozu tanısı olan hastalar pulmoner emboli ön tanısı açısından Orijinal ve basitleştirilmiş Geneva Pulmoner Emboli Skalasi ile değerlendirildi. Çalışmaya Ocak 2017- Temmuz 2020 yılları arasında kliniğimize başvuran derin ven trombozu olan 127 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların değerlendirilmesinde d-dimer testi eşik değeri yaşla korrele edilerek 500µg/ml üstü yüksek, altı düşük riskli olarak ve orijinal genava skorlaması <10 olanlar düşük pulmoner emboli riski, > 10 olanlar pulmoner emboli riski yüksek olarak değerlendirildi (Tablo 1). Risk değerlendirmesi yapılan hastaların Pulmoner BT anjioları ile karşılaştırıldı. Pulmoner BT anjio'su çekilmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bulgu	Puan
> 65 yaş	1
Daha önce DVT veya pulmoner tromboemboli öyküsü	3
Bir hafta içinde cerrahi veya ekstremite fraktürü öyküsü	2
Aktif kanser varlığı	2
Tek taraflı alt ekstremitede ağrı	3
Hemoptizi	2
Kalp hızı: 75-94/dakika	3
Kalp hızı >95/dakika	5
Bacağın palpasyonu ile ağrı	4

Tablo 1. Genova Risk Skorlaması

Bulgular:

Çalışmaya dahil edilen 127 hastanın 91'i kadın (%28.3), 36'sı erkek (%71.6) olarak belirlendi. Ortalama yaş 53.32±16.38 olarak saptandı. Acil servise ve polikliniğimize başvuran hastaların nefes darlığı, çarpıntı, halsizlik, ayakta ağrı ve şişlik şikayetleri bulunmaktaydı. 14 hastada (%11) son 1 hafta önce geçirilmiş operasyon öyküsü bulunmaktayken, 30 hasta da (% 24) ca öyküsü, 6 hasta da (% 5) obesite, 15 kişinin (% 12) ailede tromboembolizm öyküsü, 10 hasta da (% 8) uzun süreli yolculuğa bağlı hareketsizlik öyküsü olup, 10 hasta (% 8) 65 yaş üstü olup, geri kalan 56 hastada (%32) belirgin bir etiyoloji bulunamadı. Hastalar Tablo 1'de gösterilen Genova risk skorlaması kriterlerine göre değerlendirildi. Tüm hastaların D-dimer değerleri yaşa göre korrele edilerek 500µg/ml üstü yüksek altı düşük riskli olarak pozitif veya negatif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik verileri Tablo 2'de gösterilmiştir.

	Grup 1 (Yüksek Riskli) (n= 62)	Grup 2 (n=67)	
		Grup 2 a(Düşük Riskli) (n=36)	Grup 2b (Orta Riskli (n=29)
Yaş	52.98±14.41	56.94±14.42	49.16±14.26
Cinsiyet	14E/48K (%22/%78)	11E/25K (%30/%70)	9E/20K (%31/%69)
1 hafta önce geçirilmiş operasyon	7 (%11)	3 (%8)	4 (%13)
Kanser Öyküsü	15 (%24)	5 (%13)	10 (%
Uzun Süren Yolculuk	6 (%10)	2 (%6)	2 (%7)
Ailede Tromboemboli	8 (%13)	3 (%8)	4 (%13)

Tablo 2. Hastaların Gruplara göre demografik yapısı ve özgeçmişleri

Genova risk değerlendirilmesinde >10 olan hastalar yüksek riskli olarak değerlendirilirken, <10 olan hastalar kendi içinde orta riskli ve düşük rikli olarak ikiye ayrılır. 0-3 arası düşük riskli iken 3-10 arası değerde olan hastalar düşük rikli olarak tanımlandı. Yüksek riskli hastaların toplamı, 62 olarak bulunurken bu hastalar kendi içinde D Dimer değerinin pozitifliğine göre değerlendirildiğinde toplam 38 hastanın (% 61) pozitif, 24 hastanın (% 39) negatif olduğu saptandı. Yüksek riskli, D dimer pozitif hastalardan 15 hastanın BT anjiografisinde pulmoner emboli (% 39) saptandı. Yüksek riskli D Dimer negatif hastalardan sadece 2'sinde (% 8) anjiografik olarak pulmoner emboli saptandı. Orta riskli hastalar değerlendirildiğinde 29 hastanın bu gruba dahil olduğu ve bunların 24'ünde D Dimer değeri pozitif olup, bu hastalarında anjiografik olarak 8'inde (% 33) pulmoner emboli saptandı. D Dimer değeri negatif saptanan 5 hastanın ise sadece 1'inde (% 20) BT anjiografide pulmoner emboli saptandı. Düşük riskli (0-3 puan) olan 36 hastanın 30'unda D Dimer değeri negatif olarak saptanıp, bunların 2'sinde (% 6) BT anjio ile pulmoner emboli saptandı. D Dimer değeri pozitif olan 6 hastanın 1'inde (% 16) pulmoner emboli saptandı. Tablo 3.

	Grup 1 (Yüksek Riskli) (n= 62)		Grup 2 (n=67)			
			Grup 2 a(Düşük Riskli) (n=36)		Grup 2b (Orta Riskli (n=29)	
D Dimer	Pozitif (n=38)	Negatif (n=24)	Pozitif (n=6)	Negatif (n=30)	Pozitif (n=24)	Negatif (n=5)
BT Anjio Pozitif	15	2	1	2	8	1
BT anjio Negatif	23	22	5	28	16	4

Tablo 3. Hastaların Genova risk skalası ve D Dimer değerine göre Dağılımı

Hastaların % 48'i yüksek riskli grupda iken %22.8'I orta riskli grupta, %28.34'ü düşük rikli grupta yer aldı. Pulmoner embolide tanı kriterlerinden olan D Dimer değeri yüksek riskli grupta %61.29 iken, düşük riskli grıpta %16 ($p<0.01$) seviyesinde pozitif olarak anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Hastaları D Dimer değerleri değerlendirildiğinde 68 hastada (%53.54) pozitif olarak saptanmış olup, gruplara göre dağıldığında 38 hastada (%61.29) grup 1'de, 6 hastada ((%16) grup 2a, 24 hastada (%82) grup 2b'de pozitif olarak saptanmıştır. D- dimer testi negative olan Genova testi düşük riskli olan 65 hastanın Pulmoner BT anjiosunda sadece 3 hastada (%4.6) subklinik pulmoner tromboemboli saptanırken , D Dimer testi ve Genova risk skalasında yüksek olan 62 hastanın 17'sinde (%27.41) pulmoner emboli saptanıp hastalar

hospitalize edilmiştir. D Dimer testi pozitif hastaların pulmoner emboli pozitifliği açısından değerlendirildiğinde grup 1'de %39.47, Grup 2a'de %16.66, grup 2b'de %33 olarak saptandı. Genova risk skalası yüksek olan olan hastalarda D Dimer değerinin pulmoner emboli hastalarında pozitif çıkması ile pulmoner emboli tanısı konulma oranı artmaktadır. Grup 2b'deki hastaların skalası negative gibi değerlendirilse de ortalama 6.4±4.06 olarak saptandı.

Tartışma:

Venöz tromboembolim akut MI ve inmeden sonra en sık görülen damar rahatsızlığı olup, ciddi solunum yetersizliği ve ani ölümlere yol açabilmektedir. Hastaların solunum sıkıntısı ile başvurduğu durumlarda akılda tutulması ve hastaların pulmoner emboli açısından değerlendirilmesi önemlidir. Pulmoner embolinin değerlendirilmesinde biçok risk skalası geliştirilip, adım adım tanının saptanması ve atlanmaması için yöntemlerle beraber laboratuar ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır (5). Massive pulmoner embolide klinik agresive olduğundan tanı ve tedavi daha hızlı olup, subklinik hastalara yaklaşımda değişik tanı kriterlerinin klavuz şeklinde uygulanması tanıyı koymada yardımcıdır (6). Pulmoner emboli tansında altın standart pulmoner BT anjiografidir ancak pulmoner emboli riski olan hastalar ileri yaşta, kronik rahatsızlıkları olan ve buna bağlı böbrek fonksiyonları da kısmen etkilenmiş olan hastalardır. Yapılacaqk olan anjiografik tetkikde kullanılan kontrast maddeler nefrotoksik olduklarından bu hastalarda kullanımı dikkatli olmalı ve gerekmedikçe kullanımından kaçınılması gerekmektedir. Bu amaçla pulmoner tromboemboli ön tanısında kullanılan Genova risk skalası ile hastaların yapılmış olan Bt anjiografilerindeki tanının karşılaştırılmasını içeren çalışmamızda düşük riskli olan grup 2a'daki 36hastanın sadece 3 tanesinde (%8) oranında pulmoner emboli saptanmış olup, orta riskli grupda bu oran %31, yüksek riskli grupta %27 oranında pulmoner emboli saptanmıştır. Orta risk ve yüksek risk arasında anlamlı bir fark bulunamamış olup, düşük risk olan grupla karşılaştırıldığında her iki grup düşük riskli gruba göre anlamlı olarak pulmoner emboli tanısı konulmasında klinisyene yardımcı olmaktadır.

D Dimer testi yüksek sensitiviteye sahip bir test olmakla beraber düşük spesifikliğe sahiptir. Hastalarda yanlış negatiflik oranı kısmen daha az görülmektedir (7). Perrier ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada d dimerin 500^ün altında olduğu hastalarda yaklaşık %30 oranında pulmoner emboli tanısı dışlanmaktadır. Bİzim çalışmamızda da toplam D dimer sayısı negatif kabul edilen 59 hastanın 5 inde pulmoner emboli saptanmıştır (8).

Sonuç: Sadece D Dimer ve laboratuar sonuçları ile değilde genova risk skalası ile birlikte değerlendirildiğinde hastalarda pulmoner emboli tanısı konulma yüzdesi artmaktadır.

Öneri: Hastaların kliniği ile beraber risk skalası ile değerlendirilmesi şüpheli vakaların tanısını istenecek testlerin belirlenmesinde önemli olup, risk faktörlerinin net olarak belirlenip tanı yüzdesinin arttırılması komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir.

Kaynaklar:

1. Cohen AT, Agnelli G , Anderson FA,et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality.Thromb Haemost. 2007; 98: 756-764
2. .Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. Nat Rev Cardiol. 2015; 12: 464-474.
3. Marcello Di Nisio*, Nick van Es*, Harry R Büller Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Lancet 2016; 388: 3060–73.
4. Michael S. Conte MD,Frank B. Pomposelli MD, Daniel G. Clair MD, Patrick J. Geraghty MD, James F. McKinsey MD, Joseph L. Mills MD, Gregory L. Moneta MD, M. Hassan Murad MD, Richard J. Powell MD, Amy B. Reed MD, Andres Schanzer MD, Anton N. Sidawy MD, MPH. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: Management of asymptomatic disease and claudication. Journal of Vascular Surgery, 2015-03-01, Volume 61, Issue 3, Pages 2S-41.)
5. . Akut Pulmoner Embolide Tan› ve Tedavi K›lavuzu. European Heart Journal (2008) 29, 2276-2315 doi:10.1093/eurheartj/ehn310. Soner Özcan1, Elcil Kaya Biçer2, Emin Taşkıran2Derin ven trombozu ve pulmoner emboli Deep venous thrombosis and pulmonary embolus . TOTBİD Dergisi 2019; 18:114–127.
6. Parth M. Rali* and Gerard J. Criner .Submassive Pulmonary Embolism. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Volume 198 Number 5 | September 1 2018.

7. Babak Tamizifar, Farid Fereyduni, Morteza Abdar Esfahani, and Saeed Kheyri. Comparing three clinical prediction rules for primarily predicting the 30-day mortality of patients with pulmonary embolism: The “Simplified Revised Geneva Score,” the “Original PESI,” and the “Simplified PESI”. Adv Biomed Res. 2016; 5: 137.
8. A Perrier[1], S Desmarais, C Goehring, P de Moerloose, A Morabia, P F Unger, D Slosman, A Junod, H BounameauxD-dimer testing for suspected pulmonary embolism in outpatients. Am J Respir Crit Care Med.1997 Aug;156(2 Pt 1):492-6.

Presentation ID / Sunum No= 232

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Laparaskopik Abdominal Cerrahi Geçirecek Hastaların BIS Monitörizasyonu ile Optimal İsofluran/Sevofluran/Desfluran Anestezisi Sonrası Derlenme ve Yanetkilerin Karşılaştırılması

Nilgün ŞAHİN
Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk sağlığı ve Hastalıkları EAH. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ünitesi

Özet:

Giriş: Cerrahi girişimler sonrası hastanın hızlı derlenmesi bilincin çabuk kazanılması ve tam uyanıklık hasta açısından önemli olduğu kadar anestezist açısından da çok önemlidir. Özellikle laparaskopik cerrahi girişimler gibi günübirlik cerrahilerde bu daha da önem kazanmaktadır. Ekstubasyon sonrası bilincin çabuk kazanılması, spontan solunum yeterliliği, koruyucu havayolu reflekslerinin yeterliliği derlenme döneminde solunumsal yan etkileri en aza indirmektedir. Genel anestezi altındaki hastalarda EEG aktivitesi düşük voltajlı hızlı dalga biçiminden yüksek voltajlı yavaş dalga formuna döner. Bir EEG varyantı olan BIS anestezi derinliğini ölçmeye yarayan basit ve kullanımı kolay bir monitördür. Bu monitör sayesinde anestezi derinliği ölçülerek derlenmenin değerlendirilmeside daha kolay olmaktadır. Postoperatif bulantı-kusma gibi komplikasyonlar genel anesteziden sonra sık gözlemlenmektedir. Özellikle laparaskopik cerrahi, opioid bazlı anestezi, şaşılık cerrahisi sonrası bu sıklık artmaktadır. Postoperatif bulantı-kusma yoğunbakımda kalışı uzatır ve hasta memnuniyetini azaltır.

Biz çalışmamızda isofluran/sevofluran/desfluran anestezilerinin sonrası derlenme süreleri, yan etki oranları arasındaki farkı değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmamıza hastanemizde elektif laparaskopik kolesistektomi operasyonu planlanan 18-60 yaş arası ASA I-II risk grubundaki 50 hasta dahil edildi. Tüm hastalara 2 µg/kg fentanil, 2,5 mg/kg propofol, 0,6 mg/kg roküronyum ile genel anestezi indüksiyonu yapıldı. Entubasyondan sonra Grup I'e %0,5-1,5 isofluran, Grup II'ye %1-4 sevofluran, Grup III'deki hastalara %2-6 desfluran inhaler ajan olarak verildi.intraoperatif BIS skoru 40 civarında tutuldu. Postoperatif derlenme bulguları (spontan solunum, göz açma),bulantı-kusma zamanları kayıt edildi.

Bulgular: Demografik verilerin istatistiksel olarak anlamlı fark taşımadığı hasta gruplarımızda; BIS ile monitorizasyon uygulaması üç grupta kullanılan anestezik miktarında azaltmakta, intraoperatif farkında olmanın önüne geçilmektedir. Postoperatif BIS değerleri ile derlenme skorları koreleydi. Gruplar arası karşılaştırıldığında en hızlı derlenen ve BIS skoru en çabuk yükselenen düşük kan/gaz partisisyon kat sayısı nedeniyle desfluran uygulanan gruptu. Ancak beklentimizin aksine sevofluran uygulanan hastalarda isofluran uygulananlardan çok farklı değildi. Bunun yanısıra beklenenin aksine bu grupta ekstubasyon sonrası bulantı görülme insidansı daha yüksekti. Ancak 1.saatin sonunda sevofluran grubunda emetik semptomlar anlamlı derecede yüksekti. Diğer yan etkilerin ortaya çıkma insidanslarıda bu insidans ile orantılıydı. Periferik kan oksijen saturasyon değerlendirmesinde desfluran grubunda en yüksekken isofluran grubunda en düşüktü.

Sonuç: Anestezi derinliği ölçümünde BIS kullanımı inhaler ajan kullanım miktarını azaltır. Optimal anestezi derinliği sağlanan hastalarda postoperatif derlenme hızlı olmakta ve bulantı-kusma gibi yan etkilerde azalmaktadır.biz çalışmamızda kan/gaz partisisyon katsayısı düşük bir ajan olan desfluranı; diğer gruplara göre derlenmesi en hızlı ajan olarak tespit ettik

Anahtar Kelimeler: genel anestezi, BIS monitorizasyonu, derlenme

Comparison of Recovery and Side Effects After Optimal Isoflurane/Sevoflurane/Desflurane Anesthesia with BIS Monitoring of Patients Undergoing Laparascopic Abdominal Surgery

Abstract:

Objectives: Rapid recovery of the patient after the surgery is important for the patient to gain consciousness quickly and full wakefulness is important for both anesthesiologist and for the patient. This becomes more important especially in daily surgeries such as laparoscopic surgery procedures. Rapid recovery of consciousness after extubating, spontaneous respiratory sufficiency, adequacy of protective airway reflexes minimizes respiratory side effects during recovery period. In patients under general anesthesia, EEG activity reverts from low-voltage fast waveform to high-voltage slow waveform. BIS anesthesia, as an EEG variant, is a simple and easy-to-use Monitor that measures the depth of anesthesia. With this monitor, it is easier to measure the depth of anesthesia and evaluate the recovery. Complications such as postoperative nausea and vomiting are frequently observed after general anesthesia. Especially after laparoscopic surgery, opioid-based anesthesia, strabismus surgery, this frequency increases. Postoperative nausea and vomiting lengthens the stay in emergency care and reduces patient satisfaction. In our study, we aimed to evaluate the difference between recovery times and side effect rates after Isoflurane/sevoflurane/Desflurane anesthesia.

Method: 50 patients in ASA I-II risk group between 18-60 years of age whose elective laparoscopic cholecystectomy was planned in our hospital were included in our research. All patients were induced with 2 µg/kg of fentanyl, 2.5 mg/kg of propofol, 0.6 mg/kg of rocuronium for general anesthesia. After intubation, 0.5-1.5% Isoflurane was given to group I, 1-4% sevoflurane to Group II, and 2-6% Desflurane to Group III patients as inhaler agents. The intraoperative BIS score was kept around 40. Postoperative recovery findings (spontaneous respiration, eye opening), nausea and vomiting were recorded.

Findings: In patient groups for which demographic data do not have any statistically significant difference, monitoring with BIS reduces the amount of anesthetic used in three groups and prevents intraoperative awareness. Postoperative BIS values and recovery scores were correlated. When compared between groups Desflurane was the fastest recovered group with fastest rising BIS score due to the low blood/gas partition levels. However, contrary to our expectations, sevoflurane was not very different from Isoflurane. In addition, contrary to expected, the incidence of nausea after extubating was higher in this group. But at the end of the 1st hour, emetic symptoms were significantly higher in the sevoflurane group. The incidence of other side effects was proportional to this incidence. Peripheral blood oxygen saturation assessment was highest in the Desflurane group and lowest in the Isoflurane group.

Conclusion: BIS use reduces the amount of inhaler agent use in anesthesia depth measurement. In patients with optimal anesthesia depth, postoperative recovery is fast and side effects such as nausea and vomiting reduce. In our study, we determined that Desflurane, which is an agent with low blood/gas partition coefficient, was the fastest to be recovered compared to other groups.

Key words: General Anesthesia, BIS monitoring, recovery

Giriş:

Laparaskopik cerrahi ilk kez 1988 yılında Philipe Mouret Farnat tarafından uygulanmıştır. . Ameliyat sırasında ve sonrasında komplikasyon oranı açık cerrahiye göre daha azdır. Hastahanede kalış süresini ve maliyetide düşürmektedir. Sağladığı yararlar nedeniyle de yaklaşık olarak onbeş yılda dünyada giderek yaygınlaşan oranlarda kullanıma girmiştir. Laparaskopik cerrahi işlemlerde seçilecek anestezi yönteminin optimal derinliği sağlaması, postoperatif yanetkilerin az olması, maliyetin düşük olması beklenen kriterlerdir. Hızlı etkisi başlayan, hızlı derlenme sağlayan, kısa etki süreli anestezik ajanlar anestezistler tarafından bu tip ameliyatlarda tercih edilmektedir.

Gelişen teknolojiler sonucunda EEG dalgaları ile anestezi derinliğinin ölçülebildiği bilinmektedir (1,2,3). Son yıllarda yapılan yayınlarda anestezi derinliğinin Bispektral indeks (BIS) ile ölçülerek anestezik ajanların titre edilebileceği kullanılan ilaç miktarının azaltılabileceği gösterilebilmektedir. Kullanılan ilaç miktarının azaltılması ile hastaların daha hızlı uyanmakta, postoperatif hastahanede kalış süresinin kısalmaktadır. Gereğinden yüksek doz anestezik ajan kullanımı olmayacağı için anestezik ilaçların neden olabileceği yan etkiler daha az gözlenebilmektedir. BIS kullanımı ile ayrıca günümüzde hastaların ameliyat öncesi en önemli

anksiyete kaynaklarından biri olan intraoperatif uyanıklığın önüne geçilebilmektedir. Bu nedenle BIS kullanımı kolay, numerik olarak değerlendirme sunan bir monitör olması nedeniyle tercih edilebilirliğini arttırmaktadır.

Bizim bu çalışmayı planlamaktaki amacımız; laparaskopik kolesistektomi geçirecek hastaların ameliyatta BIS ile monitörize edilerek orta etkili inhalasyon ajanı olan izofluran ile kısa etki süreli olarak bilinen sevofluran ve desfluranın peroperatif dönemde hemodinamik verileri, ekstubasyon, derlenme, bulantı-kusma ve yan etkiler açısından karşılaştırmak ve hangi inhalasyon ajanı veya ajanlarının hastalarda daha konforlu anestezi uygulamasını sağladığı ve anestezik maliyetleri karşılaştırmaktır.

Genel Bilgiler:

Anestezi derinliği ölçümünde yakın zamana kadar genellikle; end-tidal gaz konsantrasyonu, minimum alveolar gaz konsantrasyonu, anestezik efektif doz ölçümü(AD95) kullanılmaktaydı (4). Bunu yanı sıra anestezistin gözlemleri, cerrahi uyarılara verilen sempatik yanıt (kan basıncı, kalp hızı değişiklikleri, sekresyon artışı, terleme, yutkunma refleksinin aktif olması) değerlendirme için kullanılmaktadır. Ancak bu yöntem ve monitörizasyonun kullanımı hiçbir zaman ideal bir derinlik ölçüm yöntemi olmamıştır. Sempatik yanıt gözlemleyen anestezi uzmanı anestezik gaz konsantrasyonlarını arttırarak uyanıklığın önüne geçmeye çalışmaktadır. Arttırılan anestezik konsantrasyona rağmen ortalama hastaların %50'sinde cilt insizyonuna hemodinamik yanıt engellenememektedir (5). Kullanılan yüksek miktardaki anestezik ajan konsantrasyonları derlenmeyi geciktirebilmekte, postoperatif bulantı-kusmayı arttırabilmekte, hastanın derlenmesinin ve yan etkilerin artışı hastahanede kalış süresinde uzamaya neden olabilmektedir (5). Bu durum özellikle out-patient denilen kısa hastahanede kalış süreli cerrahi girişimlerde önem kazanmaktadır.

Anestezi esnasında uyanıklık ise yetersiz dozda anestezik ajan kullanımı nedeniyle olmaktadır ve yayınlarda farklılık göstermekle birlikte elektif cerrahi operasyonlarda ortalama %0,4-2 oranında görülürken acil cerrahilerde bu oran %11'e kadar çıkmaktadır (6,7). Bu hasta açısından çok kötü bir deneyim olmakla birlikte sayı epeyce yüksek olarak görülmektedir.

Anestezi Derinliği: Anestezi derinliği ilk olarak 1847'de Plomley tarafından tanımlanmış bir kavramdır (8).Plomley'e göre genel anestezi 3 aşamadan oluşmaktadır: I. evre intoksikasyon, II. evre uyarılma, III. evrede derin seviyeli narkoz olarak sınıflandırılmıştır (8).

1937' de Guedel anestezinin evrelerini eter anestezisindeki somatik kas tonusu, solunum parametreleri, göz bulguları gibi fiziksel parametreleri kullanarak 4'e ayırmıştır. Buna göre genel anestezide I. evre analjezi, II. evre deliryum, III. evre cerrahi anestezi, IV. evrede ise solunum arresti meydana gelmektedir (9). Ayrıca pupil refleksini de anestezi derinliğini ölçmek için kullanmıştır (9). Guedel'e göre eter anestezisinin II. evresinde cerrahi strese bağlı pupil dilatasyonu olurken, III: evrede edinger westball çekirdeğinde inhibitör etkiyle (kortikal inhibisyon) pupilde konstruksyon gelişmektedir. III. evrenin dahada derinleşmesi ile progresif olarak pupilokonstruktor fibril paralizisine bağlı olarak pupil dilatasyonu gelişmektedir (9).

Kissin 1983'de anestezi tanımını genişletmiş; tanımlamasında genel anesteziyi oluşturan parametreler tek bir anestezik etkinin parçaları değil,genel anestezide kullanılan ajanların farklı farmakolojik etkilerinin birleşiminden oluşmaktadır (10). Bu nedenlede anestezik etkilerin tek bir yöntem ile ölçülemeyeceğini öne sürmüştür.

Tanı ve tedavi yöntemlerindeki modern teknikler nedeniyle hem elektif hemde acil cerrahi girişimler gittikçe artmaktadır.anestezik ve cerrahi tekniklerin gelişmesi ile de hem genel durum itibafriyle daha sıkıntılı hastaların opere edilmesini, acil koşullarda yeterince hazırlık yapılamayan hastaların da ameliyat edilmesini arttırmıştır. Modern anestezide kullanılan güçlü opioidler ve kas gevşeticiler nedeniyle anestezi ve anestezistin çalışma konforu artmış olmakla beraber anestezi derinliğinin yetersizliği gibi bir durumla karşılaşmayı da beraberinde getirmiştir. Opioidler güçlü analjezik etkileri olmakla birlikte amnezik etkisi hiç yoktur. Kasgevşetici ajanlar nedeniyle de hastanın uyanıklığının değerlendirilmesi daha zor hale gelmiştir. Genel anestezi altında farkındalık/uyanıklık bir çok farklı parametreye bağlıdır. Jones'un tanımlamasına göre 4 farklı şekilde olabilmektedir (11):

I. açık hafıza ile şuurlu algılama; bu düzeydeki hastalar yetersiz anestezi derinliğinde opere olan gruptur. Bu hastalar ameliyat sırasında yaşadıklarını daha sonra hatırlayabilmektedir. Hatırlamasalar bile ameliyattan sonraki dönemde bir çok psikolojik sorunla (ajitasyon, uyku bozukluğu, huzursuzluk gibi) başetmek zorunda kalırlar. Bu durumdaki hastalarda opioid kullanımı nedeniyle hemen hemen hiç ağrı algılanmaz.

II. örtülü hafıza ile bilinçli algılama; anestezi derinliği arttıkça hastanın açık olan hafızasını kullanması imkansız hale gelmektedir. Ama ameliyat sırasında bilinçli algılama devam edebilir. Bu hasta grubunda sempatik yanıt gözlemlenmemiştir. Postoperatif cerrahi işlem ile ilgili amnezinin sağlanmış olması genel anestezi altında bilinçsizlik ile eş anlamlı değildir.

III. örtülü hafıza ile şuur altı algılama; açıklaması zor ve kendi içinde tartışılabilen bir algılama biçimidir. Artan dozdaki anestezik ajan bilinç ve hafızada baskılanmaya neden olurken örtülü hafızanın fonksiyonlat-rı baskılanmamış olabilir. Bunun belirlenmesi için indirek hafıza testleri kullanılabilir. Genel anestezi altında bu algılama ameliyat sonrası istenmeyen etkilerin gözlenmesinin azaltılması için kullanılabilir. Sigara içen hastalarda bu yöntem ile sigarayı bırakabildiği bildirilmiştir (12).

IV. algılama ve hafızaya depolamanın olmaması; bu istenen anestezi derinliğinin olduğunu algılamanın olmadığı durumdur.

Anestezik etkinin belirlenmesi, anestezi derinliğinin hasta başında ortaya konabilmesi ile; hastanın yetersiz anesteziye bağlı komplikasyonlardan ve yeterli derinliğin sağlanması için arttırılmış ilaç uygulamalarına bağlı oluşan yanetki ve uzamış hastahane kalış sürelerinden kurtarabilecektir. Bu nedenle anestezi derinliğinin hasta başında belirlenebilmesi için bir çok yöntem ve cihaz kullanılmıştır:

I. Klinik bulgular ve klinik deneyim; anestezi derinliğinin ölçülmesinde en sık kullanılan yöntemdir. Ekstra bir cihaz gerektirmemesi nedeniyle maliyet yönünden de en avantajlı görünen yöntemdir. Ancak genel anestezi için kullanılan ajanların farklı etkileri nedeniyle değerlendirilmesinde anestezistler arasında bile farklılıklar olabilmektedir.

Deneyimli bir anestezistin kullanmış olduğu ajanlar hakkındaki farmakodinamik/farmakokinetik bilgisi ve bunu hastada doğru kullanımı uygulanan anestezinin derinliği açısından önemlidir. Bu amaçla tanımlanmış olan minimum alveolar konsantrasyon (MAC) kavramından faydalanılmaktadır. MAC; hastaların %50'sinde ağrılı uyarana istemli yanıtı ortadan kaldıracak inhalasyon anesteziğinin minimum konsantrasyonudur. Bu tanımlama genişleterek MAC uyanıklık/entubasyon durumlarını içine alacak şekle getirilmiştir.

Premedikasyon, genel anestezide kullanılan opioidler otonom, endokrin, sempatik yanıtı baskılayabilmektedir. Bu ilaçların kullanımı intraoperatif uyanıklığın tespitini azaltabilmektedirler. Opioid kullanımı inhaler genel anesteziğin MAC değerini azaltabilir ancak bu hastalarda cerrahi uyarana karşı oluşan kalp hızı ve kan basıncı değişikliklerini tam karşılayamayabilir (13). Bu da otonom fonksiyonlar ve anestezi derinliği arasındaki ilşki beklenenden daha az olduğunu göstermektedir. Russel ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada önkoldan kan basıncı ve kalp hızı bakmışlar ve uyanıklık değerlendirmesinde bunların zayıf ilişkiye sahip olduğunu gözlemlemişlerdir (13). Genel anestezide kullsanılan opioidlerin plazma konsantrasyonlarının ölçümü doz ayarlamada kullanılabilir. Bu amaçla Ausems ve ark. Bir çalışma yapmışlar ve opioid plazma konsantrasyonunun klinik anestezi yeterliliğini araştırmışlardır. Bu amaçla hastalara cerrahi stimulus sonrası sempatik yanıt düzeyine göre alfentanil bolus doz uygulamışlar ve hastalarda fazla derinleşen anestezi düzeyleri ile karşılaşmışlardır (14).

II. Alt özefagus kontraktilitesi; özefagus genel anestezi altında değil ise otonom sinir sistemi kontrolünde spontan kontraksiyonlar oluşturmaktadır. Bu kontraksiyonlar özefagus balonu yardımı ile ölçülebilmektedir. Proksimal özefagusa yerleştirilmiş olan bir balon ile de spontan kontraksiyon oluşturulabilmektedir. Genel anestezi altında derinlik artışı ile bu kontraksiyonların frekans ve amplütüdü azalmaktadır. Daha önce Sessler ve ark. Yapmış oldukları bir çalışmada halotan kullanılan hastalarda cerrahi stimulasyon ve özefagus kontraksiyonları arasında bir bağlantı olduğunu bulmuşlardır(12). Otonom sinir sistemini etkileyen hastalıklar ve ilaçların kullanımı durumunda ise ölçümler başarısız olmaktadır. Kontraksiyonların ajanlara özgü olmaması, hastalar arasında farklılıklar göstermesi ölçüm güvenilirliğini etkilemektedir (15).

III. Respiratuar sinüs aritmisi; vagal tonus değişikliğinde kalp hızı/solunum değişimi olmaktadır. Bu beyin sapının bir fonksiyonudur. Anestezik ajanların serebral korteks üzerine olan etkilerini yansıtmadığı için uyanıklığın değerlendirilmesindeki etkisi tartışmalıdır.

IV. Frontal elektromyogram; Frontal kas facial sinirin visseral efferentleri ile uyarıldığı için diğer kaslarla karşılaştırıldığında kasgevşeticilerden daha az etkilenmektedir. Genel anestezi derinliği arttıkça bu kasın aktivitesi de azalmaktadır. Kas aktivitesi değerleri ve hastalar arası varyasyonlar nedeniyle kullanımı tartışmalıdır.

V. Elektroensefalografi (EEG); 1. standart EEG; korteks nöronlarınnın apikal dendritlerindeki ritmik, senkronize potansiyellerdir. Normal EEG 5 ayrı frekanstan oluşmaktadır. Anestezi derinliği, beyin kan

akımı, beyin metabolizması EEG ile doğrudan ilişkilidir. Genel anestezi altında EEG'de hızlı aktivitede azalma, yüksek amplütüd, düşük frekansta artma olmaktadır. Bazı genel anestezik ajanlar burst supresyonu yapabilmektedir. Anestezik ajanların etkisi benzer görünsede EEG de farklı sonuçlara neden olabilmektedirler. Örneğin tiopental ve fantanilin EEg traselerine baktığımızda; düşük doz tiopental EEG aktivasyonunda artışa neden oluken doz artışı ile birlikte aktivitede azalma hatta izoelektrik hatta yakınlaşma izlenirken fentanilde aktivite yavaşlaması gözlenmez. İlaçlar arası farklılıklar nedeniyle anestezi derinliğinin ölçümünde yererince güvenilir bir yöntem olarak kabul edilemez (16). Bu nedenle EEG varyantları araştırılırken power spectrum analizi(PSA) geliştirilmiştir. PSA herhangi bir zaman aralığındaki amplütüdün karesinin frekansa bölümü olarak tanımlanır(17) .bu yöntem ile mediyan ve spektral edge frekansler elde edilir. PSA'nın geliştirilmesi ile BIS ortaya çıkmıştır.

2. duyusal uyarılmış yanıtlar; duyusal bir uyarıya karşın EEG'de oluşan değişikliklerdir. Nöral sistemin bütünlüğünün ortaya konması ve nörofizyolojik değişimlerin oluşturduğu farklılıkların belirlenmesinde kullanılmaktadır. Transient ve durağan olmak üzere 2 farklı şekli vardır. Değişimler anestezik ajanlardan etkilenebilmektedir. Opioidler değişimi baskılamaz, inhalasyon ajanların dozlarından da etkilenmezler ve ajan spesifik değillerdir. Ölçüm teknik olarak çok zordur.

3. BIS; bir EEG varyantıdır, kullanımı basit ve kolaydır, anestezik ajan titrasyonunun sağlanmasında ve dengeli anestezi sağlamada kolaylık sağlamaktadır (şekil 1).

Şekil 1. Dengeli anestezinin komponentleri

BIS farklı hastalardan toplanmış olan klinik parametreleri ve hastaların EEG verilerini çok varyantlı istatistiksel analiz yöntemi ile karşılaştırarak elde edilen bir numerik değerdir (Tablo 1). Bir çok araştırma BIS düzeyi ile anestezik ajanların plazma kondantrasyonları arasında doğrusal ilişki olduğunu göstermiştir (18,19). Anestezik ajanın spesifik olarak hipnotik komponentini ve daha az spesifik olarak analjezik komponentini ölçmektedir. Yapılan çalışmalara göre anestezik kombinasyon değişsede BIS değerinin doğru anestezik değeri gösterdiği tespit edilmiştir (18). BIS değerinin 40-60 arasında olması dengeli genel anestezi anlamına gelmektedir.

Tablo 1: BIS skorları ve değerlendirilmesi

BIS değeri	100	Uyanıklık
		Yüzeyel sedasyon
	70	Derin sedasyon
	60	Genel anestezi
	40	Derin koma
	0	Düz EEG (beyin ölümü)

BIS standart EEG'den farklı olarak dış uyaranlardan etkilenmemektedir. Genel anestezi altındaki hastalarda anestezik ajan titrasyonu yapmaya olanak sağladığı için uyanıklığın önüne geçerken, gereksiz fazla ajan kullanımınında önüne geçmiş olur. Dengeli anesteziyi kolaylaştırdığı için hızlı derlenme ve ekstubasyona da olanak sağlar (19). Daha önce Gan ve ark yaptığı çalışmada BIS kullanılan hastalarda geleneksel yöntemlere göre daha hızlı derlendiği, postoperatif derlenme ünitesinden daha çabuk taburcu olabildiğini tespit etmişlerdir (20).

Laparaskopik Cerrahi ve Anestezi Seçimi: Kolesistektomi; kronik kolesistit veya semptomatik kolelitiyaziste yapılan cerrahi operasyondur. Bu amaçla açık, laparaskopik kolesistektomi yapılabildiği gibi bilier litotripside uygulanabilir. Bu yöntemler arasından laparaskopik kolesitektomi uygulama kolaylığı, postoperatif derlenmenin daha tahat olması nedeniyle eğer hastada bir kontrendikasyon yoksa cerrahlar tarafından çoğunlukla tercih edilmektedir. Laparaskopik kolesistektomi ile cerrahi sonrası pulmoner komplikasyonlar azalmakta, mobbilizasyon süresi kısalmakta, hastanın taburculuğu daha kısa sürede yapılabilmektedir. Perioperatif mortalitesi açık cerrahiye göre 4-6 kat daha azdır.

Laparaskopi sırasında intraabdominal basınç yükselmesine bağlı hemodinamik değişiklikler gözlemleinir. Bunlar;

-diaframın yukarı itilmesine bağlı akciğer kompliansında azalma, hava yolu basıncında artma, atelektaziler, fonksiyonel rezidüel kapasitenin azalması, ventilasyon-perfüzyon oranında bozulma, pulmoner şantların açılması,

-peritondan karbondioksit emilimine bağlı arteriyel oksijen değerinde düşme, karbondioksit değerinde yükselme, kan pH'sında asidoz yönüne değişim

-hiperkarbiye bağlı santral sinir sistemi aktivasyonu ile kan basıncı kalp hızı artışı, aritmi

-yüksek insuflasyon basıncına bağlı (normal nisuflason basıncı 18mmHg-25 cmH_2O civarıdır) vena kava inferior da kollaps, kalbe dönüşün bozulması gözlenir.

Laparaskopik cerrahiye bağlı ortaya çıkabilecek komplikasyonlar;

-işleme bağlı; hemoraji, organ perforasyonu, subkutan anfizem, pnömomediastinum, pnömotoraks

-karbondioksit embolisine bağlı; hipoksi, pulmoner hipertansiyon, pulmoner ödem, kardiyovasküler kollaps

-postoperatif dönemde intraabdominal gaza bağlı omuz ağrısı, barsak distansiyonuna bağlı bulantı-kusmadır.

Laparaskopik cerrahide intratrakeal genel anestezi kullanılmaktadır. Trakeal entubasyon ile hastanınaspirasyon riskinin önüne geçilir, hiperkarbi olması önlenir, nazogastrik mide drenajı sağlanarak cerrahın görüşü rahatlatılmış olur ayrıca trokar girişinde istenmeyen mide travmalarının önüne geçilmiş olur.

Anestezi Seçimi: Laparaskopide anestezistin hedefi; hemodinamik ve solunumsal stabilite sağlanması, diafragmanın yukarı itilmesine bağlı oluşacak komplikasyonların önüne geçmektir (21). Uygulanan genel anesteziile yeterli anestezi derinliği sağlanırken postoperatif derlenmeyi geciktirmemeli ve minimum yanetkiye sahip olmalı ve hastahanede kaliş süresinin uzamasına neden olmamalıdır. İnhalasyon ajanlarıyla gene anestezi sonrası derlenme hastanın alveolar ventilasyonu ile doğru ajanın kanda çözünürlükleri ile ters orantılıdır. Anestezinin süresi uzadıkça ajan konsantrasyonu arttığı için derlenme uzamaktadır. Hastanın preoperatif alışkanlıkları, ilaç kullanımıda derlenmeyi uzatabilir.

Anestezi idamesinde inhaler ajan seçimi; ideal bir inhaler ajan; -kimyasal olarak stabil olmalı, -vücutta metabolize olmamalı, -organ spesifik toksisitesi olmamalı, -hızlı indüksiyon, eliminasyon sağlayacak düşük kan/gaz partisisyon katsayısına sahip olmalıdır. Ayrıca -yanıcı olmamalı,-iritan bir kokusu olmamalı, -vital fonksiyonlar üzerinde minimal etkisi olmalı, -analjezik etkisi olmalı, -santral sinir sistemi üzerinden etkisi kısa sürede kalkmalı, -ucuz olmalı, -uzun vadede çalışanlar üzerinde etkisi olmamalıdır. Bu amaçla en sık kullanılan ajanlar:

İzofluran; keskin eterik kokulu, yanıcı olmayan bir ajandır, MAC değeri %1,15'dir. Kalp hızında minimal artışa sebep olur. Orta derecede adrenerjik deşarja neden olduğu için iskelet kası kan akımını arttırır. Sistemik vasküler rezistansı(SVR) azaltır, kan basıncında düşmeye neden olur, kalp hızını arttırdığı için kalp debisinde değişime neden olmaz. Koroner dilatatördür, ama koroner steale neden olur. Üst hava yolunda iritan olmakla birlikte iyi bir bronkodilatatördür. 1 MAC üzerinde kafa içi basıncı arttırabilir, 2 MAC üzerinde beyni iskemiye karşı korur. Böbrek kan akımını azaltır, glomeruler filtrasyon hızını azaltır, idrar outputunu azaltır.

Sevofluran; metilpropil eter yapısındadır.MAC değeri %2'dir. Yaşla MAC değeri azalmaktadır. Yanıcı, patlayıcı değildir. Klinik olarak metabolizasyonu soda-lime ile olur ve compound-A oluşur. Hızlı indüksiyon ve derlenmeye sahip bir ajandır. SVR ve kan basıncını izo/desflurandan daha az etkiler. Kalp hızı üzerine etkisi yoktur bu nedenle kardiyak output üzerinde izo/desflurandan daha az etkiye sahiptir. Solunum depresyonu yapar, bronkospazmı önler. Normal karbondioksit düzeyinde hafif intrakraniyal basınç artışına, serebral kan akım artışına neden olur. Böbrek kan akımını hafif derecede azaltır. Portal ven akımını azaltırken hepatik kan akımını arttırır.

Desfluran; metil eter türevidir. Kan ve doku çöznürlüğü fazla olduğu için anestezik etkiside eliminasyonuda çok hızlıdır. Kan/gaz partisisyon katsayısı azotprotoksitten bile düşük olduğundan çok hızlı derinleşme ve derlenmeye sebep olur. MAC değeri %2-6'dır. Yağda eriyebilme özellği çok az olduğu için MAC değeri yüksektir. Kalp üzerine olan etkileri izoflurana benzer ancak koroner kan akımını etkilemez. Doz arttıkça SVRda düşme, CVP de artış, pulmoner arter basıncında artışa neden olabilir. Keskin kokuludur, hava yolu iritasyonuna neden olabilir, ağrı, öksürme, laringospazma neden olabilir. Serebral kan akımını arttırır, serebral oksijen kullanımını azaltır,dozun arttırılması ile kan basıncı, kalp hızında artışa neden olur.

Postoperatif Bulantı-Kusma: Postoperatif bulantı-kusma genel anestezi sonrası sık görülen komplikasyondur. Genel anestezi sonrası ortalama %35 oranında görülmektedir (25). Özellikle laparaskopi sonrası, opioid ağırlıklı anestezi sonrası, şaşılık cerrahisi ve orta kulak cerrahisi sonrası bu komplikasyon artmaktadır. Bu komplikasyon postoperatif derlenme ünitesinde kalış süresini uzamasına neden olabilir (22,23). İnsidansını azaltmak için yeni antiemetikler ve anestezik teknikler üzerinde çalışmalar mevcuttur (24).

İndüksiyon ajanları genellikle minimum bulantı-kusmaya neden olmaktadır (26,27). Azot protoksitin bulantı-kusma ile ilişkisi tartışmalıdır (28,29). Kas gevşetici ajanların etkisi azdır olabilecek etki ise motilite azaltmasına bağlıdır (24). Opioidler güçlü emetiktir bunu azaltmanın tek yolu ajanın minimum kullanımıdır (30,31). Bir diğer neden ise indüksiyon esnasında gastrik distansiyondur. İndüksiyon sonrası gastrik dekompresyon bunu azaltabilir (32,33). Artmış vagal tonus da bulantı ve bradikardi nedenidir. Postoperatif dönemde bulantı-kusma için 5-HT_3 reseptör antagonisti olan ondansetron, droperidol, metoklopramid kullanılmaktadır (34,35).

Materyal-Metod:

Hasta Seçimi: çalışmamıza hastahanemizde laparaskopik kolesistektomi geçirecek olan 18-60 yaş arası ASA I-II risk grubundaki 105 hasta dahil edildi. Çalışma dışı bırakılma kriterleri; - Ameliyatın 20 dk'dan kısa 150 dk'dan uzun sürmesi, -karaciğer, böbrek, endokrin fonksiyon bozukluğu, -kontrolsüz hipertansiyon, -psikiyatrik bozukluk,- opioid aşırı duyarlılığı,- kronik opioid, benzodiazepin, klonidin kullanım öyküsü, ve cerrahiden 12 saat öncesine kadar kullanılması, -kronik alkol ve ilaç bağımlılığı, --operasyon tarihinde hastanın gebe veya emziriyor olmasıdır.hastaların hepsinden ameliyat öncesi uygulanacak anestezi yöntemi ile ilgili olarak bilgilendirme yapılıp onam alındı.

Uygulanacak Anestezi Yöntemi: Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara cerrahiden yarım saat önce premedikasyon amacıyla petidin 25mg+atropin 0,5mg intramuskuler yolla uygulandı. Hastalar ameliyat odasına alındığında rutin olarak el sırtından 20G intraket ile venöz damar yolu açılarak %0,9 NaCl infuzyonu başlandı. Standart monitorizasyon olarak 3 kanallı EKG, noninvaziv kan basıncı ölçümü ile sistolik/diyastolik/ortalama basınçların ölçümü, periferik kan oksijen saturasyonu ve BIS monitorizasyonu (Aspect A-2000 monitor ve tek kullanımlık BIS sensor) sağlandı. Daha sonra hastalar randomize olarak 3 gruba ayrıldı.

Hastaların başlangıç monitör değerleri kayıt edildikten sonra tüm hastalara 3 dk süre ile %100 oksijen ile preoksinejasyon sağlandı. Anestezi indüksiyonu amacıyla tüm hastalara standart olarak fentanil 2µg/kg, propofol 2,5 mg/kguygulaması sonrası hastalarda sözel uyarı yanıtı, kirpik refleksi kaybı sonrası roküronyum 0,6 mg/kg ile nöromüsküler blok sağlandı. Yeterli anestezi derinliği ve nöromüsküler blok sağlandıktan sonra trakeal entubasyon yapılarak hastalarda anestezi idamesine geçildi. İdamede taze gaz akışı 4 lt/dk olacak şekilde azotprotoksit+oksijen karışımı rutin olarak verildi. Daha sonra I. gruptaki hastalara (grupF); izofluran %0,5-1,5, II. gruptaki hastalara (grup S); sevofluran %1-4, III. gruptaki hastalara (grup D); desfluran %2-6 ile idame anestezi uygulandı.

Yüzeyel anestezi varlığında; sistolik kan basıncında bazal değerin %25 artış, 1 dk içinde kalp hızında %25 artış, terleme, gözyaşı, belirgin hareket, yutkunma, göz açma, yüz buruşturma, BIS skorunda yüzeyel

anestezi varlığında (60 ve üzeri değer) anestezik gaz konsantrasyonu arttırıldı, arttırmaya rağmen bulgularda düzelme olmuyorsa remifentanil 1µg/kgkontrollü bolus olarak uygulandı.

Ameliyat bitiminde inhaler anestezik ajanlar sonlandırılıp %100 oksijen ile hasta solutuldu. Nöromuskuler blok antagonizasyonu için neoostigmin 40 µg/kg, atropin 10 µg/kg intravenöz yolla uygulandı. Spontan solunum sağlandıktan sonra (10/dk ve üstü) hastaların ekstubasyonu sağlandı. Ekstubasyon zamanı, spontan göz açma zamanı kayıt edildi. Postoperatif ağrı için ekstubasyon öncesi diklofenak 75 mg intramuskuler, bulantı içinse metaklopramid 10 mg intravenöz olarak uygulandı. Postoperatif bulantı/kusma zamanları kayıt edildi, inatçı kusma varlığında hastaya ondansetron 4mg intravenöz olarak uygulandı.

Veri toplama zamanları; preoperatif, indüksiyon sonunda, entubasyon sonrası, cerrahi insizyon sonrası, intraoperatif dönemde 5 dk'lıkaralar ile, ekstubasyon sonrası, postoperatif derlenme döneminde ilk saat 5 dk aralıklar ilekayıt altına alındı.

Derlenme; modifiye alderete derlenme skoru (tablo II), steward derlenme skoru (tablo III), abromowitz emezis skoru (tablo IV), BIS değeri ile değerlendirildi.

Postoperatif yanetkiler; hipo/hipertansiyon, bradikardi, bulantı/kusma, titreme, kaşıntı, idrar retansiyonu, kas rijiditesi bakılarak derlenme boyunca bunlarda kayıt edildi.

Dataların istatistiksel analizi için SPSS (SPSS for Windows 10.0 IL) kullanılarak analiz edildi. Gruplar arası değerlendirilmede tek yönlü varyans analizi kullanılmış ve $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

Tablo II. Modifiye alderete derlenme skoru değerlendirme tablosu

*hastanın postoperatif derlenme ünitesinden çıkabilmesi için hastanın bu tablodan en az 8 puan almış olması gereklidir.

Modifiye alderete derlenme skoru	Bulgu	Puan
Cilt rengi	Pembe	2
	Soluk	1
	Siyanotik	0
Solunum	Derin solunum, öksürebilir	2
	Yüzeyel solunum, yeterli gaz değişimi	1
	Apne veya üst hava yolu obstruksyonu	0
Dolaşım	Normal değerinin max %20 seviyesinde kan basıncı değişimi	2
	Normal değerinin %20-50'si seviyesinde kan basıncı değişimi	1
	Normal kan basıncı değerinin %50'sinden fazla kan basıncı değişimi	0
Şuur durumu	Uyanık, oryante, koopere	2
	Uyandırılabiliyor ancak hemen tekrar uyuyor	1
	Yanıtsız	0
Aktivite	Tüm ekstremitelerini hareket ettirebiliyor	2
	Sadece iki ekstremite hareketi var	1
	Hareketsiz	0

Tablo III. Steward derlenme skorlaması tablosu

*hastanın postoperatif derlenme ünitesinden çıkabilmesi için en az 5 puan alması gereklidir.

Steward derlenme skoru	Puan
Tam uyanık	2
Uyandırılabilir	1
Yanıtsız	0
Öksürük ağlama	2
Düzenli solunum	1
Hava yoluna destek ihtiyacı	0
Normal hareket	2
İstemsiz hareketler	1
Hareketsiz	0

Tablo IV. Abromowitz emezis skorlaması tablosu

Abromowitz emezis skoru	Puan
Kusma yok	0
Hafif derecede kusma (1 kez)	1
Orta derecede kusma (2 kez)	2
Şiddetli kusma (4 kez)	3
Sürekli kusma	4

Bulgular:

Çalışmaya dahil edilen üç grup hastada demografik veriler, anestezi ve cerrahi süreler arasında bir farka rastlanmadı (tablo V).

Tablo V. Demografik veriler

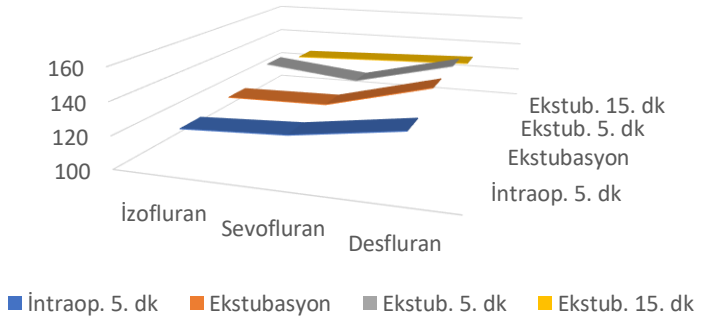
Kullanılan inhaler ajan	Yaş	Boy	Kilo	Cerrahi süre	Anestezi süresi
İzofluran	40,9±10,6	162,2±10,07	66,5±7,4	88±32,6	93,9±31,5
Sevofluran	42,9±11,3	164,5±6,9	69,2±12,3	69,5±30,1	77,2±30,9
Desfluran	44,5±8,5	163,05±7,7	66,7±8,7	72,5±21,9	80,2±23,4

Hastaların kan basınçları karşılaştırıldığında grup D hastalarında diğer gruplara gmre hem intraoperatif hem de postoperatif dönemde daha yüksek seyrettiğini gözlemledik. Sistolik kan basınçları özellikle intraoperatif 5.dk., 15. dk ve ekstubasyonda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (tablo VI, grafik I). ancak kan basıncı yükselmesi tıbbi müdahale gerektirmeyecek düzeydeydi.

Tablo VI. Sistolik kan basıncı değişiklikleri

	İntraop. 5. Dk	Ekstubasyon	Ekstub. 5. Dk	Ekstub. 15. dk
İzofluran	122	125	134	127
Sevofluran	125	126	127	129
Desfluran	134	142	142	131

Grafik I. üç grup arasındaki sistolik kan basıncı değişiklikleri



Diyastolik kan basınçları karşılaştırılfdığında ise grup F hastalarında indüksiyon sonrası, insizyon sonrasında yüksek saptanırken, ekstubasyon sonrası grup D'de ve postoperatif 10. dk da grup S'de istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (tablo VII).

Tablo VII. Üç grup arasındaki diyastolik kan basıncı değişiklikleri

	İndüksiyon sonrası	İnsizyon sonrası	Ekstubasyon sonrası	Postop 10. dk
İzofluran	67,7±15,3	81,7±19,8	70,1±8,7	72±11,1
Sevofluran	59,1±9,8	65,6±12,4	73,4±11,4	76,1±10,9
Desfluran	58,9±14,6	64,8±10	80,6±16,7	69,8±9,9

Ortalama kan basınçları karşılaştırıldığında ekstubasyon sonrası ve postop. 5. dk'da grup D hastalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (grup F; 89,1±8,8, grup S; 91,1±14,7, grup D; 98,7±20,1).

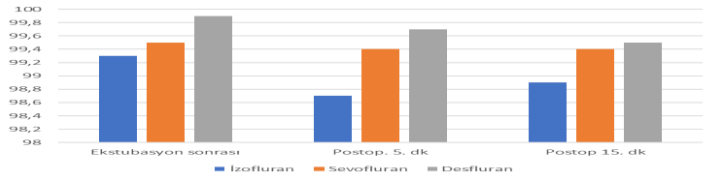
Hastaların kalp hızları karşılaştırıldığında ilginç olarak intraoperatif 25. dk'da grup F hastalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek (grup F; 93,9±15,9, grup S; 84,4±12,9, grup D; 83,7±13,8), postoperatif 10. dk'da ise grup D hastalarında düşük olarak tespit ettik (grup F; 99,9±19,9, grup S; 101±10,7, grup D; 81,4±10,9).

Periferik oksijen saturasyonunu karşılaştırdığımızda grup F hastalarında ekstubasyon sonrası, postop. 5. dk, 10. dk'da diğer iki gruba oranla daha düşük olarak gözlemledik (tablo VIII, grafik II)

Tablo VIII. Ekstubasyon sonrası ilk 15 dk'da perifeirk oksijen saturasyonlarının değerlendirilmesi

	Ekstubasyon sonrası	Postop. 5. dk	Postop 15. dk
İzofluran	99,3	98,7	98,9
Sevofluran	99,5	99,4	99,4
Desfluran	99,9	99,7	99,5

Grafik II. Ekstubasyon sonrası ilk 15 dk'da perifeirk oksijen saturasyonlarının karşılaştırılması

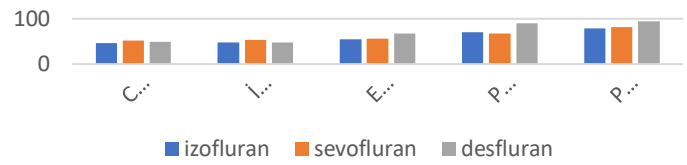


Gruplar arası BIS skorları karşılaştırıldığında ise cerrahi insizyon ile grup F'de BIS skorunun en az etkilendiğini gözlemledik (grup F; 46,2±9,8, grup S; 51,4±6,4, grup D; 49,5±7,9), insizyon sonrası . 0. dk'da grup S hastalarında BIS değeri en fazla yükselmiş olduğunu tespit ettik (grup F; 47,9±6,5, grup S; 53,8±5,6, grup D; 47,4±9,3). Ekstubasyon sonrası ve postop 5. Ve 10.dk'da ölçülen BIS skorunun grup D'de anlamlı derce yüksek olduğunu tespit ettik (tablo IX, grafik III)

Tablo IX. Gruplar arası BIS değerinin anlamlı derecede farkların değerlendirilmesi

	Cerrahi insizyon	İnsizyon sonrası 0. dk	Ekstubasyon sonrası	Postop. 5. dk	Postop 15. dk
İzofluran	46,2±9,8	47,9±6,5	54,4±11,4	70±13,7	79,2±12,8
Sevofluran	51,4±6,4	53,8±5,6	56,4±8,2	67,3±13,7	81±7,4
Desfluran	49,5±7,9	47,4±9,3	67,9±13,04	89,4±8,9	94,8±11,2

Grafik III. Gruplar arası BIS değerinin anlamlı derecede farkların karşılaştırılması



Üç grup spontan solunum başlama zamanı açısından karşılaştırıldığında grup D'nin spontan solunuma başlama açısından diğer gruplardan anlamlı derecede kısa sürede olduğunu tespit ettik (grup F; 7,3±3,9, grup S; 4,4±1,6, grup D; 2,05±1,6). Ekstubasyon süreleri karşılaştırıldığında ise grup D'nin yine ekstubasyon süresi diğer grup hastalara göre daha kısaydı(grup F; 13,1±3,2, grup S; 6,2±2,5, grup D; 4,3±2,7) . Postop. sözel uyarılara yanıt süresi karşılaştırıldığında ise yine grup D'de anlamlı derecede sürenin kısa olduğunu tespit ettik (grup F; 25,2±8,5, grup S; 13,7±4,6 grup D; 9,8±6,2) (tablo X).

Tablo X. Üç grubun uyanma sürelerinin karşılaştırılması

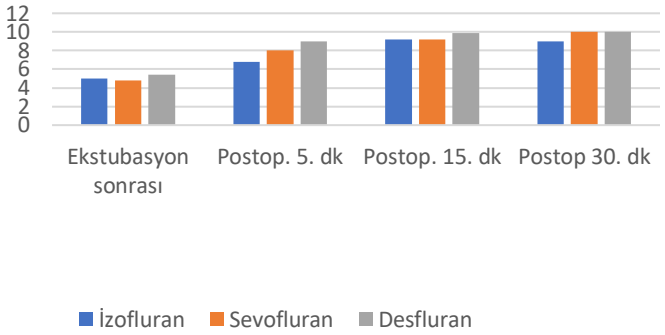
	Spontan solunum	Ekstub. zamanı	Sözel uyaran yanıtı	Derlenme sürekli
İzofluran	7,3±3,9	13,1±3,2	21,1±7,6	25,2,±8,5
Sevofluran	4,4±1,6	6,2±2,5	10,4±3,62	13,7±4,6
Desfluran	2,05±1,6	4,3±2,7	7,05±5,1	9,8±6,2

Gruplar arası derlenme skorları değerlendirildiğinde Steward ve Modifiye Aldereight skorları grup D'de anlamlı dercede hızlıyken grup F ve S arasında çok anlamlı fark göremedik (tablo XI, grafik IV).

Tablo XI. Modifiye Aldereight skorlarının karşılaştırılması

	Ekstub. sonrası	Postop. 5. dk	Postop. 15. dk	Postop 30. dk
İzofluran	5	6,8	9,2	9
Sevofluran	4,8	8,05	9,2	10
Desfluran	5,4	9	9,9	10

Grafik IV. Modifiye Aldereight skorlarının karşılaştırılması



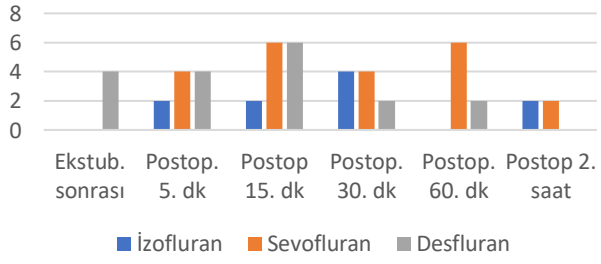
Abovitz emezis skorlarının karşılaştırılmasında ise grup D'de bu oranın daha yüksek olduğu, 12. saat karşılaştırmasında yine aynı grupta daha fazla olduğunu tespit ettik (grup F; 0±0, grup S; 0,3±0,4 grup D;0,5±0,3). Postop. 24. saatte antiemetik kullanımı değerlendirildiğinde grup F'den 6, grup S'den 14 , grup D'den 9 hastanın antiemetik ihtiyacı olduğunu tespit ettik.

Entubasyona sempatik yanıt sadece grup F'de iki hastada, remifentanil ihtiyacı ise yine aynı grupta iki hastada ortaya çıktı. Yanetkilerin karşılaştırılmasında ise ekstubasyon sonrası grup D'de anlamlı derecede yüksek iken, postop. 60. dk'daki değerlendirmede grup S'de daha yüksekti (tablo XII, grafik V).

Tablo XII. Yan etkilerin karşılaştırılması

	Ekstub. sonrası	Postop. 5. dk	Postop 15. dk	Postop. 30. Dk	Postop. 60. dk	Postop 2. saat
İzofluran	0	2	2	4	0	2
Sevofluran	0	4	6	4	6	2
Desfluran	4	4	6	2	2	0

Grafik V. Yan etkilerin karşılaştırılması



Tartışma:

Cerrahi operasyonlar sonrası hastaların anesteziden hızlı derlenmesi, bilincin çabuk kazanılması ve tam uyanıklık durumu cerrah açısından önemli olduğu kadar hasta ve anestezist açısından da büyük önem taşımaktadır (36). Bu kriterleri değerlendirebilmek ve anestezi derinliğinin optimizasyonu açısından BIS kullanımı kolay olan anlaşılır bir monitörizasyon yöntemidir (37). BIS skoru 40-60 arasında tutularak verilen dengeli anestezi sayesinde inhaler ajan kullanımı azalmaktadır (38,39,40). TİVA (total intravenöz anestezi) kullanılan anestezi şekillerinde de propofol tüketimini azaltmakta maliyeti düşürmektedir (39,41). Biz de çalışmamızda BIS monitorizasyonu ile anestezi derinliğinin ayarlanmasının kolay ve konforlu olduğunu gördük.

Anestezi sırasında ölçülen BIS değeri ile hastanın hemodinamik verileri arasında tam korelasyon görülmemiştir (42). BIS değeri derin anestezi değeri gösterirken kan basıncı yükselmesi veya kalp hızı yükselmesi gözlemlenebilir. Hung ve ark yapmış olduğu bir çalışmada hastalarda barbiturat bazlı bir anestezi indüksiyonu uygulanmış, BIS değeri derin anesteziyi gösterirken hastalarda kan basıncı yüksekliği saptanmıştır (43). Cerrahi işlem sırasında oluşan sempatik yanıt otonom sinir sistemiyle alakalıdır genel anestezi sırasında uyarı kortekse ulaşamayacağı için BIS skoruna yansımamaktadır (44). Biz çalışmamız sırasında intrapo. 25. dk'da grup F'deki hastaların BIS skoru 47 gösterirken kalp hızı 93±9,8 olarak tespit ettik. Grup D'deki hastaların ise herhangi bir uyanıklık olmamasına rağmen diğer gruplara göre intraop. dönemde daha hipertansif seyrettiğini tespit ettik.

Bizim çalışmamızda diğer çalışmaların aksine ekstubasyon sonrası grup D'de bulantı/kusma insidansı grup S'den daha yüksekti. Postop. 5. dk'da bu oranlar iki grup arasında eşitlenirken daha sonraki sürede grup S'de diğer çalışmalar ile orantılı olarak daha yüksek olarak tespit ettik.

Derlenme sürecinde en düşük kan/gaz partisisyon katsayısına sahip olduğu için grup D hastalarında daha hızlı olarak bulduk. Grup S'de diğer çalışmalardan farklı olarak grup F ile yakın bulduk. Ancak grup F hastalarında periferik oksijen saturasyonu diğer gruplardan daha düşüktü. Burrow ve ark yapmış olduğu çalışmada 345 hastalık bir hasta grubunu randomize olarak ikiye ayırmışlar, bir grubu BIS ile monitörize ederek genel anstezi vermişler diğer gruba standart anestezi uygulamışlar. BIS ile monitorize hastaların derlenme sürecinde monitörize edilmeyen gruptan daha aktif ve uyanık olduklarını tespit etmişler (45). Yine buna benzer bir çalışmada Cooper ve Epstain yine BIS ile monitörizasyon yaptıkları hastalarda ekstubasyonun daha hızlı olduğunu bulmuşlar ancak derlenme sürelerine baktıklarında monitörize edilmeyen hastalardan daha farklı bulmamışlardır (46). Bizim deneyimlerimize bakacak olurdak daha önceki anestezi deneyimlerimizde göz önüne alındığında BIS ile monitörizasyonun daha hızlı derlenme sağladığını gözlemledik. Yine benzer bir çalışmada Carolyn ve ark 202 çocuk hastada BIS ile monitorizasyon çalışması yapmışlar. Çocuk hastalarda erişkin hastalar ile benzer olarak BIS ile monitörize edilen çocuklarda derlenmeyi daha hızlı gözlemlemişlerdir. Yine bu hastalarda sevofluran kullanımının %25 oranına kadar azaldığını bulmuşlardır (47).

Guignard ve ark'nın izofluran kullanarak yapmış olduğu başka bir çalışmada ise yine BIS kullanımının izofluran kullanımında azalmaya neden olduğunu tespit etmiler, yine aynı çalışmada Cooper ın yapmış olduğu çalışmaya benzer olarak derlenme hızında bir değişikliğe rastlamamışlardır (48). Guigard çalışmasındaki hastalarda derlenme süresini ortalama 26±16 dk olarak bulmuş, bizim çalışmamızda da derlenme süresini bu çalışma ile benzer olarak 25,2±8,5 dk olarak bulduk.

Olofsen'in yapmış olduğu izofluran ile sevofluranın indüksiyon ve ekstubasyon yönünden karşılaştırıldığı çalışmada bu iki inhaler ajan arasınmda anlamlı bir farka rastlamamışlar, derlenme sürelerinin de benzer olduğunu gözlemlemişlerdir (49). Bizim gruplarımızda sevofluran verilen hasta grubunda derlenme sürelerini daha kısa olarak gözlemlememize rağmen istatistiksel analizde anlamlı bir fark çıkmamıştır.

Yine Tang'ın çalışmasında sevofluran kullanımı sonrası göz açma ve sözlü yanıt zamanını 5±2 dk, benzer bir çalışmada Elbert'in çalışmasında 8,4 dk, yine benzer bir çalışmada Frink bu süreyi 7,5±0,5dk, Cartillonun çalışmasında ise 8 dk olarak bulmuşlar (50,51,52,53). Yine bu amaçla yapılmış olan Palvin'in çalışmasında bu süre 8,7±4dk olarak tespit edilmiş (54). Galvin ve Pavlin'in çalışmalarında ayrıca BIS kullanımıyla kullanılan ajan miktarının azaldığını tespit etmişlerdir (55). Bizim çalışmamızda sevofluran kullanılan hastaların derlenme süresini diğer çalışmalardan daha uzun 10,4±3,6dk olarak tespit ettik. Bizim hastalarımızda bu sürenin daha uzun olmasını bizim çalışmamızdaki uygulamada nöromukuler bloker kullanımı olmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Kaisa'nın laparaskopik cerrahi geçiren hastalarda BIS kullanımı ile sevofluran ile propofolü karşılaştırmışlar, sevofluran kullanılan hastalarda derlenmede bulantı/kusma insidansının anlamlı derecede azaldığını tespit etmişler, yine bu grup hastalarda derlenmenin de çok daha hızlı olduğunu bulmuşlardır (56). Bunun aksine Yli-Hankala yine aynı hasta grup hasta üzerie yaptığı araştırmada derlenme sürelerinin değişmediğini saptamışlar, bunuda sevofluranın düşük kan/gaz partisisyon katsayısına bağlamışlardır (56,57).

Xioguag sevofluran ve desfluran ile çalışma yapmış, ve postoperatif bulantı/kusma düzeyleri arasında fark bulamamışlardır, yine aynı çalışmada arşatırmacılar postoperatif yanetkiler arasında da bir fark bulamamışlardır (59). Yine bu çalışmada sözel uyarılara yanıt süresini desfluran grubunda (8±2,7 dk) sevofluran grubuna(12,5±7,4) göre önemli ölçüde kısa ölçmüşlerdir. Biz hastalarımızda Xioguag'un bulgularının aksine bulantı/kusma oranını daha yüksek tespit ettik. Yine bizim hasta gruplarımızda ekstubasyon sonrası desfluran kullanılan grupta, postoperatif 30. dk'da sevofluran kullanılan grupta daha yüksek bulduk.

Röbcke desfluran kullanımında BIS monitorizastyonu ile hastalar dengeli anestezi sağlanmaya çalışılmış, bu şekilde desfluran kullanımının azaltılabildiğini bulmuşlar, aynı çalışmada hastalara postoperatif araştırmada hiçbir hastada uyanıklık olmadığını saptamışlar. Yine bu çalışmada cerrahi uyaran ile EEG supresyonunu tam sağlayan bir doz titre edemmişlerdir (60). Yine aynı amaçla Johansen desfluran kullanımı için araştırmış ve diğer çalışmayla korele olarak desfluran kullanımında Johansen'de aynı oranda azalma saptamıştır (61). Yine aynı çalışmada derlenmenin ortalama 10 dk olarak saptamışlar. Song'un çalışmasında derlenme süresi 13,4±4dk olarak saptanmış (61,62). Bizim çalışmamızda Song'un çalışmasından daha derin bir anestezi sağlamamıza rağmen derlenme süresini 9,8 olarak bulduk.

O'Connor intraoperatif uyanıklık üzerine yaptığı çalışmada BIS monitörizasyon ile yaptıkları çalışmada uyanıklık oranını %50 bulmuşlar ve buradan yola çıkarak BIS değerinin anestezi derinliğini ölçmede yeterli olup olmadığının açık olmadığı görüşünü savunmuşlardır. Yine bu araştırmada her hastanın BIS ile monitörizasyonunun maliyeti arttırdığı görüşünü savunmuşlardır (63). Yine aynı yönde vaka takvimi olarak Mychaskiw 28 yaşında koroner by-pass olan hastada bIS yeterince anestezi derinliği gösterirken hastanın intraoperatif uyanıklığının olduğunu sunmuşlar (64), bizim çalışmamızda hiçbir hastada intraoperatif uyanıklığa rastlamadık. Tüm hastalarda optimal derinlikte anestezi elde edebildik, ayrıca hızlı derlenme sağlayarak hastahanede kalış süresini sağlamış olduk, postoperatif anesteziye bağlı yan etkilerinde daha az olduğunu gözlemledik. BIS monitorizasyonunun anestezist ve hastada anestezi konforunun arttırılmasında önemli rol oynadığını düşünüyoruz ama monitorin tek kullanımlık sensörlerinin fiyatı nedeniyle maliyet açısından ekstra yük getirebileceğinide düşünüyoruz.

Sonuç:

Demografik verilerin istatistiksel olarak anlamlı farklılık taşımadığı hasta gruplarımızda; BIS kullanımı ile kullanılan inhaler ajan miktarının azalmasıyla birlikte intraoperatif farkındalığın da önüne geçilmiştir. BIS bizce anestezi derinliğinin ölçülmesinde çok uygun bir yöntemdir.

İntraoperatif dönemde ve postoperatif dönemde desfluran verilen hastalarda kan basıncı daha yüksek seyretmiştir ($p<0,05$). İzofluran verilen grupta kalp hızı diğer gruplara göre özellikle postoperatif dönemde daha yüksektir (<0,05).

Hastalarımızın derlenme skorları ve postoperatif BIS değerlerini koreleydi. Gruplar arası değerlendirmede ise BIS skoru en hızlı yükselen ve en hızlı derlenen hasta grubu desfluran grubuydu. Beklenenin aksine postoperatif bulantı/kusma sevofluran grubundan desfluran grubunda fazlaydı ($p<0,05$). Postoperatif 1. Saatin sonunda sevofluran grubunda daha yüksek bulduk ($p<0,05$). Yanetkiler araştırıldığında yanetkiler bulantı/kusma insidansı ile paraleldi. Perifer oksijen saturasyonu değerlendirilmesinde desfluran verilen grupta en yüksek iken izofluran verilen grupta en düşüktü, hiçbir hastamızda mekanik solunum desteği gereksinimi olmadı.

Perioperatif, postoperatif dönemde hasta grupları karşılaştırıldığında uzun dönemde hiçbir komplikasyona rastlanmamıştır.

Kaynaklar:

1. Glass PSA, Bloom M. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane and alfentanil in healtly volunters. Anesthesiology 1997;86:836-47

2. Katoh T, Suzuki A. Electroensefalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anestheia induced by sevoflurane. Anesthesiology 1998;88:642-50

3. Sebel PS, Lang E. Amulticentre study of bispectral electroencefalogram analysis for monitoring anesthesic effect. Anesth Analg 1997;84:891-9

4. DeJong RH, Eger EI. II MAC expanded: AD50 and AD95 values of common inhalation anesthetics in man. Anesthesiology 1975;42:384-9

5. Katoh T, Ikeda K. The minimum alveolar concentration(MAC) of sevoflurane in humans. Anesthesiology 1987;66:301-3

6. Ghoteim MM, Block RJ. Learning and memory during general anesthesia. An update. Anesthesiology 1997;87:387-410

7. Standin RH, Enlung G. Awarenes during anesthesia: a postoperative case study. Lancet 2000;355:707-11

8. Plomly F. Operation open eye. Letter 1847;1:134

9. Woodbridge PD, Changing consepts concerning depth of anesthesia. Anesthesiology 1957;18:536

10. Kissin I. General anesthetic action:an absolute Notion? Anesth Analg 1993;76:215

11. D Griffiths, J G Jones. Awareness and memory in anaesthetized patients. Br J Anaesth. 1990 Nov;65(5):603-6. doi: 10.1093/bja/65.5.603.

12. Sessler DI, Stoen R. Lower eosofageal concrectilty predicts movement during skin incision in patients anestheized with halotane, but non with nitrous oxide and alfentanil. Anesthesiology 1989;70:42-6

13. Russel IF. Midazolam alfentanil an anesthetic? An investigation using the isolated forearm technigue. Br. Journal of Anesth 1996;70:42-6

14. Ausems ME, Stanski DR. Plasma concentrations of alfentanil required to suplement nitrous oxide anesthesia for general surgery. Anesthesiology 1986;65:362

15. Scwiheger IM, Hall RJ. Assessing the adequacy of fentanyl anesthesia: plasma concentrations and lower esophagial contractlity. Acta Anesth Scand 1991;35:227-34

16. Dwyer RC, Rampil IJ. The electroencephalogram does not predict depth of isoflurane anesthesia. Anesthesiology 1994;81:403-9

17. Rampil IJ, Matteo MS. Changes in EEG spectral edge frequency corralete with hemodynamic response to laryngoscopy and intubation. Anesthesiology 1987;67:139-42

18. Gass PS, Bloom M. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane and alfentanil in healtly volunteers. Anesthesiology 1997;86:836-47

19. Doi M, Gajraj MJ. Relationship between calculated concentration of propofol and electrophysiological variables during emergence from anesthesia. . Br. Journal of Anesth 1997;78:180-4

20. Gan T, Glass P. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, nitrous oxide anesthesia. Anesthesiology 1997;87:808-15

21. Taşçı H, Çiçek Y. Laparaskopik kolesistektomi ilk 100 vakalık serinin incelenmesi. Çağdaş Cerrahi Dergisi 1993;7:68-72

22. Gold BS, Kitz DS. Unantipicated admission to the hospital following ambulatory surgery. JAMA 1989;262:3008-10

23. Sinclair D, Chung F. Relation of postoperative nausea and vomiting to the surgical procedure. Can J Anaesth 1998;77:162-84

24. Watcha MF, White PF. Postoperative nausea and vomiting: its etiology, treatment and prevention. Anesthesiology 1992;77:162-84

25. Carrol NV, Miederhoff PA. Postoperative nausea and vomiting after discharge from outpatient surgery centers. Anesth Analg 1995;80:9,3-9

26. Pandit S, Green CR. General anesthetic techniques. Int Anesth Clin 1994;32:55-77

27. Smith I. Never drugs and techniques for ambulatory anesthesia. Curr Anesth Critical Care 1994;5:142-9

28. Pandit UA, Malviya S. Vomiting after outpatient toncillectomy in children: the role of nitrous oxide. Anesth Analg 1995;80:230-3

29. Splinter WM, Komocar L. Nitrous oxide does not increases vomiting after denthal restorations in children. Anesth Analg 1997;84:506-8

30. White PF. Management of postoperative pain and emesis. Can J Anesth 1995;42:1053-5

31. Mendel GH, Guraniery KM. The effects of ketorolac and fentanyl on postoperative vomiting and analgesic requitments in children undergoing strabismus surgery. Anesth Analg 1995;80:1129-33

32. Hovorka J, Kortilla K. The experience of person ventilating the lungs does influedce postoperative nausea and vomiting. Acta Anesth Scand 1990;34:203-210

33. Trepanier CA, Isabel L. Perioperative gastric aspiration increases postoperative nausea and vomiting outpatient. Can J Anesth 1993;40:325-8

34. Fujii Y, Tanaka H. Granisetronreduces the indence and severity of nausea and vomiting after laparascopic cholesistectomy. Can J. Anesth 1997;44:396-400

35. Gracyzk SG, McKenzie R. Intravenous dolasetron fort he prevention of postoperative nausea and vomiting after outpatient laparascopic gynecolocig surgery. Anesth Analg 1997;84:149-72

36. Miller KA, Harkin CE. Postoperative tracheal extubation Anesth Analg 1995;80:142-72

37. Krease LA, Manberg P. Bispectral analysis of electroencephalogram during induction of anesthesia may predict hemodynamic responces to laringoscopy and intubation. Electroencephalography and Clin Neurophysicology 1994;90:194-200

38. Song D, Grish PJ. Titration of volatile anesthetics useing bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. Anaesthesiology 1997;87:842-8

39. Song D, Van Vlymen J. Is the bispectral index useful in predicting fasttack eliglibility after ambulatory anesthesia with propofol and desflurane. Anesth Analg 1998;87:1245-8

40. Guinard JP, Menigaux C. Recovery of bispectral index: isoflurane vs desflurane anesthsia. Anaesthesiology 1998;89:A104

41. Sebel PS, Lang E. A multicentre study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthesic effect. Anesth Analg 1997;84:891-9

42. Hug CC. Propofol requitments versus stimulus intensity. Anaesthesiology 1997;87:201-2

43.Glass PS, Bloom M. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane and alfentanil in health volunteers. Anaesthesiology 1997;86:836-47

44. Prys-Roberts C. Anaesthesia: A practical or impractical construct? Br J anaesth 1987;59:1341-5

45. Burrow B., McKeinze B.. Do anesthezist patients recover better after BIS monitoring. Anesth. Intensive care 1998;2201;29:239-45

46. Cooper HS, Epstain RH. Clinical utilitiy of the BIS shortening the interval from and of surgery extubation. Anesthesiology 1997;87:A437

47. Carolyn F, Bannuster M. The effect of BIS monitoring on anesthesic use and recovery in children anesthezist with sevoflurane in nitrous oxide. Anesth Analg. 2001;45:308-14

48. Guigard B, Coste C. Reduced isoflurane consumtion with bispectral index monitoring. Acta Anesth Scand 2001;45:308-14

49. Olofsen E, Dahan A. The dynamic relationship between end-tidal sevoflurane and isoflurane concentrations and BIS and frequency of the EEG. Anesthesiology 1999;90:1345-53

50. Tang J, Chen L. Recovery profile costs and and patient satisfaction with propofol and sevoflurane for fast-track Office based anesthesia. Anesthesiology 1999;91:253-61

51. Ebert TJ, Robinson BJ. Recovery from sevoflurane anesthesia. Anesthesthesiology 1998;89:1524-31

52. Frink EJ, Malan TP. Clinical comparison of sevoflurane and isoflurane in healthly patients. Anesth Analg 1992;74:241-5

53. Cantillo J, Goldberg ME. Recovery parameters after sevoflurane and isoflurane anesthesia. Pharmacoterapy. 1997;774-82

54. Pavlin J, Hong Y. The effect of BIS monitoring on end-tidal gas concantration and recovery duration after outpatient anesthesia. Anesth Analg 2001;93:613-9

55. Gan TJ, Glass PS. BIS monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol alfentanil and nitrous oxide anesthesia. Anaesthesiology 1997;87:808-15

56. Kaisa A, Yli-Hankala M. Sevoflurane titration using BIS decreases postoperative vomiting in vomiting in phase II recovery after ambulatory surgery. Anesth Analg 2001;93:1165-9

57. Yli-Hankala M, Vakkuri A. EEG bispectral index monitoring in sevofluran or propofol anesthesia. Analysis of direct costs and recovery. Acta Anesth Scand 1999;43:545-9

58. Chen X, Zhao M. The recovery of cognitive function after general anesthesia in elderly patients: a comparison of desflurane and sevoflurane. Anesth Analg 2001;93:1489-94

59. Xiaoguang C,Jun T. Antiemetic prophylaxis for Office based surgery: are the 5-HT3 receptor antagonists benefical? Anaesthesiology;2003:98:293-8

60. Röpke H, Rehberg B. Surgeral stimulation shifts EEG concentration response relationship of desflurane. Anaesthesiology 2001;91:300-9

61. Johansen JW, Sebel PS. Clinical impact of hypnotic titration guidelines based on EEG bispectral index monitoring during routine anesthesic care. J Clin Anesth 2000;12:433-43

62. Song D, Van Vlymen J. Is the BIS useful in predict fast-tract eliglibility after ambulatory anesthesia with propofol and desflurane. Anesth Analg 1998;87:1245-8

63. Occonor M, Daves S. BIS monitoring to prevente awarenes during general anesthesia. Anaesthesiology 2001;94:520-2

64. Mychaskiw G, Horowitz M. Explict intraoperative recall at BIS of 47. Anesth Analg 2001;93:380-3

Presentation ID / Sunum No= 243

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Konversiyon Kolesistektomi Sebepleri ve Tek Merkez Deneyimi

Ahmet Gökhan Sarıtaş[1], Mehmet Onur Gül[2]
[1.] *Çukurova Üniversitesi, Balcalı Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı*
[2.] *Çukurova Üniversitesi, Balcalı Hastanesi, Cerrahi Onkoloji Kliniği*

Giriş:

Karın ağrısının yaygın nedenlerinden biri safra kesesi taşlarının varlığıdır.(1) Kolesistektomi, semptomatik safra kesesi taşlarının tek etkili tedavisidir.(2) Günümüzde Laparoskopik Kolesistektomi(LK), açık kolesistektominin(AK) yerini almıştır.(3) Mevcut literatürde, LK'den AK'ye intraoperatif dönüşüm oranının (Konversiyon Kolesistektomi) % 1 -15% olduğu bildirilmiştir(4-6). Konversiyon Kolesistektominin perioperatif süreyi, komplikasyon oranlarını, perioperatif maliyetleri, hastanede kalış süresini arttırdığı da literatürdeki yayınlarda bildirilmiştir (7,8). Açık cerrahiye dönüşümü öngören preoperatif değişkenlerin belirlenmesi, hasta danışmanlığını, iyileşme planlamasını ve postoperatif beklentileri iyileştirir. Konversiyon için bu öngörücü faktörler ayrıca hasta güvenliğini iyileştirir ve semptomatik kolelitiyazisin maliyet-etkin yaklaşımını geliştirir (9). Çalışmamız Kliniğimizdeki Laparoskopik Kolesistektomiden açık kolesistektomiye dönüşüm faktörlerini belirleyebilmek amacıyla yapılmıştır.

Materyal Metod

Çalışmaya Ocak 2010 ile Ocak 2020 tarihleri arasında ameliyat edilen kolesistektomi vakaları taranarak laparoskopik olarak başlanıp açık ameliyata dönülen konversiyon kolesistektomi(KK) vakaları dahil edildi. Hastalar retrospektif olarak tarandı ve hasta dosyaları oluşturuldu. Laparoskopik kolesistektomi uygulanan 4270 olgu değerlendirildi ve 62 konversiyon kolesistektomi hastasının verileri toplandı. Çalışmaya hastalardan hepatobiliyer ekibi tarafından opere edilen veya operasyonda konsülte edilenler dahil edildi.

Bulgular

Laparoskopik kolesistektomi girişiminde bulunulan 4270 hastanın 62'sinde (% 1,5) açık cerrahiye geçildi. Opere edilen hastaların 42(%67,7) si erkek, 20(%32,7) si kadın idi. Hastaların yaş ortalaması 47,3(Aralık 32-78) idi. Hastaların 20(%32,2) 'sinin önceden geçirilmiş abdominal cerrahisi vardı. Hastaların 18(%29)'i Acil Kliniği'ne karın ağrısı şikâyeti ile başvurdu. Hastaların 9(%14,5)'unda sarılık olup 6 sına ERCP işlemi uygulandı. Açık kolesistektomiye dönüşüm endikasyonları; şiddetli inflamasyon ve buna bağlı yapışıklıklar 34(%54,8), safra yolu yaralanması şüphesi 6(%9,6), safra kesesi kanseri şüphesi 7(%11,2), ana safra yolu eksplorasyonu yapılamaması 6(%9,6), koledoduodenal fistül 2(%3,2), kontrol edilemeyen kanama 4(%6,4), şüpheli safra yolu taşı için kolanjiografi yapma isteği 3(%4,8) idi. Konversiyonun en yaygın nedeni, safra yolu anatomisinin doğru tanımlanmasını engelleyen şiddetli inflamasyon ve yoğun adezyonlar olarak bulundu. İki hastada intraoperatif kolanjiyogramda sistik kanal bileşkesinden sonra distalde koledok kisti tespit edildi. Yedi hastada Laparoskopik kolesistektomi esnasında safra kesesinde tümör şüphesi vardı. Ameliyat öncesi karaciğer fonksiyon testleri normal olmayan ve safra yolunda taş şüphesi olan üç hastada kolanjiyografi yapıldı ve 1 hastada ana safra kanalı taşı tespit edildi.

İki hastada koledokoduodenal fistül vardı ve fistülün kesin olarak kapatılması için laparotomiye geçildi. Hastaların bir tanesinde pulmoner emboli gelişti ve yoğun bakım yatışı(4 gün) ve antikoagülan tedavi sonrası takiplerinde yeni komplikasyon gelişmedi. Hastaların 5 sinde subfebril ateşleri olması sebebi ile çekilen PA akciğer grafisinde atelektazi tespit edildi. Hastaların 7 tanesinde de yara yeri enfeksiyonu gelişti.

Tartışma:

Hastalarımızın % 1,5'inde laparoskopikten açık kolesistektomiye geçiş oldu. Bu, literatürde bildirilen oranlarla uyumlu şekilde karşılaştırılmaktadır .(10,11)

Safra taşı hastalığı prevalansı kadınlarda erkeklere göre iki ila üç kat daha yaygındır.(12) Bununla birlikte, erkeklerde laparoskopiden açığa dönüşüm riski önemli ölçüde daha yüksek görünmektedir.(13) Dönüşümün en yaygın nedeni, LK sırasında Calot üçgeninin zor diseksiyonu ve yapışıklıklardır. Erkeklerde safra kesesi taşları, iltihaplanma ve fibrozis kadınlara göre daha yaygın olduğunu gösteren bir çalışmanın sonucu, erkek hastalarda daha yüksek KK oranını açıklayabilir.(14) Bir çalışma, genç hastalarda sadece % 8' KK'e kıyasla yaşlı hastalar için dönüşüm oranının % 15 olduğunu bildirmiştir (15), bunun sebebi olarak daha uzun bir kolelitiazis öyküsü ve artmış sayıda kolesistit atağı (veya kronik kolesistit) olabileceği varsayılmıştır(16). Bizim çalışmamızda da hastaların %67,7 si erkek olarak bulundu.

Liu ve ark [17]yapmış oldukları çalışmada cerrahi deneyimin konversiyon oranında etkili olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda yıllara oranla hastaların KK ye dönme oranları karşılaştırılmamakla beraber hastaların tamamında alanında uzman ve deneyimli cerrahlar tarafından değerlendirilerek konversiyon kararı verildi.

Hasta popülasyonlarına göre değişmekle birlikte çeşitli çalışmalar yaş konusunda başka değerler vermişlerdir. Elli yaş, 60 yaş ve 65 beş yaş üstü KK risk artışı olduğunu bildiren farklı çalışmalar vardır. Bizim çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 47,3 çıkmış olup 5. dekat ve sonrasında daha sık KK gözlemlenmiştir.

Pervaiz ve ark % 2,38 ve Tanveer ve ark yapmış oldukları çalışmada yapışıklıklar nedeniyle % 1,78 KK bildirmiştir.(21,22) Çalışmamızda adhezyonlar 34(%54,8) (Tüm kolesistektomilerde %0,79) çalışmaların çoğu ile tutarlı olan en yaygın neden olmuştur, ancak uluslararası çalışmaların çoğunda rapor edilen oran nispeten düşüktür ve ikinci veya üçüncü en yaygın nedendir ve bunu akut kolesistit izler. Bu muhtemelen yerel çalışmaların çoğunda akut kolesistit vakalarının çalışmalara dahil edilmemiş olmasından kaynaklanmaktadır.

Sonuç:

Laparoskopik kolesistektomiden açık kolesistektomiye dönüşümün en yaygın nedeni yoğun yapışıklıklar ve/veya Callot üçgeni anatomisinin tam olarak ortaya konulamamasıdır. Cerrahın deneyimine bağlı olarak konversiyon oranı değişmektedir.

Kaynaklar:

1. Crawford M. Biliary pain Work-up and management in general practice. Aust Fam Physician. 2013;42:458e461.

2. Bayram C, Valenti L, Miller G. Gallbladder disease. Aust Fam Physician. 2013;42, 443e443.

3. Lo CM, Liu CL, Lai EC, Fan ST, Wong J. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for treatment of acute cholecystitis. Ann Surg. 1996;223(1):37e42.

4. Kaafarani HM, Smith TS, Neumayer L, Berger DH, Depalma RG, Itani KM. Trends,outcomes, and predictors of open and conversion to open cholecystectomy in Veterans Health Administration hospitals. Am J Surg. 2010;200(1):32e40.

5. Gholipour C, Fakhree MBA, Shalchi RA, Abbasi M. Prediction of conversion of laparoscopic cholecystectomy to open surgery with artificial neural networks. BMC Surg. 2009;9(1).

6. Tang B, Cuschieri A. Conversions during laparoscopic cholecystectomy: risk factors and effects on patient outcome. J Gastrointest Surg. 2006;10(7): 1081e1091.

7. Peters JH, Krailadsiri W, Incarbone R, et al. Reasons for conversion from laparoscopic to open cholecystectomy in an urban teaching hospital. Am J Surg. 1994;168(6):555e559.

8. Lengyel BI, Panizales MT, Steinberg J, Ashley SW, Tavakkoli A. Laparoscopic cholecystectomy: what is the price of conversion? Surgery. 2012;152(2): 173e178.

9.Brodsky A, Matter I, Sabo E, et al. Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: can the need for conversion and the probability of complications be predicted? A prospective study. Surg Endosc 2000; 14:755–60.

10.ROSEN, Michael; BRODY, Fred; PONSKY, Jeffrey. Predictive factors for conversion of laparoscopic cholecystectomy. *The American journal of surgery*, 2002, 184.3: 254-258.

11.HU, Alan Shiun Yew, et al. Risk factors for conversion of laparoscopic cholecystectomy to open surgery–A systematic literature review of 30 studies. *The American Journal of Surgery*, 2017, 214.5: 920-930.

12. Attili AF, Carulli N, Roda E, et al. Epidemiology of gallstone disease in Italy: prevalence data of the multicenter Italian study on cholelithiasis (M.I.COL.). Am J Epidemiol. 1995;141(2):158e165.

13. Papandria D, Lardaro T, Rhee D, et al. Risk factors for conversion from laparoscopic to open surgery: analysis of 2138 converted operations in the american college of surgeons national surgical quality improvement program. Am Surg. 2013;79(9):914e921.

14. Yol S, Kartal A, Vatansev C, Aksoy F, Toy H. Sex as a factor in conversion from laparoscopic cholecystectomy to open surgery. JSLS. 2006;10(3):359e363.

15. Yetkin G, Uludag M, Oba S, Citgez B, Paksoy I. Laparoscopic cholecystectomy in elderly patients. J Soc Laparoendosc Surg. 2009;13(4):587e591.

16. Simopoulos C, Botaitis S, Polychronidis A, Tripsianis G, Karayiannakis AJ. Risk factors for conversion of laparoscopic cholecystectomy to open cholecystectomy. Surg Endosc Other Interv. Tech. 2005;19(7):905e909.

17.Liu CL, Fan ST, Lai EC, et al. Factors affecting conversion of laparoscopic cholecystectomy to open surgery. Arch Surg 1996;131: 98–101.

18. Sakpal SV, Bindra SS, Chamberlain RS. Laparoscopic cholecystectomy conversion rates two decades later. *JSLS.* 2010;14: 476–483.

19. Simopoulos C, Botaitis S, Polychronidis A, Tripsianis G, Karayiannakis AJ. Risk factors for conversion of laparoscopic cholecystectomy to open cholecystectomy. *Surg Endosc Other*

Interv Tech. 2005;19:905–909.

20. van der Steeg HJJ, Alexander S, Houterman S, Slooter GD, Roumen RMH. Risk factors for conversion during laparoscopic cholecystectomy: experiences from a general teaching hospital. *Scand J Surg.* 2011;100:169 –173.

21. Iqbal PE, Saddique MO, Baloch TA. Factors Leading To Conversion In Laparoscopic Cholecystectomy. Pak J Surg 2008;24(1):9–11.

22. Sajid MT, Hussain SM, Bashir RA, Mustafa QA, Ahmed M, Halim A, *et al*. Laparoscopic Cholecystectomy: Experience At A Tertiary Level Hospital. J Ayub Med Coll Abbottabad

2014;26(2):225–9.

Presentation ID / Sunum No= 246

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Cerrahi Özellikte Olmayan Depresyon Fraktüründe Düşünülmesi Gereken Komplikasyon, Venöz Sinüs Obstruksiyonu: Olgu Sunumu

Tuncer TAŞCIOĞLU
S.B.Ü. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Özet

Çökme kırıkları günlük beyin cerrahisi pratiğinde sıkça karşılaştığımız bir durumdur. Genel olarak çöken sahanın muayenesinde parankim basısı varsa, beyin parankimi açık yaradan ekpanse olduysa, yaradan BOS(beyin omurilik sıvısı) gelişi varsa ve radyolojik olarak duramaterin hasarlanmasını işaret eden pnömosefali var ise cerrahi girişim gerekliliği vardır. Kırık venöz sinüs üzerinde ise tedavi daha çok konservatif olarak planlanır. Ancak pratikte venöz sinüsün oblitere olup olmadığı kırığın çökmesi ileri düzeyde değilse ya da hastada BBT(Bilgisayarlı beyin tomografisi) ile açıklanamayan nörolojik gerileme olmayışı ile şüphe uyandırmıyorsa tetkik edilmez. Yazımızda parietal bölge orta hat çökme kırığında çökme cerrahi girişim gerektirmese bile yapılan beyin venografisinde venöz sinüsü oblitere olan bir olguyu sunacağız

Giriş

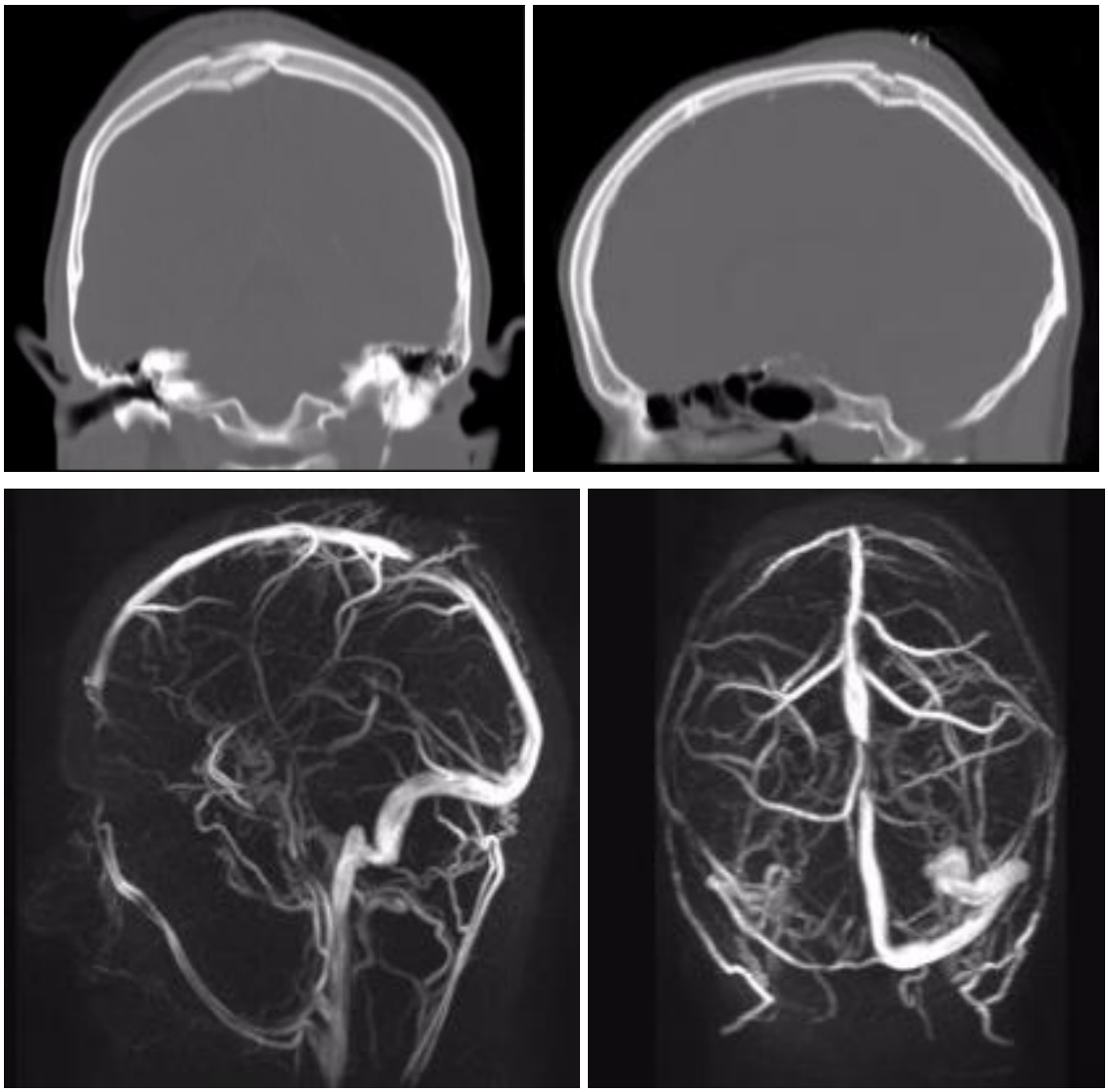
Kraniumun çökme kırıkları kraniumun beyne doğru olan yönelimini ifade eder. Açık yara varlığı, çökme miktarı, hematom varlığı ve venöz sinüs obstrüksiyonu varlığının hep birlikte değerlendirilmesi ile konservatif veya cerrahi olarak tedavi edilirler.

Çökme kırıklarında şüphe duyulmadığı zaman gözden kaçacak en önemli komplikasyonlardan birisi venöz sinüs obstrüksiyonudur. Kraniumun çökme kırıklarına bağlı venöz sinüs obstrüksiyonu %11 oranında görülür.(1) Çökme kırıklarında venöz sinüs obstrüksiyonu ek tetkik gerektirdiğinden bu durumdan şüphe edilmesi, belirlenmesinde en önemli aşamadır. En sık sagital sinüste görülürken(1,2) baş ağrısı, görme kaybı, hemiparezi ve hatta belirlenip uygun şekilde tedavi edilmez ise ölüme bile neden olabilir.

Yazımızda , çökme kırığı tespit edilen ve cerrahi düşünülmeyen bir hastada lokalizasyonu nedeniyle venöz sinüs obstrüksiyonun varlığını akılda tutulmasının önemini anlatan bir olgu sunulmuştur.

Olgu

21 yaşında erkek asker hasta, kafasını çarpma nedeniyle ilçenin çok uzağında ki üs bölgesinden hastaneye getirildi acil serviste yapılan Bilgisayarlı Beyin Tomografisinde (BBT) çökme kırığı (Resim 1) tespit edilmesi üzerine yatırıldı, ancak vertekste açık yaranın olduğu, dış tabulanın iç tabulayı geçmemesi ve hematom olmaması nedeniyle cerrahi girişim düşünülmedi takiplerinde şiddetli baş ağrısı olan hastaya kontrol BBT çekildi ek patoloji saptanmayan hastada orta hatta yakın olan çökmesi kırığı nedeniyle süperior sagital sinüse bası varlığını araştırmak amaçlı MR Venografi (Resim 2) yapıldı. MR venografi'de süperior sagital sinüs parietal kısmında obstrüksiyon saptanması üzerine gerek olası cerrahi girişim gerekse daha sıkı takip amaçlı hasta ileri merkeze yönlendirildi.



Tartışma

Çökme kırıklarında ki venöz sinüs oblitrasyonu daha çok lokalize olduğu yer veya yaygın kafatası kırıklarında klinik tablonun artan intrakranial hipertansiyona bağlı olarak değişmesine sekonder şüphe duyulması sonucu tetkik edilmesi ortaya çıkarılır. (3–6) Bu hastamız çok ileri boyutta çökme olmamasına rağmen lokalizasyonu nedeniyle yapılan MR Venografinin önemini göstermektedir. Çökme kırıklıkları sıklıkla parietal bölgede olur ve en sık sagital sinüs etkilenir. (2) Sagital sinüsün posterionrundaki kan akımı anterioruna göre fazladır ve bu nedenle posterior obstrüksiyonlar klinik olarak daha gürültülüdür. Ve çökme kırıklarının yaklaşık yarısında duramaterde hasar görülür.(1,7) Olgu parietal kırığının olması ve süperior sagital sinüsün posteriorunda obstrüksiyon görülmesiyle tipik olmakla beraber lokalizasyona bağlı olarak sinüs ile ilişkili her bölgede görülebilmektedir.(9)

Çökme kırıklarında, dış tabulanın iç tabulayı geçecek kadar çökme olması, çöken parçasının parankim hasarına sekonder nörodefisit oluşturması, dura yaralanması emarelerinin varlığı(bos sızıntısı, pnomosefali ve yaradan beyin herniasyonu) kesin cerrahi endikasyonları oluştururken açık yara ile birlikte olan ancak beyinde paralankim hasarının ve dura yaralanması emarelerinin olmadığı kırıklarda konservatif tedavi seçenek olabilir.(10–12) Ancak dural sinüsler üzerinde olan çökme kırıklarında konsevatif tedavi önerilir buradaki en önemli konu sinüslerde oluşabilecek obstrüksiyonun klinik bulgu verip vermemesidir. Klinik bulgu vermesi cerrahi girişim gerektirebilir.(3–5) olgu açık yaranın olduğu, BOS fistülünün ve beyin dokusunun herniasyonun görülmediği radyolojik olarak çökme miktarının iç tabulayı geçmeyecek kadar olması, pnomoselfali ve parankimal bası bulgularının olmamaması nedeniyle yara yeri suturasyonu yapılarak konservatif tedavi kararının verildiği bir olgudur. Olgumuzun ile ilgili ileri merkezde nelerin yapıldığı

yazının eksikliği olarak düşünülsede burada vurgulanmak istenilen sinüs lokalizyonu ile ilişkili kırıklarda çökme miktarı ileri düzeyde olmasa bile venöz obstrüksiyonun olabileceğini göstermektir.

Sonuç

Çökme kırığının venöz sinüsler üzerinde olması genel olarak konservatif tedaviyi gerektiriken yapılacak olan MR venografide sinüs obstriksiyonu varlığı hastanın takip ve tedavi planmasını değiştirebilir. Özellikle klinik olarak daha kötü olan hastalarda venöz sinüs obstrüksiyonuna bağlı kötüleşmeler maskelenebileceği için sinüs üzerinde olan çökme kırıklarında venöz sinüs obstriksiyonları daha fazla akılda tutulmalıdır.

References

1. Braakman R. Depressed skull fracture: data, treatment, and follow-up in 225 consecutive cases. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 1972;35(3):395–402.
2. Anand Prakash*, Viraat Harsh*, Utkarsh Gupta, Jayendra Kumar AKD. Depressed Fractures of Skull: An Institutional Series of 453 Patients and Brief Review of Literature Abstract. Asian Journal of Neurosurgery. 2018;13(2):29682044.
3. Sarigül S, Ta MÖ, Lu ŞKĞ, Bekar A. Çökme Kırı ğ ının Neden Oldu ğ u Sagittal Sinüs Oklüzyonu : Olgu Sunumu. 2004;30(3):221–3.
4. Fuentes S, Metellus P, Levrier O, Adetchessi T, Dufour H, Grisoli F. Depressed skull fracture overlying the superior sagittal sinus causing benign intracranial hypertension. Description of two cases and review of the literature. British Journal of Neurosurgery. 2005.
5. Uzan M, Dashti SGR, Akman C. Depressed skull fracture overlying the superior sagittal sinus as a cause of benign intracranial hypertension Case report. Vol. 88, J. Neurosurg. 1998.
6. Elshanawany A, Ragab M. Delayed Neurological Deterioration after Depressed Fracture over Superior Sagittal Sinus: Our Experience with 13 Patients. Journal of Neurological Surgery, Part A: Central European Neurosurgery. 2020;81(4):324–9.
7. Jamieson KG, Yelland JD. Depressed skull fractures in Australia. Journal of neurosurgery. 1972;37(2):150–5.
8. Massey J. Patient's progress. Nursing times. 1992;88(24):44–6.
9. Dabscheck G, Hons M, Mackay M, Coleman L, Lo P. Isolated Intracranial Hypertension as a Late Manifestation of Sinus Venous Compression Secondary to a Depressed Skull Fracture. Journal of child neurology. 2008;22(3):2–5.
10. Mukherjee KK, Dhandapani S, Sarda AC, Tripathi M, Salunke P, Srinivasan A, et al. Prospective comparison of simple suturing and elevation debridement in compound depressed fractures with no significant mass effect. Acta Neurochirurgica. 2015;157(2):305–9.
11. Heary RF, Hunt CD, Krieger AJ, Schulder M VC. Nonsurgical treatment of compound depressed skull fractures. J Trauma. 1993;441–7.
12. Van Den Heever CM, Van Der Merwe DJ. Management of depressed skull fractures. Selective conservative management of nonmissile injuries. Journal of Neurosurgery. 1989;71(2):186–90.

Presentation ID / Sunum No= 258

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Akut Miyokard İnfarktüsü Sonrası Erken Dönem Koroner Bypass Operasyonlarının Mortalite ve Morbidite Sonuçları

Assoc. Prof. Dr. Orhan Rodoplu[1] , Assoc. Prof. Dr. Zafer Cengiz Er[2] , Assoc. Prof. Dr. Burak Açıkgöz[3]
[1]Kadıköy Medicana
[2]Bozok Üniversitesi
[3]Bakırköy Sadi Konuk Hastanesi

Özet

Akut myokard ınfarktus (AMI) olgularında mortalite, semptomların görüldüğü ilk dakikalarda en yüksek orandadır. Klinik gözlemler miyokardiyal reperfüzyonu en kısa sürede sağlanmanın önemini vurgulamaktadır. Akut miyokard infarktüsü (AMI) geçirmekte olan hastalar başlangıçta medikal olarak tedavi edilmektedir. Trombolitik ajanların erken dönemde kullanıldığında mortaliteyi azalttığı ve ventrikül fonksiyonlarını koruduğu gösterilmiştir Trombolitik terapi ve anjioplasti birlikte, MI sırasında koroner arter bütünlüğünü ve akım devamlılığını sağlayabilmektedir .

Çalışmanın amacı; Akut ST-Segment Elevasyonlu MI (STEMI) ya da akut Non-ST Segment Elevasyonlu MI (NSTEMI) tanısıyla hastaneye yatırılıp 6 saat içinde yapılan koroner anjiografileri sonucunda erken dönemde izole koroner arter bypass cerrahisi (KABC) uygulanan hastaların morbidite ve mortalite sonuçları ile, elektif koroner anjiografi sonrası koroner arter hastalığı saptanıp izole KABC uygulanan hastaların morbidite ve mortalite sonuçlarını karşılaştırmaktır.

Hastalar ve yöntem**:** Çalışmaya merkezimizde Kasım 2011-Ocak 2013 yılları arasında KABC uygulanan 139 hasta dahil edilmiştir. Akut MI sonrası erken dönem KABC uygulanan 17'si kadın, 62'si erkek, yaş ortalaması 61.4±1 olan STEMI veya NSTEMI geçirmiş 79 hastayla (grup 1), 17'si kadın 43'ü erkek olan yaş ortalaması 60.1±1 olan STEMI veya NSTEMI geçirmemiş erken dönem KABC uygulanan 60 hasta (grup 2) karşılaştırılmıştır.

Sonuç**:** Akut MI geçirmiş grupta inotrop kullanımındaki ve yoğun bakım yatış süresindeki artış istatiksel olarak anlamlı artmıştı. Her iki grupta 24 saatlik drenaj miktarları, extübasyon süreleri, postoperatif atrial fibrilasyon , serebrovasküler olay ve enfeksiyon oranları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Total mortalitede anlamlı farklılık görülmedi.

Yorum**:** KABC operasyonu; Akut MI sonrası erken dönemde, seçilmiş hastalarda, kabul edilebilir mortalite ve morbidite oranlarıyla güvenli ve başarılı bir şekilde yapılabilir.

Anahtar Kelimeler**:** Akut myokard infarktüsü, erken dönem koroner arter bypass cerrahisi.

MORTALITY AND MORBIDITY RESULTS OF EARLY CORRELATION CORONARY BYPASS OPERATIONS AFTER ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Abstract

In acute myocardial infarction (AMI) cases, mortality is highest in the first minutes of symptoms. Clinical observations emphasize the importance of providing myocardial reperfusion as soon as possible. Patients undergoing acute myocardial infarction (AMI) are initially treated medically. It has been shown that thrombolytic agents reduce mortality and protect ventricular function when used early. Together, thrombolytic therapy and angioplasty can provide the integrity and continuity of the coronary artery during MI.

The aim of the study: Patients with acute ST-segment elevation MI (STEMI) or acute non-ST segment elevation MI (NSTEMI) who were hospitalized for acute coronary angiography and isolated from coronary angiographies within 6 hours underwent elective coronary artery bypass surgery (CABS). The aim of this study is to compare the morbidity and mortality results of coronary artery disease after coronary angiography.

Patients and methods: 139 patients who underwent CABS between November 2011 and January 2013 were included in the study. 17 female, 62 male patients underwent early CABS after acute MI, 79 patients (group 1) with STEMI and NSTEMI with a mean age of 61.4 ± 1, The mean age was 60.1 ± 1 in the group consisting of 17 female and 43 male, and 60 patients (group 2) who did not undergo NSTEMI underwent early CABS.

Result: The increase in inotropic use and intensive care unit stay was statistically significant in patients with acute MI. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of 24-hour drainage amounts, excretion times, postoperative atrial fibrillation, cerebrovascular events and infection rates. There was no significant difference in total mortality.

İnterpretation: CABS operation; It can be performed safely and successfully with acceptable mortality and morbidity rates in selected patients in the early period after acute MI.

Keywords: Acute myocardial infarction, Early - stage coronary artery bypass surgery.

Giriş

Akut myokard ınfarktus (AMI) olgularında mortalite, semptomların görüldüğü ilk dakikalarda en yüksek orandadır. Klinik gözlemler miyokardiyal reperfüzyonu en kısa sürede sağlanmanın önemini vurgulamaktadır. AMI geçirmekte olan hastalar başlangıçta medikal olarak tedavi edilmektedir. Trombolitik ajanların erken dönemde kullanıldığında mortaliteyi azalttığı ve ventrikül fonksiyonlarını koruduğu gösterilmiştir. Trombolitik terapi ve anjioplasti birlikte, MI sırasında koroner arter bütünlüğünü ve akım devamlılığını sağlayabilmektedir.[(1)] Koroner arter baypas cerrahisi (KABC) günümüzde tüm dünyada kalp cerrahisinde en sık yapılan ameliyat olarak literatürde yer almaktadır. KABC endikasyonu aldıktan operasyona kadar geçen sürenin uzaması hastalarda anksiyete, depresyon ve psikolojik gerginliğe sebep olmakta ve bu olumsuz etkilerin operasyondan sonra da devam ettiği bildirilmiştir [(2)] . Bu yüzden ülkeler kendi sağlık sistemleri ve olanakları dahilinde KABC öncesi bekleme süresini en aza indirecek mekanizmalar ve algoritmalar geliştirme ve erken operasyondan en fazla yarar görecek hasta gruplarını belirleme çabasına girmişlerdir.

Bu çalışmanın amacı; Akut ST-Segment Elevasyonlu MI (STEMI) veya akut Non-ST Segment Elevasyonlu MI (NSTEMI) tanısıyla hastaneye yatırılıp 6 saat içerisinde yapılan koroner anjiografileri sonucunda operasyon kararı alınan hastalara erken dönemde uygulanan izole KABC operasyonlarının mobidite ve mortalite sonuçları ile, anjina şikayeti ile hastaneye başvurmuş, STEMI ya da NSTEMI geçirmeyen, yapılan elektif koroner anjiografileri sonucunda koroner arter hastalığı saptanıp izole KABC kararı alınmış hastaların erken dönemde uygulanan operasyonlarının morbidite ve mortalite sonuçlarının karşılaştırılmasıdır.

Materyal ve Metod

Merkezimizde (Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi Kliniğinde) Kasım 2011- Ocak 2013 yılları arasında KABC uyğulanan 139 hasta retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Hastalar akut MI tablosu olup olmamasına göre iki gruba bölündü. Bu olgulardan akut MI geçirmiş KABC uygulanan 79 hasta çalışma grubu (Grup 1; 62 erkek,17 kadın, 61±5 yaş ortalaması), akut MI geçirmemiş KABC uygulanan 60 hasta kontrol grubu (Grup 2; 43 erkek,17 kadın, 60,1±9.9 yaş ortalaması) olarak belirlendi. STEMI yada NSTEMI tanısıyla hastaneye yatırılıp akut MI sonrası ilk 6 saat içinde koroner anjiografileri yapıldıktan sonra operasyon kararı alınan ve erken dönemde KABC uygulanan ardışık 79 hasta (grup 1) ile, elektif koroner anjiografileri sonucunda operasyon kararı alınmış ve KABC uygulanan ardışık 60 hasta (grup 2) olarak sınıflandırıldı. Hastaların demografik özellikleri, kardiyak öyküleri ve perioperatif verileri hastane kayıtlarından elde edildi. Hastaların postoperatif inotrop kullanımı, intra aorttik balon pompası (İABP) kullanım gereksinimi, drenaj miktarı, atrial fibrilasyon, yoğun bakım yatış süresi,

reentübasyon,enfeksiyon, serebrovaskuler olay ,revizyon gibi morbiditeleri ve erken dönem mortalite verileri kayıt altına alınarak 30 gün süre ile takip edildi.

Çalışmaya Alınma Kriterleri: Bilgilendirme formunu okuyup, onam formunu imzalayan ve elektif koşullarda kardiyopulmoner baypas (KPB) kullanılarak açık kalp cerrahisi uygulanan, 18-90 yaş arası hastalar dahil edilmiştir. Preoperatif EF %30 ve üstünde olan. Beklenen KPB zamanı 30 dakikanın üzerinde olan. Bilinen serebrovasküler olay ve stroke öyküsü olmayan , psikotik ve nevrotik hastalığı bulunmayan hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri: Bilgilendirme formunu okuyup onam vermeyen, bilinen malignitesi olan, preoperatif enfeksiyonu olan, preoperatif böbrek hastalığı tanısı alan (herhangi bir böbrek fonksiyon testinde bozukluk tespit edilen), preoperatif karaciğer hastalığı tanısı alan (karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk tespit edilen), bilinen kronik hastalığı olan, ejeksiyon fraksiyonu % 30 ve altında olan , operasyon sonrası gelişen komplikasyon nedeniyle ikinci kez operasyona alınan hastalar değerlendirme dışı bırakılmıştır.

Cerrahi teknik: Genel anestezi altında supin pozisyonda primer mediyan sternotomi yapılır. Sonrasında ıntererior mamarian arter (IMA) ve sağ veya sol vena safena manga greftleri hazırlanır. Perikard açıldıktan sonra askıya alınır. Hastalara 300U/kg dozunda heparin verilir. Aortaya 2 adet purse string dikiş konulur. Aorta aortik kanül ile kanüle edilerek arteryel akım sağlanır. Sağ atrium apendiksden iki aşamalı kanul konularak venöz dönüş sağlanır. Asendana ortaya kardiyopleji için kanül yerleştirilir. Sistemik ısı tüm hastalarda 28-32 santigrat derecede tutulur. KPB için hollow-fiber oksijanatör ve entegre arteryel filtre kullanılır. Asendan aortaya kros klemp konulur ve soğuk kan kardiyoplejisi antegrad ve/ veya retrograd yolla verilir. Distal korener anastomozları 7/0 prolen ile tamamlanır. Distal anostomozlar sonrası ısınmaya geçilerek kros klemp kaldırılır. Proksimal anostomozlar KBP altında kalp çalışırken tamamlanmaktadır. Ventriküle bir adet pace teli yerleştirilir. Hastanın 37 santigrat dereceye ısınmasıyla ve diğer parametrelerin normale dönmesiyle KPB'den çıkılır. Kanama kontrolünü takiben göğüs tüpü mediastene ve toraks dreni sol toraksa yerleştirilir. Sternum, fasya ve ciltaltı dokular vicryl kullanılarak anatomik planda kapatılarak operasyona son verilir.

İstatistik-Metod

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken SPSS 16.0 programı kullanıldı.Kategorik değişkenler sayı (%), sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, dağılım düzensizliği olan sürekli değişkenler ortanca değer olarak ifade edildi. Veriler ortalama Fischer's Exact Test, Pearson Ki-kare, Independent Samples Test ile istatistiksel olarak değerlendirildi. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

	Grup 1: MI geçirip CABG uygulanan koroner arter hastaları	Grup 2: MI geçirmeyip CABG uygulanan elektif koroner arter hastaları	P
Hasta sayısı(n)	79	60	
Yaş(yıl)	61.4±9.6	60.1±9.9	.405
DM(n,%)	29, %36.7	21, %35	.835
HT(n,%)	63, %79,7	44, %73,3	.374
HL(n,%)	45, %56,9	28, %46,6	.229
Heredite (n,%)	41, %51,8	16, % 26,6	.003
PAH(n,%)	1, %1,2	4, %6,66	.109
Sigara(n,%)	56, %70.8	41, %68,3	.619
KOAH(n,%)	25, %31,6	15, %25	.391
Pre-op B blokor kullanımı	58, %73,4	39, %65	.284

Tablo 1: Preoperatif hasta özellikleri

Bulgular

Grup 1; Akut MI (STEMI ya da NSTEMI) sonrası koroner anjiografileri ilk 6 saat içerisinde yapıldıktan sonra operasyon kararı verilmiş ardışık 79 hastadan, grup 2 ise; elektif koroner anjiografi sonrası izole CABG uygulanan ardışık 60 koroner arter hastasından oluşuyordu. Hastaların ortalama yaşı grup 1'de 61.4±9.6, grup 2'de 60.1±9.9 idi. Cinsiyetlere göre dağılımlara bakıldığında grup 1'de kadın/erkek oranı 17/62 %21,52 - %78,48; grup 2'de 17/43 % 28.33-%71.66 idi (Tablo 1).

	Grup 1: MI geçirip KABG uygulanan koroner arter hastaları	Grup 2: MI geçirmeyip KABG uygulanan elektif koroner arter hastaları	P
Greft sayısı	3.3±1	3.2±1	.474
Xklemp, dak.	66.1±28.7	61.8±27.2	.382
KPB, dakika	87.9±34	80.8±33	.222

MI: Myokard infarktüsü,KPB: Kardiyopulmoner Bypass, KABG: Koroner Arteryel Bypass Greftleme

Tablo 2: İntraoperatif hasta verileri

Grup 1'de akut MI sonrası hastalara CABG ortalama 7.2±3 gün , median altı gün sonra uygulandı. Vakaların CABG uygulanma zaman aralığı 1-15 gün arasında idi .Her iki grup arasında demografik özellikler ve risk faktörleri açısından anlamlı farklılıklar yoktu. Preoperatif hasta özellikleri, eşlik eden hastalıkları, % EF değerleri görülmektedir (Tablo 1).İntraoperatif hasta verileri ele alındığında,akut MI geçirmiş grupta (grup 1) greft sayısı daha fazla (3.3±1' e karşılık 3.2±1, P=0.474), kros klemp süresi(66.1±28.7 dak. vs. 61.8±27.2dak; p=0.382)ve kardiopulmoner bypass süresi (87.9±34dk'ya karşılık 80.8±33 dk , P=0.222) daha uzun olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 2).Grup 1'de 20 hastaya postoperatif inotrop ilaç desteği gerekirken grup 2'de 7 hastaya gerekli olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.034) (Tablo 3).

	Grup 1: MI geçirip KABG uygulanan koroner arter hastaları	Grup2: MI geçirmeyip KABG uygulanan koroner arter hastaları	P
İnotrop kullanımı	20, %25,31	7, %11,6	.044
İABP	13, %16,4	4, %6,6	.081
Drenaj miktarı (cc)	418.9±201.4	377.5±109.1	.152
Atrial Fibrilasyon	17, %21,5	12, %20	.827
Yoğun bakım yatış süresi	2.7±1.4	2.1±1.2	.025
Reentübasyon	2, %2,5	3, %5	.652
Enfeksiyon	2, %2,5	0, %0	.506
Serebrovasküler olay	2, %2,5	3, %5	.652
Revizyon	1, %1,2	0, %0	1.0

Tablo 3: Postoperatif hasta verileri

Grup 1'de 13 hastaya, grup 2'de 4 hastaya postoperatif İABP kullanıldı. Her iki gruptada preoperatif IABP kullanımı olmamış tüm IABP destekleri pompadan çıkış ve düşük debi sendromu tedavisi amacı ile kullanılmıştır. Postoperatif İABP kullanımında grup 1'de grup 2 ile karşılaştırıldığında hafif artış saptanmıştır ancak; istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p=0.081). 24 saatlik drenaj miktarları grup 1'de 418.9±201.4 cc, grup 2'de 377.5±109.1 cc idi.

		Grup 1: MI geçirip KABG uygulanan hastalar	Grup 2: MI geçirmeyip KABG uygulanan hastalar	P
Hastane içi mortalite	n (%)	5(%6)	3(%5)	.520

Tablo 4:Mortalite verileri

Atrial fibrilasyon grup 1'de 17 (%21,5) hastada gelişirken grup 2'de 12(%20) hastada gelişti(p=0.827). Postoperatif serebrovasküler olay grup 1'de 2 hastada, grup 2'de 3 hastada gelişti (p=0.372). Postoperatif enfeksiyon grup 1'de 2 hastada gelişirken grup 2'de gözlenmedi (p=0321).Yoğun bakım yatış süresi grup 1'de 2.7±1.4 iken, grup 2'de 2.1±1.2 idi. Yoğun bakım yatış süresinde grup 1'de grup 2 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (p=0.025). Her iki grup bu veriler açısından karşılaştırıldığında inotrop ilaç kullanımı, İABP kullanımı veyoğun bakım yatış süresi dışında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (p > 0.05) (Tablo 3).Grup 1'de 5 hastada, grup 2'de 3 hastada mortalite mevcuttu. Her iki grupta hastane içi total mortalitede anlamlı farklılık görülmemiştir (p = 0.520) (Tablo 4).

Tartışma

Akut MI sonrası cerrahi olarak koroner arter revaskülarizasyonunun optimal zamanlamasının ne olduğu halen tartışmalı, sonuçları değerlendirilen, netlik kazanmamış bir olgudur. Zorluklarına ve risklerine rağmen cerrahi revaskülarizasyonun mutlak endike olduğu durumlar vardır. [3,4,5]

Güncel cerrahi revaskülarizasyon yöntemlerimiz myokardiyal kaybı minimize etmesine ve reinfarktları azaltmasına rağmen; erken reperfüzyonun deneysel modellerde peri-infarkt hemoraji, ödem ve nekrozla sonuçlanabildiği gösterilmiştir.[6,7] Akut MI sonrası CABG'in zamanlaması ve cerrahi sonuçlarını inceleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır. Çoğu çalışmada operasyona bağlı gelişen mortalite değişkeni dikkate alınarak operasyon zamanlaması gösterilmiştir. 1988-2010 yılları arasında yayınlanmış 18 çalışmanın 7'sinde (%39) erken dönem CABG ile artmış mortalite oranları arasında bağımsız bir ilişki rapor edilmiştir. 7 çalışmanın 6'sı son dönemde yapılmış olan çalışmalardır.[8-9] Diğer 11 (%61) çalışmada CABG ile artmış mortalite oranları arasında bağımsız bir ilişki saptanmamıştır. (10-11)Acil cerrahi yapılan (< 24 saat), post-MI stabil yada unstabil anjinası olan, 65 yaş üstündeki yüksek risk kategorisindeki hastalarda mortalite oranlarında artış görüldüğü gösterilmiştir.[12,13] Tüm bu çalışmaların sonucunda STEMI ya da NSTEMI sonrasında erken dönem operasyona alınan yüksek riskli olmayan hastalarda erken dönem CABG ile operatif mortalite arasında ilişki saptanmamıştır.[8] Çoğu çalışmada erken dönem CABG ile ilşkili artmış mortalite oranlarının operasyona kadar geçen zamandan ziyade riski arttıran ek faktörlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. [11]

Thielmann ve ark. akut MI sonrası acil yada erken dönem alınan hastaların morbidite ve mortalite sonuçlarının prediktörlerini inceledikleri çalışmalarında NSTEMI ve elektif koroner vakalarında troponin değerlerinin >1.5 ng/ml olduğu vakalarda operatif mortalitede artış saptamışlardır. [15,16] Benzer diğer çalışmalarda preoperatif troponin değerlerinin operatif mortalitenin güvenilir bir belirleyici faktörü olduğu gösterilmiştir. [17] Ayrıca STEMI sonrası acil ve erken dönem CABG operasyonunun prediktörleri ve sonuçlarını inceledikleri çalışmalarının sonucunda; preoperatif kardiyojenik şokun, bayan cinsiyetin ve operasyona kadar geçen sürenin morbidite ve mortalite sonuçlarını etkileyen major değişkenler olduğunu raporlamışlardır. [18,16] Bu çalışmada akut MI sonrası ortalama hastane içi mortalite oranını %8.7 bulmuşlardır. [18] Akut MI sonrası ilk 6 saatte opere edilen grubun mortalite oranını %10.8, 7-24 saat arasında opere edilen grubun mortalite oranını %23.8, 1-3 gün arasında opere edilen grubun mortalite oranını %6.7, 4-7 gün arasında opere edilen grubun mortalite oranını %4.2, 8-14 gün arasında opere edilen grubun mortalite oranını (%2.4) bulmuşlardır. Akut MI semptomları başladıktan 6 saat içerisinde yapılan cerrahi

revaskülarizasyonun % 10 civarında mortalitesi olduğunu ve eğer mümkünse; STEMI hastalarının medikal tedavi ile hemodinamik olarak stabilize edilip cerrahi revaskülarizasyonun en az 3 gün ertelenmesinin mortalite oranlarını % 25 kadar düşürdüğünü bildirmişlerdir. [18] Lee ve ark. STEMI sonrası ilk 3 gün içerisinde CABG yapılan hastalarla, NSTEMI sonrası ilk 3 gün içerisinde CABG yapılan hastaların sonuçlarını karşılaştırdıklarında STEMI grubunda artmış mortaliteoranları saptamışlardır. [19,20] STEMI/NSTEMI sonrası erken dönem CABG operasyonlarının sonuçlarının karşılaştırıldığı 15 çalışmanın 5'inde STEMI lehine artmış mortalite oranları saptanmıştır . Diğer 10 çalışmada anlamlı farklılık saptanmamıştır.[14] Çalışmamızda akut MI (STEMI ya da NSTEMI) sonrası erken dönemde KABC (max. 15 gün içerisinde median 6 gün) yapılmasının mortalite oranlarını negatif etkilemediğini gösterdik. Grup 1'de hastaneiçi mortalite oranları 5 hasta ile %6, Grup 2'de hastaneiçi mortalite 3 hasta ile %5 idi. Aynı şekilde postoperatif major komplikasyonlar açısından da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Grup 1'de inotrop ilaç kullanımı Grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı olarak fazla bulundu. Grup 1'de İABP kullanımında Grup 2'ye göre hafif artış saptandı ancak; istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Sonuç

CABG operasyonu; Akut MI sonrası erken dönemde, seçilmiş hastalarda, kabul edilebilir mortalite ve morbidite oranlarıyla güvenli ve başarılı bir şekilde yapılabilir.

Referanslar

1. Bozat T, Sarıkamış Ç, Koca V, Yavuz Ş, Özdemir A. Akut Miyokard Infarktüsünde Primer Anjiyoplasti. Türk Kardiyol Dern Arş 1997;25:149-152

2. Ulaş Mustafa M, Çağlı K, Lafçı G, Gedik S, Korkmaz K, Paç M. Koroner Bypass Cerrahisi ve Psikiyatrik Komplikasyonlar. İÜ Kardiyol Enst Derg, 2007;6 (2):33-37.

3. Caceres M, Weiman Darryl S : Optimal Timing of Coronary Artery Bypass Grafting in Acute Myocardial Infarction; Ann Thorac Surg 2012; 84: 17-24)

4. Yavuz S, Eris C, Ata Y, Celkan A, Mavi M, ÖZDEMİR İ.A.: Akut Miyokard İnfarktüsünde Koroner Bypass Cerrahisi; Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi; Kasım 1998, Cilt 6, Sayı 6, Sayfa (lar), 465-472.

5. Yavuz S. Surgery as early revascularization after acute myocardial infarction. Anadolu Kardiyoloji Dergisi 2008;8 Suppl 2: 84-92.

6. Pirzada FA, Weiner JM, Hood WB Jr. Experimental myocardial infarction. 14. Accelerated myocardial stiffening related to coronary reperfusion following ischemia. Chest 1978;74:190-5.

7. Roberts CS, Schoen FJ, Kloner RA. Effect of coronary reperfusion on myocardial hemorrhage and infarct healing. Am J Cardiol 1983;52:610-4

8. Parikh SV, de Lamos JA, Jessen ME, et al; CRUSADE and ACTION Registry –GWTG Participants. Timing of in hospital coronary artery bypass greft surgery for non-ST segment elevation myocardial infarction patients: results from the National Cardiovascular Data Registry ACTION Registry-GTWG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry- Get With The Guidelines). JACC Cardiovascular Interview 2010; 3: 419-27.

9. Lee DC, Oz MC, Weinberg AD, Ting W, Optimal timing of revascularization: transmural versus nontransmural acute myocardial infarction. Ann Thorac Surg 2001; 71: 1197-202.

10. Lee JH, Murrell HK, Strony J, et al. Risk analysis of coronary bypass surgery after acute myocardial infarction. Int J Cardiol 1997; 69:209-16.

11. Curtis JJ, Walls JT, Salam NH, et al. Impact of unstable angina on operative mortality with coronary revascularization at varying time intervals after myocardial infarction. J Thorac Cardiovasc Surg 1991;102:867-873.

12. Caceres M, Weiman Darryl S : Optimal Timing of Coronary Artery Bypass Grafting in Acute Myocardial Infarction; Ann Thorac Surg 2012; 84: 17-24) .

13. Thielmann M, Neuhauser M, Marr A, et al. Predictors and Outcomes of Coronary Artery Bypass Grafting in ST Elevation Myocardial Infarction. Ann Thorac Surg 2007;84:17-24

14. Creswell LL, Moulton MJ, Cox JL, Rosenbloom M. Revascularization after myocardial infraction. Ann Thorac Surg 1995;60:19-26.

15. Thielmann M, Massoudy P, Neuhauser M, et al. Prognostic value of preoperative cardiac troponin I in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery. Chest 2005; 128:3526-36.

16. Thielmann M, Massoudy P, et al. Risk stratification with cardiac troponin I in patients undergoing elective coronary artery bypass surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2005;27:861-9

17. Paparella D, Scrascia G, Paramythiotis A, et al. Risk stratification with cardiac troponin I to assess midterm risks of coronary bypass grafting operations in patients with recent myocardial infarction. Ann Thorac Surg 2010;89:696-702.

18. Thielmann M, Massoudy P, Neuhauser M, et al. Prognostic value of preoperative cardiac troponin I in patients undergoing emergency coronary artery bypass surgery with non ST- elevation or ST-elevation acute coronary syndromes. Circulation 2006;114(1 Suppl):I448-53.

19. Lee DC, Oz MC, Weinberg AD, Ting W. Appropriate timing of surgical intervention after transmural acute myocardial infarction. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;125:115-9.

20. Lee DC, Oz MC, Weinberg AD, Ting W, Optimal timing of revascularization: transmural versus nontransmural acute myocardial infarction. Ann Thorac Surg 2001; 71: 1197-202

Presentation ID / Sunum No= 265

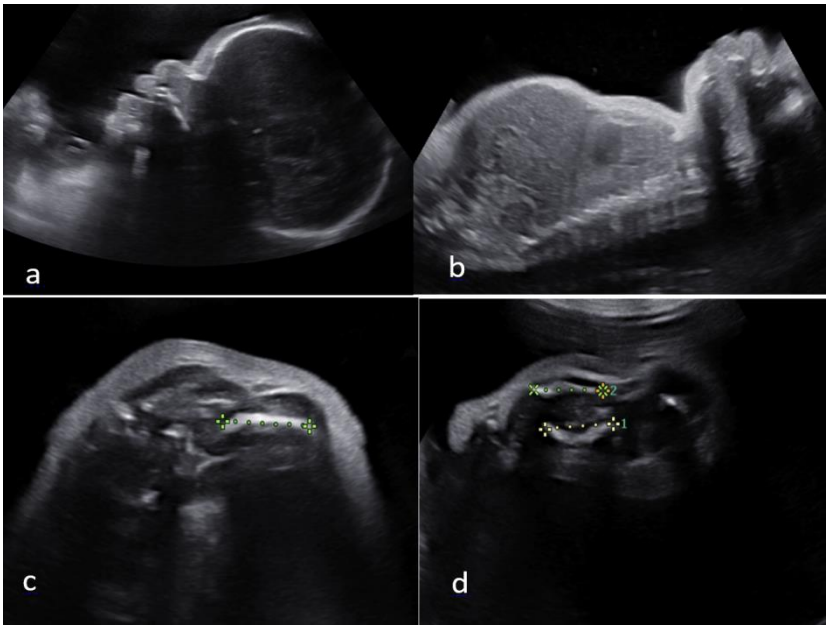
Oral Presentation / Sözlü Sunum

Üçüncü Trimesterde Tanı Konulan Tanatoforik Displazi Olgusu

Dr. Gülşah Dağdeviren[1]
[1]*T.C. Sağlık Bakanlığı Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi*

Amaç: İskelet displazileri kemik ve kıkırdakların anormal gelişim ve büyümeleri ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur (1). Her 10.000 doğumda ortalama 2,4 vakada görülmektedir (2). Tanatoforik displazi (TD) en sık gözlenen konjenital letal iskelet displazisidir (2). TD insidansı 1/20.000 ile 1/50.000 arasında bildirilmektedir (3). Prenatal dönemde saptanan bu nadir olguyu sunmayı amaçladık.

Olgu : Eşi ile arasında akrabalık bulunmayan, 25 yaşında, gravida 3, parite 2, 2 kez geçirilmiş sezeryan öyküsü olan takipsiz gebe, sancı şikayeti ile acil servise başvurdu. Son adet tarihine göre gestasyonel yaşı 34 hafta 1 gün olan hastaya yapılan obstetrik ultrason incelenmesinde BPD: 99mm 40hf 5g, HC: 339mm 39 hf 1g, AC: 289mm 32hf 6g, TC:207mm, FL: 25mm 17 hf 5g, diğer bütün uzun kemikler femur ile aynı oranda kısa izlendi. Olgumuzda ekstremitelerde ciddi mikromeli, kısa ve eğri femur, makrosefali, frontal bossing, basık burun kökü ve hipoplazik toraks ve şiddetli polihidramniyos mevcuttu (şekil 1). Mevcut bulgularla hastada Tanatoforik Displazi tip 1 düşünüldü. Eylemde mükerrer sezeryan endikasyonu ile 2000 gr, 35cm, canlı erkek bebek 9/10 Apgar ile sezeryanla doğurtuldu. Postnatal klinik değerlendirmede; megalosefali, burun kökü basık, geniş alın, frontal bossing, dar toraks, ekstremitelerde ve parmaklarda belirgin kısalık gözlendi (şekil 2). Direk grafide kısa kostalar ve ekstremiteler izlendi (şekil 3). FGFR3 geni ve ayrıca olası kromozomal bozukluklar açısından fetal karyotip analizi için periferik kan örneği gönderildi, sonuçlar beklenmektedir. Olgumuz postnatal 6. gününde pulmoner hipoplazi tanısı ile ventilatörde izlenmektedir.



Şekil 1. Prenatal ustrasonografi görüntüleri (a) frontal bossing ve basık burun kökü, (b) dar toraks (tc/ac<0,8), (c) kısa ve eğri femur (d) kısa ve eğri tibia, fibula görülmektedir.

Şekil 2. Olgunun fenotipik görünümü

Şekil 3. Postnatal 1. Gününde X-ray görüntüsü, kısa kostalar ve uzun kemiklerde simetrik kısalık dikkati çekmektedir.

Sonuç: En sık görülen iskelet displazileri, tanatoforik displazi, akondroplazi, akondrogenezis ve osteogenezis imperfekta'dır. Prenatal ultrason incelemesinde iskelet displazilerinin tanısı %40 oranında yapılabilmektedir. Ayırıcı tanı zor olsada, ölümcül tip displazilerde prenatal tanı doğruluk oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Prenatal tanıda; ekstremite kısalığının sınıflandırılması, ekstremitelerde sayısal/yapısal bozukluğun değerlendirilmesi, mineralizasyon defekti varlığı ve pulmoner hipoplazinin değerlendirmesi yapılmalıdır.

Referanslar

1. Shohat M, Rimoin DL. The Skeletal Dysplasias. In: Lifshitz. Pediatric Endocrionology. New York: Informa Healthecare; 2007. p.145-162.

2.Dighe M, Fligner C, Cheng E, Warren B, Dubinsky T. Fetal skeletal dysplasia: an approach to diagnosis with illustrative cases. Radiographics 2008; 28: 1061-77

3. Martínez-Frías ML, Ramos-Arroyo MA, Salvador J. Thanatophoric dysplasia: an autosomal dominant condition?. Am J Med Genet 1988;31:815-20.

Presentation ID / Sunum No= 278

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Polikistik Over Sendromlu Olgularda Ovulasyon İndüksiyonunda Rekombinant FSH ve Yüksek Saflıkta Üriner FSH Uygulamalarının Karşılaştırılması

Dr. Zeliha Atak[1], Prof. Dr. Gürkan Bozdağ[2], Prof. Dr. Timur Gürgan[2]
[1]Bursa Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Bursa, Türkiye
[2]Hacettepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara,Türkiye

ÖZET

Amaç: Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınların %5-10'unu etkileyen endokrinopatilerden biri olup oligoanovulatuar infertilitenin de en sık sebebidir. Bu prospektif çalışma infertil PKOS hastalarında yüksek saflıkta üriner follikül stimüle edici hormon (HP-uFSH) ve rekombinant follikül stimüle edici hormon (rFSH) etkinliklerini, maliyet yarar analizi yaparak belirlemek üzere düzenlenmiştir.

Materyal-Metod: Mart 2009- Ekim 2009 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'ne infertilite tedavisi amacı ile başvuran ve Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı almış 31 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar iki gruba ayrılarak rFSH grubunda 16 hastaya uygulanan 18 siklus, HP-uFSH grubunda 15 hastaya uygulanan 17 siklus sonucu değerlendirilmiştir.

Bulgular: Stimülasyon süresi, siklus başına ortalama kullanılan gonadotropin miktarı, monofolliküler gelişim, ortalama matür follikül sayısı, human koryonik gonadotropin (hCG) günü ortalama endometrium kalınlığı ve estradiol (E_2) düzeyleri, ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır. Pozitif β-hCG oranı rFSH grubunda %27.8(5/18) ve HP-uFSH grubunda %17.6 (3/17) olarak bulunmuştur (p=0.38). Klinik gebelik oranları ise rFSH grubunda %22.2 (4/18) iken HP-uFSH 17.6%(3/17) olarak belirlenmiştir (p=0.53). Siklus başına maliyet HP-uFSH grubunda daha düşük olarak bulunmuştur (rFSH:571.73TL/siklus, HP-uFSH:366.41TL/siklus). Maliyet yarar analizi her grup için toplam gonadotropin maliyetinin gebelik sayısına bölünmesi ile belirlenmiş olup rFSH için 2572.76TL ve HP-uFSH 2076.35TL şeklinde bulunmuştur. Her grupta birer tane olmak üzere toplam iki hastada OHSS gelişmiş olup abortus ya da çoğul gebelik olgusu her iki grupta da gözlenmemiştir.

Sonuç: PKOS hastalarında IUI sikluslarında rFSH ve HP-uFSH uygulamaları neticesinde literatür ile benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Denek sayısının az olduğu göz ardı edilmemekle beraber HP-uFSH kolundaki gebelik başına maliyetin daha düşük olması dikkate değerdir. PKOS hastalarına uygulanan kontrollü ovaryan stimülasyon protokollerinde rFSH ve HP-uFSH'nin etkinliğini maliyet yarar analizi yaparak karşılaştıran daha geniş prospektif randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu, maliyet yarar analizi, ovulasyon indüksiyonu, gebelik oranları.

Recombinant FSH versus highly-purified urinary FSH for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome

Aim: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrinopathies affecting 5-10% of women of reproductive age. This prospective study was designed to determine the effectiveness of highly purified urinary follicle-stimulating hormone (HP-uFSH) and recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH) in infertile PCOS patients.

Material and Method: Thirty-one clomiphene citrate resistant patients who were admitted to Hacettepe University Hospital for infertility treatment between March 2009 and October 2009 and were diagnosed with PCOS according to Rotterdam criteria were included in the study. The patients were divided into two groups and the results of 18 cycles applied to 16 patients in the rFSH(n=16) group and 17 cycles applied to 15 patients in the HP-uFSH(n=15) group were evaluated.

Results: There were no statistically significant difference in days of stimulation, amount of FSH required, mean mature follicle number, monofollicular development, estradiol (E_2) concentration and endometrial thickness on human chorionic gonadotropin (hCG) day and ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) incidence between rFSH versus HP-uFSH groups. The positive β-hCG rate was 27.8% (5/18) in the rFSH group and 17.6% (3/18) in the HP-uFSH group (p=0.38). Clinical pregnancy rate, as defined by the presence of a gestational sac, was 22.2% (4/18) with rFSH versus 17.6%(3/17) with HP-uFSH (p=0.53). The cost per cycle was lower in HP-uFSHgroup (rFSH:571.73TL/cycle, HP-uFSH: 366.41TL TL/cycle). The cost-effectiveness ratio was calculated multiplying the cost per cycle by the total number of cycles performed in each group, then dividing the result for the number of clinical pregnancies obtained in the group during the trial. The cost-effectiveness ratio was 2572.76TL in the rFSHgroup and 2076.35TL in the HP-uFSH group. Two subjects experienced OHSS during the study, one in each treatment group. No abortion or multiple pregnancies were occured.

Conclusion: The results of this study demonstrated that cost-effectiveness ratio was lower in the HP-uFSH group, but there is not enough evidence to recommend one of these products over the other because of the limited number of patients. More prospective randomized clinical trials are required to determine the true efficacy and cost-effectiveness ratio of using rFSH and HP-uFSH preparations for controlled ovarian stimulation in PCOS patients.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, ovulation induction, pregnancy rates, cost-effectiveness ratio.

GİRİŞ

İnfertilite, bir yıllık korunmasız ilişki sonrasında gebelik olmaması olarak tanımlanmaktadır (Zegers-Hochschild, 2009). Anovulatuar infertilitenin en sık nedenini ise polikistik over sendromu (PKOS) oluşturmaktadır.

Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınların %5-10'unu etkileyen en sık endokrinopatidir (Polson, 1988). Sendromun prevalansı farklı tanı kriterlerinin kullanımına bağlı değişmektedir (Hendriks, 2008). Rotterdam kriterlerine göre normogonadotropik anovulatuar kadınlarda PKOS sıklığı %55'den %91'e çıkmaktadır (Broekmans, 2006). Androgen Excess Society (AES) kriterlerine göre belirlenen prevalans ise bu iki değerin arasında yer almaktadır. PKOS'lu olgularda ovulasyon indüksiyonu halen önemli bir konu olarak güncelliğini korumaktadır. PKOS hastalarında infertilitenin ana nedeni anovulasyon olduğundan, gebelik istenildiğinde ovulasyonu sağlamak gerekmektedir. PKOS'taki ovulasyon indüksiyonunda amaç tek dominant follikül gelişiminin sağlanmasıdır. Ovulasyon indüksiyonunda ilk seçilecek ajan, klomifen sitrat (KS)'tır (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2009). KS ile hastaların %80'inde ovulasyon, %40'ında gebelik sağlanmaktadır. Hastaların %20-30'unda KS kullanımıyla ovulasyon ve/veya gebelik elde edilemez (Hughes, 2000). KS direnci durumunda bir sonraki basamak gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu veya ovaryan drilling uygulamasıdır. Gonadotropinler ile yapılan ovulasyon indüksiyonunda ovaryan hiperstimülasyon sendromundan korunmak için en çok kullanılan 'low-dose step-up' protokolüdür (European Society of Human Reproduction and Embryology, 2008).

PKOS hastalarında eşlik eden erkek faktörünün varlığında ve başarılı ovulasyon indüksiyonuna rağmen gebe kalamayan hastalarda ovulasyon indüksiyonuna intrauterin inseminasyon (IUI) eklenmesi anlamlı bulunmuştur (Cohlen, 2000).

Literatürde farklı gonadotropin preparatlarının faklı infertilite faktörü bulunan hasta gruplarında çoğunlukla da in vitro fertilizasyon/ intrastoplazmik sperm enjeksiyonu (IVF/ICSI) sikluslarında etkinliklerini karşılaştıran çalışmalar vardır. Bizim çalışmamızda PKOS hastalarında IUI sikluslarında HP-uFSH ve rFSH uygulamalarının, etkinlik ve maliyet-yarar analizi yapılarak karşılaştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL - METOD

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulu'nun 27/02/2009 tarihli ve HEK 08/231-19 sayılı onayı alındıktan sonra bu prospektif çalışmaya başlanmıştır. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Polikliniği'nde Mart 2009 ve Ekim 2009 tarihleri arasında görülen 18 ve 35 yaşları arasındaki PKOS ile ilişkili infertlilitesi olan vakalar dahil edilmiştir. Diğer çalışmaya dahil edilme kriterleri ise 150mg/gün KS ile ovulasyon sağlanamaması, geçirilmiş over cerrahisi ve/veya pelvik cerrahinin olmaması, vücut kitle indeksinin (VKI) <30 olmasıdır. Spontan ya da progesteron ile indüklenmiş adetin 3. günü gonadotropin uygulamasına başlanmıştır. HP-uFSH ve rFSH için başlangıç dozu 75IU olarak belirlenmiş olup başlangıç dozuna 14 gün devam edilmiştir. Doz artımları 'low-dose step up' protokolüne göre yapılmıştır. On mm ve üzeri follikül gelişmesi gonadotropine cevap alındı olarak kabul edilmiştir. Maksimum doz 225 IU, maksimum tedavi süresi 6 hafta olarak belirlenmiştir. Ovulasyon indüksiyonunun monitorizasyonu GE Voluson® Pro 730 (General Electric, USA) cihazının RIC 5-9 probu kullanılarak stimulasyonun 5. gününden itibaren günaşırı olacak şekilde yapılmıştır. Aynı aralıklarla E_2 değerleri de takip edilmiştir.

Matür follikül, follikülün içten içe ölçümünün 17 mm olması olarak kabul edilmiştir. Bir tane ≥17mm veya 2-3 tane ≥15mm follikül varlığında 250µg rekombinant hCG uygulanmıştır. Standardizasyonu sağlamak amacı ile hCG uygulamasından 36-40 saat sonra IUI işlemi yapılmıştır. Dörtten fazla ≥15mm follikül varlığında, hCG günündeki E2 düzeyinin ≥ 2500 olması halinde siklusun iptal edilmesine karar verilmiştir.

OHSS tanımı ve sınıflandırması Golan tarafından belirlenen kriterlere göre yapılmıştır (Golan, 1989)

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi ve Fisher'sExact Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ olarak kabul edildi.

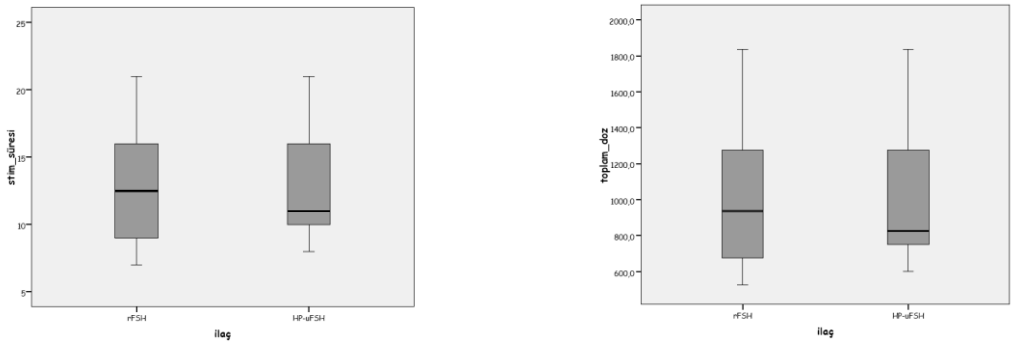
BULGULAR

Hacettepe Üniversitesi Tıbbi-Cerrahi Araştırmalar ve İlaç Etik Kurulu onayı alındıktan sonra Hacettepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran ve PKOS ile ilişkili infertilitesi bulunan 18-35 yaş aralığındaki hastalar HP-uFSH veya rFSH ile ovulasyon indüksiyonu programına dahil edilmiştir.

Toplam 31 hastada 35 siklus sonucu değerlendirilmiştir. Rekombinant FSH grubunda 16 hastaya 18 siklus, HP-uFSH grubunda 15 hastaya 17 siklus uygulama yapılmıştır.

HP-uFSH ve rFSH gruplarındaki hastalar arasında ortalama yaş, VKİ, erkek yaşı, infertilite süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

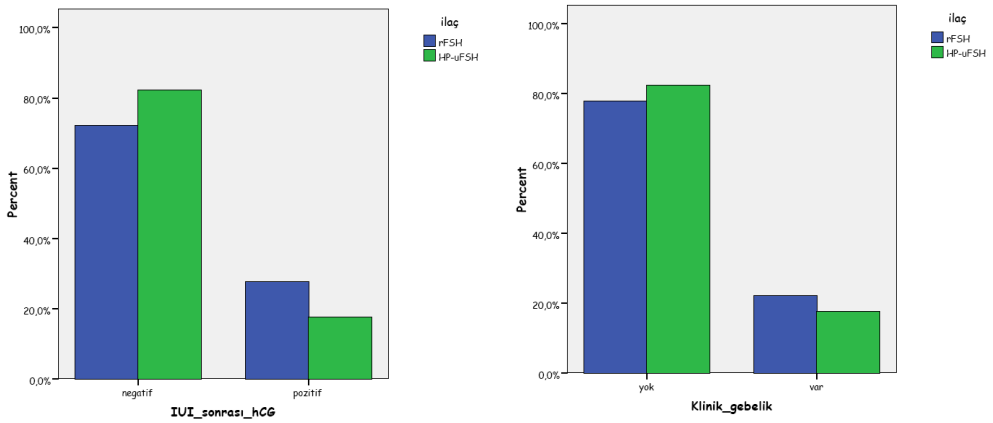
Siklus başına kullanılan ortalama ilaç miktarı (rFSH:1056±440IU, HP-uFSH: 1004±375IU p=0.88), stimulasyon süresi (rFSH: 13.33±4.72, HP-uFSH:12.82±3.76, p=0.96), hCG günü ortalama endometrium kalınlığı (rFSH:10.98±1.15, HP-uFSH: 10.62±1.33, p=0.53), hCG günü E_2 düzeyleri (rFSH:411.17±170.24, HP-uFSH:362.76±157.78, p=0.45) açısından gruplar arasında fark gözlenmedi. İlaç gruplarına göre ortanca stimulasyon süresi ve dozu Şekil 1'da gösterilmiştir.



Şekil 1İlaç gruplarına göre stimülasyon süresi ve stimülasyon dozu

HCG günü rFSH grubunda tek matür follikülü olan hasta sayısı 10(%55,9), 2 matür follikülü olan hasta sayısı 8(%44,4) iken HP-uFSH grubunda 1, 2, 3 follikül gelişimi olan hasta sayıları sırası ile 13(%76,5), 3(%17,6), 1(%5,9)dir. Ortalama matür follikül sayısı gruplara göre rFSH:1.44±0.5, HP-uFSH:1.29±0.3 olup bu parametre açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.128). Benzer şekilde gruplar arasında orta büyüklükteki follikül sayısı (rFSH:0.92±0.8, HP-uFSH:1.12±1.1 açısından da fark gözlenmemiştir (p=0.59). Monofolliküler gelişim rFSH ve HP-uFSH gruplarında sırası ile %33.3 ve %41,2 olup arada istatistiki anlamlı bir fark yoktur (p=0.64).

İnseminasyon işlemi sonrası hCG pozitifliği siklus başına rFSH grubunda %27,8 iken HP-uFSH grubunda %17,6 olarak belirlenmiş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.38). Klinik gebelik oranları ise siklus başına rFSH grubunda %22,2(4/18), HP-uFSH grubunda %17,6(3/17) olup bu parametre açısından da arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p=0.53) (Şekil2). Matür follikül başına klinik gebelik oranları rFSH grubunda %15,4 iken HP-uFSH grubunda %13,6 olarak bulunmuştur.



Şekil 2İlaç gruplarına göre hCG pozitifliği ve klinik gebelik oranlarının dağılımı

Biz de Gerli ve arkadaşlarının yaptığına benzer şekilde maliyet etkinlik analizini yaptığımız zaman rFSH ve HP-uFSH gruplarında ortalama siklus başına maliyet sırası ile 571.7TL ve 366.4TL iken klinik gebelik başına maliyet sırası ile 2572.8 TL ve 2076.4 TL olarak bulunmuştur (Gerli, 2004).

rFSH grubunda 1(%5,6) hastada hafif, HP-uFSH grubunda 1 (%5,9) hastada orta şiddette OHSS gelişmiştir. OHSS gelişim sıklığı açısından da gruplar arasında fark gözlenmemiştir (p=0.25).

TARTIŞMA

İnfertilite kliniklerine başvuran hasta populasyonunun önemli bir kısmını anovulatuar PKOS'lu olguların oluşturması, bu olgularda IUI sikluslarında ovulasyon indüksiyonunda HP-uFSH ve rFSH uygulamalarının etkinlikleri konusunda literatürde çalışma sayısının az olması nedeniyle bu çalışmayı planladık.

Cochrane derlemesinde PKOS hastalarında esas sorunun anovulasyon olduğu, tedavinin temelini ovulasyon indüksiyonunun oluşturması gerektiği belirtilmiştir (Cohlen, 2000). Yine aynı derlemede bu hasta grubunda IUI uygulaması, ovulasyon sağlandığı halde zamanlanmış ilişki ile gebelik sağlanamayan veya eşlik eden erkek faktörünün varlığında önerilmektedir. Biz çalışmamızda gruplar arasında ve grup içinde standardizasyonu sağlamak amacı ile ovulasyon indüksiyonunu takiben her iki gruptaki hastalara IUI uyguladık.

Yaş, infertilite süresi, VKİ'leri istatistiksel olarak analiz edildi ve her iki grup arasında bu temel reprodüktif özellikler açısından fark bulunmadı. Bu da grupların tedaviye yanıt kriterleri açısından kıyaslanabilir olduğunu göstermektedir.

KS, PKOS hastalarında ovulasyon indüksiyonunda ilk seçenek olan ilaçtır (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2009). KS tedavisine dirençli hastalarda ise ikinci seçenek, gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonudur. Gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu seçildiğinde değerlendirilecek noktalardan biri, tercih edilecek gonadotropin uygulama protokolü diğeri ise gonadotropin türüdür. PKOS tanısı almış anovulatuar hastalarda gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonunda konvansiyonel protokoller, multifolliküler gelişim, çoğul gebelik ve ovaryan hiperstimülasyon sendromu oranlarının yüksek olması nedeniyle terk edilmiştir. Kronik low-dose protokolleri ile birden fazla follikül gelişme riski en aza indirilmiştir. PKOS hastalarında en sık low-dose step-up protokolü uygulanmaktadır. Burada önemli olan nokta aynı zamanda çoğul gebeliklerin de oluşumunu önleyecek şekilde mono-ovulatuar siklusların sağlanmasıdır (European Society of Human Reproduction and Embryology Capri Workshop Group, 2003). Bizim çalışmamızda da her iki hasta grubunda gonadotropin uygulamasına adetin 3. günü 75IU ile başlanıp doz artımları low-dose step-up protokolü uyarınca yapılmıştır.

Yaralı ve arkadaşları KS'a dirençli anovulatuar hastalarda uFSH, rFSH etkinliklerini karşılaştırdıkları prospektif randomize çalışmada rFSH ve uFSH gruplarında gebelik oranlarını sırası ile %27,6 ve %23,2 olarak bulmuşlardır. Gruplar arasında ortalama stimülasyon süresi, siklus başına kullanılan ortalama gonadotropin miktarı, hCG günü ortalama endometrium kalınlığı ve serum E_2 düzeyleri, gebelik, abortus, çoğul gebelik oranları, OHSS sıklığı açısından anlamlı bir fark gözlememişlerdir (Yarali, 1999). Bizim çalışmamızda da siklus başına kullanılan ortalama gonadotropin miktarı ve ortalama stimülasyon süresi açısından iki ilaç grubu arasında istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Farklı gonadotropin preparatlarının PKOS hastalarında IUI sikluslarında kullanımı sonucunda maliyet-yarar analizini yapan ilk çalışma olan Gerli ve arkadaşlarının çalışmasında uFSH (n=82) ve rFSH(n=88) etkinliği karşılaştırılmıştır (Gerli, 2004). Bu çalışmada maliyet etkinlik analizi tüm siklus maliyetlerinin toplamı/klinik gebelik sayısı şeklinde yapılmıştır. İki gonadotropin preparatının etkinliği açısından fark gözlenmemiştir ve uFSH grubunda siklus başına maliyet düşük bulunurken siklus başına kullanılan gonadotropin dozu anlamlı şekilde yüksek olarak tespit edilmiştir. Biz de benzer şekilde maliyet etkinlik analizi yaptığımız zaman rFSH ve HP-uFSH gruplarında ortalama siklus başına maliyeti sırası ile 571.7 TL ve 366.4 TL ($p<0.05$) iken klinik gebelik başına maliyeti sırası ile 2572.8 TL ve 2076.4 TL ($p<0.05$) olarak tespit ettik.

Revelli ve arkadaşları 260 (76 hasta PKOS, diğerleri açıklanamayan infertilite olguları) infertil hastada HP-uFSH ve rFSH uygulamalarının sonuçlarını değerlendirmişler. Siklus başına gonadotropin dozu anlamlı şekilde rFSH grubunda daha düşük bulunurken canlı doğum oranları da yine bu grupta daha yüksek bulunmuştur. Maliyet minimizasyon analizi yapıldığında rFSH lehine %9,4 azalma gözlenmiştir (Revelli, 2006).

Cochrane derlemesinde PKOS hastalarında ovulasyon indüksiyon ajanı olarak rFSH veya uFSH'dan birini tercih etmek için eldeki verilerin yeterli olmadığını belirtilmiştir (Bayram, 2001). Benzer şekilde IUI sikluslarında rFSH'nin aynı dozda kullanılan uFSH'ye üstünlüğünün olmadığını vurgulanmıştır (Cantineau, 2007).

PKOS olgularında yapılan bir başka randomize kontrollü çalışmada HP-uFSH ve rFSH etkinliklerini karşılaştırılmış. Çalışma grupları arasında monofolliküler gelişim, hCG günü endometrium kalınlığı, serum E_2 düzeyi, βhCG pozitifliği, klinik gebelik oranları ve OHSS sıklığı açısından fark gözlenmemiştir. Sonuçta HP-uFSH, rFSH kadar etkin bulunmuştur (Balen, 2007).

Çalışma sonuçlarımız literatürdeki benzer çalışmalarla uyumlu olmakla birlikte denek sayısının az olması yine de sonuçların güvenilirliğini azaltmaktadır.

SONUÇ

Çalışmamızın sonuçları bir bütün olarak değerlendirildiğinde çalışma grupları arasında monofolliküler gelişim, hCG günü endometrium kalınlığı ve serum E_2 düzeyleri, ortalama stimulasyon süresi, siklus başına kullanılan ortalama gonadotropin miktarı, gebelik oranları, OHSS sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. HP-uFSH kolundaki gebelik başına maliyetin daha düşük olması dikkate değerdir. Ancak tüm bu sonuçları değerlendirirken göz ardı edilmemesi gereken nokta çalışma gruplarındaki hasta sayısının az olmasıdır.

PKOS hasta grubunda ovulasyon indüksiyonunda farklı gonadotropin preparatlarının etkinliklerini karşılaştıran ve maliyet yarar analizi yapan daha büyük hasta gruplarında yapılmış randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Referanslar

1.Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, Sullivan E, Vanderpoel S; International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology; World Health Organization. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. Fertil Steril. 2009 Nov;92(5):1520-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.09.009. Epub 2009 Oct 14. PMID: 19828144.

2.Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycysticovaries – a common finding in normal women. Lancet. 1988;1: 870–872.

3.Hendriks ML, Brouwer J, Hompes PGA, Homburg R, Lambalk CB. LH as a diagnostic criterion for polycystic ovary syndrome in patients with WHO II oligo/amenorrhea. Reprod Biomed Online 2008;16:764–771.

4.Broekmans FJ, Knauff EA, Valkenburg O, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BC. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. BJOG 2006;113:1210–7.

5.Polycystic ovary syndrome. ACOG Practice Bulletin No. 108. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2009; 114:936–49.

6.Hughes, E., J. Collins, and P. Vandekerckhove, Clomiphene citrate for ovulation induction in women with oligo amenorrhoea. Cochrane Database SystRev, 2000(2): p. CD000056.

7.Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2008 Mar;23(3):462-77. doi: 10.1093/humrep/dem426. Erratum in: Hum Reprod. 2008 Jun;23(6):1474. PMID: 18308833.

8.Cohlen BJ, Vandekerckhove P, te Velde ER, Habbema JD. Timed intercourse versus intra-uterine insemination with or without ovarian hyperstimulation for subfertility in men. Cochrane Database SystRev (2000) CD000360).

9.Golan A, Ron-el R, Herman A, Soffer Y, Weinraub Z, Caspi E. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. ObstetGynecolSurv1989;44:430-40.

10.Gerli, S., et al., Ovulation induction with urinary FSH or recombinant FSH in polycystic ovary syndrome patients: a prospective randomized analysis of cost-effectiveness. Reprod Biomed Online. 2004. 9(5): 494-9.

11.ESHRE Capri Workshop Group. Mono-ovulatory cycles: a keygoal in profertility programmes. Hum Reprod Update. 2003; 9,263-74.

12.Yarali H, Bukulmez O, Gurgan T. Urinary follicle-stimulating hormone (FSH) versus recombinant FSH in clomiphene citrate–resistant, normogonadotropic, chronic anovulation: a prospective randomized study. Fertil Steril. 1999;72(2):276-81.

13.Revelli A, Poso F, Gennarelli G, Moffa F, Grassi G, Massobrio M. Recombinant versus highly-purified, urinary follicle-stimulating hormone (r-FSH vs. HP-uFSH) in ovulation induction: a prospective, randomized study with cost-minimization analysis. Reprod Biol Endocrinol. 2006; 18; 4:38.

14.Bayram N, vanWely M, van der Veen F. Recombinant FSH versus urinary gonadotrophins or recombinant FSH for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovarian syndrome. Cochrane Database SystRev 2001;(2): CD002121.

15.Cantineau AEP, Cohlen BJ, Heineman MJ Ovarian stimulation protocols (anti-oestrogens, gonadotrophins with and without GnRHagonists/antagonists) for intrauterine insemination (IUI) in women with subfertility. Cochrane Database of Systematic Reviews 2, 2007 Art. No.: CD005356. DOI: 10.1002/14651858.pub2.

16.Balen A, Platteau P, Andersen AN, Devroey P, Helmgaard L, Arce J-C. Highlypurified FSH is as efficacious as recombinant FSH for ovulation induction in women with WHO Group II anovulatory infertility: a randomized controlled non-inferiority trial. Hum Reprod. 2007; 22:1816-23.

Presentation ID / Sunum No= 289

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Kliniğimizde Tedavi Gören Ani İşitme Kayiplarında Uygulanan Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Exp. Dr. Burak Erden[1] , Prof.Dr. Rahmi Kılıç[2] , Assoc. Prof. Dr. Gökçe Şimşek[3]
[1]Mersin Şehir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Departmanı
[2]Ankara Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Departmanı
[3]Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Departmanı

Özet

Amaç: Ani sensörinöral işitme kaybı (SSNHL), üç günden daha kısa sürede aniden gelişen ve üç veya daha fazla frekansı etkileyen 30 dB üzerindeki sensörinöral işitme kaybıdır. Bu çalışmada SSNHL'li hastaların tedavi sonuçları ve tedavi sonuçlarını etkileyen prognostik faktörler incelenmiştir.

Gereç ve yöntem: 2011-2014 yılları arasında 65 hasta ve 68 kulak çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalara steroid, vazodilatör ilaçlar (betahistin) ve B vitamini verildi. 5 gün içerisinde odyolojik olarak belirgin iyileşme göstermeyen hastaların tedavisine onam vermeleri halinde sistemik steroid tedavisinin yanına gün aşırı intratimpanik 250 mg prednol eklenerek salvage tedavisi uygulandı. Klinik bulguları, odyolojik konfigürasyonları ve işitme kayıplarının dereceleri, tedavi başlama süreleri, vertigo ve tinnitusla SSNHL ilişkisi ve bu faktörlerin prognoz üzerine olan etkileri bu çalışmada incelendi.

Bulgular: Bu çalışmada olguların 31'si erkek 34'i bayan idi. Yaş aralığı 12-75 arasında idi (ortalama 44.2). On iki (%17.6) olguda hafif, 23 (%33.8) olguda orta, 24 (%35.3) olguda ileri ve 9 (%13.2) olguda çok ileri SSNHL olduğu görüldü. Erken tedavi verilmiş olgularda, tedaviye olumlu yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar alındı ($p \leq 0.05$). SSNHL'li olgularda işitme kaybı derecesi ve tedaviye iyi yanıt açısından istatistiksel olarak anlamı sonuç alındı ($p \leq 0.05$). Tinnitus ve vertigoyla SSNHL ilişkisi arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p \geq 0.05$).

Sonuç: Tedaviye erken başlanması ve SSNHL şiddetinin düşük derecelerde olması olumlu prognostik faktörlerdir.

Anahtar Kelimeler: Ani işitme kaybı; Etiyoloji; Prognostik faktör; Tedavi etkinliği

Evaluation of Treatment Results Applied in Sudden Hearing Losses Treated in Our Clinic

Abstract

Purpose: Sudden sensorineural hearing loss (SSNHL) is sensorineural hearing loss over 30 dB, which develops abruptly in less than three days, affecting three or more frequencies. Prognostic factors affecting the treatment results and treatment outcomes of patients with SSNHL were examined in this study.

Material and method: Between 2011 and 2014, 65 cases included in 68 ear studies. All patients were given steroids, vasodilator drugs (betahistine) and vitamin B. In the treatment of patients who did not show significant audiological improvement in 5 days, in the event that they gave consent, 250 mg methylprednisolone of intratympanic was added per day in addition to systemic steroid therapy and salvage treatment was performed. Anamnesis details and clinical findings of patients, audiological configurations and degrees of hearing loss, treatment start times, vertigo and tinnitus relationship with the SSNHL and the effects of these factors on prognosis were examined in this study.

Results: In this study, 31 of the cases were male and 34 were female. The age range was between 12-75 (average 44.2). It was observed that twelve (17.6%) cases had mild, 23 (33.8%) had moderate, 24 (35.3%) had advanced and 9 (13.2%) had very advanced SSNHL. In patients treated early, statistically significant

results were obtained in terms of positive response to treatment ($p<0.05$). Statistically significant results were obtained in terms of hearing loss degree and good response to treatment in patients with SSNHL ($p<0.05$). There was no significant differences between tinnitus and vertigo and SSNHL relationship ($p>0.05$).

Conclusion: Early treatment and low degrees of SSNHL severity are positive prognostic factors.

Keywords: Hearing Loss, Sudden; Etiology; Prognostic Factors; Treatment Effectiveness

Introduction

Sudden sensorineural hearing loss (SSNHL) is evaluated as sensorineural hearing loss (SNHL) over 30 dB, which develops abruptly in less than three days, affecting three or more frequencies (Chandrasekhar et al., 2019). The most important characteristics are that it has a sudden onset, hearing loss is not fluctuating, possibly one ear is involved and in some cases probability of spontaneous recovery is high (Chandrasekhar et al., 2019; Hughes, Freedman, Haberkamp, & Guay, 1996; Marx et al., 2018) In the histopathological examinations it has been reported that viral infections, vascular events, immunological reactions and membrane rupture of the labyrinth are the most focused on causes that of SSNHL (Eisenman & Arts, 2000).

In order to create the necessary treatment scheme based on the patient, known etiological reasons that cause the SSNHL should be put forward. However, etiological causes cannot be detected in the majority of patients. Patients for whom a cause cannot be found are considered idiopathic and one of the treatment algorithms for possible causes is preferred (Conlin & Parnes, 2007; Leong, Fairley, & Padgham, 2007).

The only treatment shown to be effective in the SSNHL is the steroid treatment that is given as soon as possible after the appearance and diagnosis of symptoms. The finding of the high effectiveness of steroids compared to placebo in Wilson's randomized placebo-controlled steroid study in 1980 is considered a pioneer for this treatment (Wilson, Byl, & Laird, 1980). The purpose of steroid treatment in the SSNHL is the suppression of inflammation caused by viral infection, microcirculation disorders and cochlea after autoimmune events (Harcourt et al., 2019; Haynes, O'Malley, Cohen, Watford, & Labadie, 2007).

A combination or stand-alone steroid treatment can be started in the SSNHL. Multiple drugs should be given within the same period of time to treat many possible pathologies in patients with SSNHL as soon as possible, as the underlying causes or causes cannot be detected in most patients, there are many diseases that may be a cause and treatment should be started as soon as possible. Acyclovir, dextran, ginkgo biloba, nifedipine, magnesium, vitamins (B, E, C), pentoxifline, carbogen, hyperbaric oxygen, stellate ganglion blockage, heparin, histamine, along with agents such as heparin, can be combined and used (Conlin & Parnes, 2007).

Prognostic factors affecting the treatment results and treatment outcomes of patients with SSNHL were examined in this study. However, the efficacy of systemic steroid and salvage intratympanic treatments was investigated.

Material And Method

The study was started after the approval of the ethics committee of XXXXX University Medical Faculty on 06/07/2015 and 19/22 decision number. In the study, the files of the patients who were treated inpatiently between 2010 and 2014 at XXXXX University Faculty of Medicine in the Department of Otorhinolaryngology whose international classification of diseases [ICD)] code was entered as " H 91.2 Sudden idiopathic hearing loss" were accessed. The epicrisis records of these files were examined and patients whose diagnoses were determined as meniere disease in later periods were not included in the study. After reducing to 87 patients [45 female (F), 42 male (M)] who were admitted and treated impatiently with a diagnosis of SSNHL, 19 (9 F, 10 M) patients who had incomplete audiological evaluations were excluded from the study. The other 3 patients (2 F, 1 F) were excluded from the study because they were diagnosed with high fistula. Each ear of bilateral SSNHL cases was evaluated separately and included in the study in the form of 6 separate ears. As a result, 62 unilateral and 3 bilateral SSNHL (68 ears) patients were included in the study.

Detailed anamnesis were taken from the patients who participated in the study. Gender, patient age, hearing loss onset and how it started, time of applying to hospital, whether it was accompanied by vertigo or tinnitus, the condition of other comorbid diseases were questioned in detail.

Detailed otorhinolaryngology examinations of the patients were performed. The patients were examined audiologically. Pure tone audiometry (Interacoustics AC 40 Denmark), tympanogram device (Interacoustics AT22T Denmark) and tympanogram and acoustic reflex measurements were observed.

The pure tone average (PTA) at frequencies of 250, 500, 1000, 2000 and 4000 Hz was performed to include the threshold for receiving the conversation, the score of distinguishing the conversation, tympanogram, acoustic reflex measurements for all patients. It was taken before treatment and on the 5th day. If only medical treatment was received audiological evaluation was performed at the end of treatment and in the second month. According to the results of the 5th day audiological evaluation, audiological evaluation was also performed for patients who were scheduled for intratympanic salvage treatment at the end of treatment and in the second month.

In laboratory examination, full blood count, routine biochemistry (Glucose, total lipid, cholesterol, triglyceride and electrolyte), thyroid function tests (T3,T4,TSH), coagulation tests (PT, aPTT), sedimentation value were looked at. All patients who accepted hospitalization during the duration of treatment were hospitalized. Temporal bone CT and gadolinium temporal MRI were performed on all patients.

As a treatment protocol, oral steroids, vasodilator drugs (betahistine) and vitamin B treatments were started for all patients. Valacyclovir was added to the treatment of patients who applied within seven days. Methylprednisolone (MP) as a steroid type was given to patients in the first 3 days as 50mg/day. Then the dose of 1mg/kg/day was reduced to 10 mg per day and terminated. Systemic treatments for patients who have shown complete or significant audiological improvement have been completed. In the event that they gave consent, for patients who did not show significant audiological improvement in 5 days, in addition to systemic steroid therapy, 250 mg intratympanic MP was added per day and salvage treatment was performed.

According to the time of starting treatment for patients following application to the hospital, applicants were divided into classes as those who applied in 1 week, 1-2 weeks and 3 weeks or more and the responses given to treatment were compared.

Patients were classified according to the degree of hearing loss as mild (20-39dB), moderate (40-59dB), moderately severe (60-84dB), severe (85dB and above). Patients were evaluated in four groups according to audiogram configurations as ascending (losses affecting 250-500 Hz), descending (losses affecting 4000-8000 Hz), flat type (losses with the worst and best audiogram thresholds less than 20dB), in total and near total (Gok, Kapusuz, Sapmaz, & Yildiz, 2007).

According to the audiogram configurations, patients were considered to be at full recovery if the PTA reached normal level (20 dB and below), at significant recovery if PTA improved more than 30 dB, but if it did not reach normal limits and at moderate recovery if the PTA had improved between 10-30 dB. Recoveries below 10 dB were not considered as improvement because they were not seen as meaningful. In the audiogram, if the PTA was at the same or normal hearing level as the robust ear (20 dB and lower) or it had reached the same hearing level in the patient's audiogram before the disease is was included in the full recovery class. A gain between 11-29 dB in the PTA was considered a slight recovery, recoveries between 0-10 dB were considered as no recovery. These criteria set by the "Ad Hoc Commitea of Japanese Ministry of Health and Welfare" were preferred in our study (Suzuki et al., 2003).

Statistical analysis

The data obtained in this study were analyzed with software SPSS version 20.0. Shapiro Wilk was used due to the number of units when investigating the normal distribution of variables. When interpreting the results, 0.05 was used as the level of significance; It was stated that if $p < 0.05$, the variables did not come from the normal distribution, if $p > 0.05$, the variables were from the normal distribution. When examining the differences between the groups, an Independent t-Test was used if the normal distribution is observed. Kruskal Wallis-H Test was used if normal distribution was not observed. Post-Hoc Multiple Comparison Test was performed in case of significant differences were observed with Kruskal Wallis-H Test. While examining the relationships between the groups of nominal variables, Chi-Square analysis was applied. In cases where at least one of the expected values in the cells es are lower than 5 in 2x2 tables, Fisher's Exact Test was used and Pearson Chi-Square analysis was applied in RxC tables with the help of Monte Carlo Simulation. When interpreting the results, 0.05 was used as the level of significance; When examining the difference between the two dependent variables, the Wilcoxon rank sum Test was used if the variables are not normally distributed.

Results

62 unilateral and 3 bilateral SSNHL (68 ears) patients were included in the study. Of the cases, 31 were male, 34 were female, and the age ranged from 12 to 75 (the mean age was 44.2±14.4). No significant difference was found between the sexes in terms of the age of the patients (Table 1). Patients were grouped according to PTA as mild between 20-39 dB, moderate between 40-59 dB, moderately severe between 60-84 dB and severe at 85 dB and above. 12 (17.6%) cases were considered mild, 23 (33.8%) cases were moderate, 24 (35.3%) cases were moderately severe and 9 (13.2%) were considered severe . Patients were grouped as 1 week, 2 weeks and 3 weeks or more according to the application period. It was seen that 44 (64.7%) of the patient's had applied in the 1st week, 11 (16.2%) of the patient's in the 2nd week, 13 (19.1%) in the third week respectively.

Patients were evaluated according to their degree of recovery. 30 (44.2%) patients had a full recovery, 11 (16.1%) patients had a significant recovery, 16 (23.5%) patients had moderate recovery and 11 (11.1%) patients did not experience recovery. A statistically significant relationship was found between the rate of hearing loss and recovery according to the 2nd month PTA values (Table 2). 16 (23.5%) patients had ascending, 9 (13.2%) had descending, 9 (13.2%) had total and 34 (50%) had flat type of audiological configuration and no statistically significant relationship was found between 2nd month control recovery rates and audiological configuration (Table 3).

After treatment, the relationship between the improvement in the PTA and tinnitus was investigated. While tinnitus was observed in 53 (77.9%) patients it was not observed in 15 (22.1%) patients. There was no statistically significant relationship between recovery according to PTA on the 5th day after systemic treatment, recovery according to PTA after salvage treatment and recovery according to 2nd month control PTA and tinnitus. After treatment, the relationship between vertigo and recovery in the PTA was investigated. While vertigo was observed in 18 (26.5%) patients, it was not observed in 50 (73.5%) patients. There was no statistically significant relationship between recovery according to the PTA on the 5th day after systemic treatment, improvement according to the PTA after salvage treatment, and recovery results according to the control PTA results at the 2nd month and vertigo (Table 4).

When the relationship between the duration of application to the hospital and recovery is examined, while 59.1% of those admitted to the hospital in the 1st week and 36.4% of those admitted to the hospital in the 2nd week recovered fully; 9.1% of those admitted to the hospital in week 1, 27.3% of those admitted in week 2 and 30.8% of those admitted to the hospital in week 3 or above did not recover. There is a statistically significant relationship between improvement according to the 2nd month control PTA (Table 5).

There is a statistically significant difference between PTA values before systemic treatment and the 5th day PTA after systemic treatment (Table 6). PTA values before systemic treatment are significantly higher than PTA values for 5th day after systemic treatment. There is a statistically significant difference between PTA values on the 5th day after systemic treatment and PTA values after salvage treatment (Table 6). After the 5th day of systemic treatment, salvage treatment was performed in 28 of the 68 patients, and 5th day PTA values after systemic treatment are significantly higher than PTA values after salvage treatment. There is a statistically significant difference between the PTA values after salvage treatment and 2nd month control PTA values (Table 6). PTA values after salvage treatment are significantly higher than 3nd month control PTA values.

In patients with SSNHL, it is seen that systemic treatment has a positive effect on short and long-term prognosis. In SSNHL cases, it is seen that the addition of the application of IT corticosteroids in the early period to systemic treatment creates a positive change on prognosis. In addition, a significant increase was observed between 2nd month control PTA results and after salvage treatment PTA results.

Discussion

According to the idea which is applied and accepted by a large segment today, oral steroids are the best treatment option. The steroid used was usually MP, while in some cases dexamethasone was used. In the studies, both MP and dexamethasone do not have a recommended application frequency and dose. MP is usually administered in the form of gradually decreased doses starting with 1mg/kg/day (Grandis, Hirsch, & Wagener, 1993; Harcourt et al., 2019; Haynes et al., 2007; Westerlaken, de Kleine, van der Laan, & Albers, 2007; Wilson et al., 1980). Recently, many researchers have reported different steroid protocols they apply in the SSNHL. Slattery and colleagues reported in 2006 that a 14-day treatment with 60 mg of oral prednisone per day was optimal (Slattery, Fisher, Iqbal, & Liu, 2005). We prefer MP as steroid type in our clinic. We

give patients 150mg/day in the first 3 days and then we decrease a dose of 10 mg every other day from the dose of 1mg/kg/day.

Intratympanic treatment (IT) is applied in the form of "primary treatment" as the first treatment without systemic steroids, "adjuvant treatment" as an addition to systemic steroids, in case of failure of systemic steroid therapy "salvage treatment" as a recovery treatment (Stachler et al., 2012). We prefer intratympanic treatment as a recovery treatment in our clinic.

Quite different methods are also used to distribute steroids to the middle ear by IT. Transtympanic needle injection is the most preferred method (Chandrasekhar et al., 2019; Stachler et al., 2012). We also routinely use this method in our clinic. The other commonly used technique is injecting the steroid into the middle ear through a ventilation tube (Chandrasekhar et al., 2019; Stachler et al., 2012). The advantage of this technique is that it can be applied by the patient at home, which provides ease of use. However, the amount of the drug given to the middle ear is unknown. In addition to having a risk of microorganisms in the outer ear path to pass into the middle ear, it is obvious that it will increase the risk of infection in the middle ear. Since it is also known that it is done with the correct method of application described to the patient, this method is not preferred in our clinic, where control is in the patient. Application varies in duration and frequency. IT treatment has been started as daily in some studies, weekly in some studies and every other day in others. While some authors prefer a single injection, others make up to 15 applications (Conlin & Parnes, 2007; Grandis et al., 1993; Haynes et al., 2007; Westerlaken et al., 2007). There are also patients who are infused continuously by installing microcatheters (Kordis & Battelino, 2017). In our clinic, injection is performed 7 times every other day.

As with any application, IT steroid application contains some side effects and complications. The most common side effect is pain during injection. Phenol, tetrachein, lidocain were used to prevent pain. In our study, getocain anesthesia was applied and the anesthetic substance in the external ear path before IT treatment was carefully aspired to minimize possible side effects (Conlin & Parnes, 2007; Grandis et al., 1993; Harcourt et al., 2019; Haynes et al., 2007; Stachler et al., 2012). Another side effect is vertigo, which begins during injection. The mechanism of vertigo formation is the caloric effect forming in the lateral semicircular canal (Harcourt et al., 2019; Haynes et al., 2007; Stachler et al., 2012). In order to reduce this, we administered an injection after heating the MP at body temperature for about 10 minutes, and there were no long-lasting vertigo complaints in almost any application except for the mild-intensity vertigo description of some patients lasting 5-10 minutes. One of the rare reported complications is the perforation of the eardrum (Harcourt et al., 2019; Haynes et al., 2007; Stachler et al., 2012). This situation is resolved by local myringoplasty. We have not encountered temporary or permanent perforation. The most feared complication is that hearing gets worse than the current situation. Worsening hearing after IT injection is a very low risk, but there is not enough work in relation to its incidence. Even in the most failing patient series, the audiogram results remain the same (Harcourt et al., 2019; Haynes et al., 2007; Stachler et al., 2012; Wilson et al., 1980).

Although in IT injection, it is thought that steroids will not constitute systemic complications, no clinical trial has been observed in which the amount added into the circulation through the eustachium. It is also known that the side effect of steroids has much less occurrence than systemic treatment in IT treatment.

The frequency of SSNHL has been reported in various proportions in the literature. The main reasons for this situation are that the frequency of spontaneous recovery is high and patients do not consult hospitals as being aware of this situation. Although the incidence varies, it has been reported as approximately 5-27/100,000 per year (Alexander & Harris, 2013; Byl, 1977; Mattox & Simmons, 1977). Although the incidence among all SNHLs is estimated to be around 1%, the actual frequency is not clear due to the high frequency of spontaneous recovery and patients not applying to hospitals as being aware of this situation (Alexander & Harris, 2013; Gok et al., 2007; Marx et al., 2018; Ryu et al., 2017). Although there is no difference in gender distribution, it has been reported that the insidence is higher in 40-65 age groups compared to other age groups (Hughes et al., 1996). A correlation of racial or geographic variables have not been monitored for the disease (Mamak et al., 2005). In our study, the youngest of patients was 12 and the oldest was 75 years old and the average age was 44.2. Of the patients, 31 were male and 34 were female. In our study, there is no statistically significant difference between the sexes in terms of the age of the patients ($p>0.05$).

SSNHL is an autological emergency, as it is known. When we look at the application period and the healing relationship; we found differences in the evaluation of the application time of patients in the studies

done. We found that Shia and Sheehy treated the classification as 1 week, between 1-1 month and reporting improvement rates of 75% and 53% respectively (Shaia & Sheehy, 1976). In his book, J.B.Booth evaluated the work of different authorities and reported that treatment was effective when it started in the first 15 days, regardless of single and multiple drug protocols. In their clinical experience, they reported a recovery of 90% when they started treatment in the first week, 82% when they started within 1-2 weeks, and 20% full or partial recovery when they started between 2-4 weeks. In applicants between 1-3 months, there was no improvement Booth JB. Sudden and fluctuant sensorineural hearing loss. In: Kerr AG, editor. Scott Brown's otolaryngology. 6th. ed. London: Butterworths-Heinemann; 1997;3(17):1-82. . In Byl's patient series a 56% improvement in 1 week applications was reported (Byl, 1977). In our study, similar to the literature, the success achieved by treatment decreased as the application period was delayed and the application period was one of the positive prognostic factors.

When the treatment activities are considered, it is accepted that there are variations in some cases with SSHL. The degree of hearing loss at admission to the hospital, its relationship with vertigo, duration of treatment, and audiogram configuration are the most frequently considered variables by many physicians (Byl, 1977; Çelik et al., 1997; Marx et al., 2018; Niu et al., 2016; Shaia & Sheehy, 1976).

Byl and colleagues have reported improvement in 83% of patients with mild hearing loss and improvement in 22% of patients with severe hearing loss (Byl, 1977). Li and colleagues reported the negative impact of the initial high level of SSNHL level on treatment (Li et al., 2016). In our study, similar to the literature, it was observed at the end of the 2nd month that the degree of hearing loss negatively affected the success of treatment and was a valuable prognostic factor.

The audiogram configuration is an issue in which different opinions are reported in the literature. Li and colleagues said that the response to treatment is better for those with a ascending type of audiogram (Li et al., 2016). In 54 disease studies by Gök and colleagues; they reported 18 ascending types, 17 descending types, 14 total types and 5 flat types of audiological configuration. In the same study, they reported that patients with a ascending and descending audiogram had better treatment response (Gok et al., 2007). There is also the work of Toroslu and his friends reporting that there is no significant difference between audiological configuration and recovery (Toroslu, Erdogan, Caglar, Guclu, & Derekoy, 2018). In our study, we saw that the most common audiological configuration was the flat type (50%). When we looked at the relationship between audiological configuration and healing, a significant relationship was not determined between 2nd month control recovery results and the audiological configuration.

The SSNHL and the tinnitus relationship is another issue where different views are reported. Gordin and colleagues reported that tinnitus was a good prognostic factor, while they saw tinnitus in 62% of the patients (Gordin, Goldenberg, Golz, Netzer, & Joachims, 2002). Michiba and colleagues reported that recovery of hearing after SSNHL is often accompanied by improvement of the attendant tinnitus (Michiba et al., 2013). In our study, 53 of the cases had tinnitus, while 15 did not. In our study, we were unable to identify a significant relationship between tinnitus and recovery.

When we evaluate the SSNHL and vertigo relationship; vertigo is present in 30% to 60% of cases of SSNHL (Chandrasekhar et al., 2019; Niu et al., 2016). The presence of dizziness or vertigo at time of onset of SSNHL is seen often in more severe cases and is frequently associated with poorer prognosis for hearing recovery (Chandrasekhar et al., 2019; Niu et al., 2016). In our study, we were unable to identify a significant relationship between vertigo and recovery.

As a result, carrying out multi-centric studies and increasing the number of samples is important in order to make the findings more meaningful. Although IT steroid application is seen as effective as systemic steroid therapy with minimal side effects, treatment protocols are quite different. Therefore, a consensus should be provided in the treatment by putting forward the amount of application, application method, steroid preference and side effect profile with controlled studies conducted with larger patient series.

Conclusion

A significant relationship has been detected between after systemic treatment and hearing loss degree, after salvage and 2nd month control recovery rates. As the degree of hearing loss increased, success decreased and the degree of hearing loss was found to be valuable as a prognostic factor. It was also determined that there is a significant relationship between after systemic treatment, 2nd month control recovery results and the application period. In SSNHL cases, it is observed that the addition of IT corticosteroid application to systemic treatment in the early period creates a statistically significant change in prognosis in a positive direction. In addition, it was determined that there is also a positive relationship

between the 2nd month control PTA results and after salvage treatment results. In addition to the provision of systemic corticosteroids in SSNHL cases, early transtympanic corticosteroid application can be effective in correcting hearing loss. Adding the application of transtympanic corticosteroids to treatment protocols in patients admitted with SSNHL in the early period will increase the chances of success.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest

The authors declare no confict of interest whatsoever arising out of the publication of this manuscript.

Ethical standards

There is compliance with ethical standard in the research.

Informed consent

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Human and animal rights

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Financial Support: No financial support was received from any person, institution or organization in the preparation of this article.

References

Alexander, T. H., & Harris, J. P. (2013). Incidence of sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol, 34*(9), 1586-1589. doi:10.1097/MAO.0000000000000222

Byl, F. M. (1977). Seventy-six cases of presumed sudden hearing loss occurring in 1973: prognosis and incidence. *Laryngoscope, 87*(5 Pt 1), 817-825. doi:10.1002/lary.5540870515

Chandrasekhar, S. S., Tsai Do, B. S., Schwartz, S. R., Bontempo, L. J., Faucett, E. A., Finestone, S. A., . . . Satterfield, L. (2019). Clinical Practice Guideline: Sudden Hearing Loss (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg, 161*(1_suppl), S1-S45. doi:10.1177/0194599819859885

Conlin, A. E., & Parnes, L. S. (2007). Treatment of sudden sensorineural hearing loss: I. A systematic review. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 133*(6), 573-581. doi:10.1001/archotol.133.6.573

Çelik, O., Gök, Ü., Yalçın, Ş., Yanık, H., Hançer, A., Kaygusuz, S., & Susaman, N. (1997). Ani işitme kayıplı hastalarımızın retrospektif analizi. *Kulak Burun Boğaz İhtisas Dergisi, 4*, 39-42.

Eisenman, D., & Arts, H. A. (2000). Effectiveness of treatment for sudden sensorineural hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 126*(9), 1161-1164. doi:10.1001/archotol.126.9.1161

Gok, U., Kapusuz, Z., Sapmaz, E., & Yildiz, M. (2007). Ani isitme kaybinda saf ses odyogram tipleri ile prognoz arasindaki iliski. *Firat Tip Dergisi, 12*(1), 13-16.

Gordin, A., Goldenberg, D., Golz, A., Netzer, A., & Joachims, H. Z. (2002). Magnesium: a new therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol, 23*(4), 447-451. doi:10.1097/00129492-200207000-00009

Grandis, J. R., Hirsch, B. E., & Wagener, M. M. (1993). Treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otol, 14*(2), 183-185.

Harcourt, J. P., Lambert, A., Wong, P. Y., Patel, M., Agarwal, K., Golding, J. F., & Bronstein, A. M. (2019). Long-Term Follow-Up of Intratympanic Methylprednisolone Versus Gentamicin in Patients With Unilateral Meniere's Disease. *Otol Neurotol, 40*(4), 491-496. doi:10.1097/MAO.0000000000002108

Haynes, D. S., O'Malley, M., Cohen, S., Watford, K., & Labadie, R. F. (2007). Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss after failure of systemic therapy. *Laryngoscope, 117*(1), 3-15. doi:10.1097/01.mlg.0000245058.11866.15

Hughes, G. B., Freedman, M. A., Haberkamp, T. J., & Guay, M. E. (1996). Sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am, 29*(3), 393-405.

Kordis, S., & Battelino, S. (2017). The Role of High Dose Intratympanic Dexamethasone as Salvage Therapy for Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. *J Int Adv Otol, 13*(3), 318-321. doi:10.5152/iao.2017.3896

Leong, A. C., Fairley, J. W., & Padgham, N. D. (2007). Sudden hearing loss. *Clin Otolaryngol, 32*(5), 391-394. doi:10.1111/j.1749-4486.2007.01523.x

Li, F. J., Wang, D. Y., Wang, H. Y., Wang, L., Yang, F. B., Lan, L., . . . Wang, Q. J. (2016). Clinical Study on 136 Children with Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Chin Med J (Engl), 129*(8), 946-952. doi:10.4103/0366-6999.179791

Mamak, A., Yilmaz, S., Cansiz, H., Inci, E., Guclu, E., & Derekoylu, L. (2005). A study of prognostic factors in sudden hearing loss. *Ear Nose Throat J, 84*(10), 641-644.

Marx, M., Younes, E., Chandrasekhar, S. S., Ito, J., Plontke, S., O'Leary, S., & Sterkers, O. (2018). International consensus (ICON) on treatment of sudden sensorineural hearing loss. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis, 135*(1S), S23-S28. doi:10.1016/j.anorl.2017.12.011

Mattox, D. E., & Simmons, F. B. (1977). Natural history of sudden sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol, 86*(4 Pt 1), 463-480. doi:10.1177/000348947708600406

Michiba, T., Kitahara, T., Hikita-Watanabe, N., Fukushima, M., Ozono, Y., Imai, R., & Inohara, H. (2013). Residual tinnitus after the medical treatment of sudden deafness. *Auris Nasus Larynx, 40*(2), 162-166. doi:10.1016/j.anl.2012.06.007

Niu, X., Zhang, Y., Zhang, Q., Xu, X., Han, P., Cheng, Y., . . . Xu, M. (2016). The relationship between hearing loss and vestibular dysfunction in patients with sudden sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol, 136*(3), 225-231. doi:10.3109/00016489.2015.1110750

Ryu, I. Y., Park, S. H., Park, E. B., Kim, H. J., Kim, S. H., & Yeo, S. G. (2017). Factors Prognostic of Season-Associated Sudden Sensorineural Hearing Loss: A Retrospective Observational Study. *J Audiol Otol, 21*(1), 44-48. doi:10.7874/jao.2017.21.1.44

Shaia, F. T., & Sheehy, J. L. (1976). Sudden sensori-neural hearing impairment: a report of 1,220 cases. *Laryngoscope, 86*(3), 389-398. doi:10.1288/00005537-197603000-00008

Slattery, W. H., Fisher, L. M., Iqbal, Z., & Liu, N. (2005). Oral steroid regimens for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg, 132*(1), 5-10. doi:10.1016/j.otohns.2004.09.072

Stachler, R. J., Chandrasekhar, S. S., Archer, S. M., Rosenfeld, R. M., Schwartz, S. R., Barrs, D. M., . . . Robertson, P. J. (2012). Clinical Practice Guideline:Sudden Hearing Loss. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery, 146*(3_suppl), S1-S35. doi:10.1177/0194599812436449

Suzuki, H., Furukawa, M., Kumagai, M., Takahashi, E., Matsuura, K., Katori, Y., . . . Kobayashi, T. (2003). Defibrinogenation therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss in comparison with high-dose steroid therapy. *Acta Otolaryngol, 123*(1), 46-50. doi:10.1080/0036554021000028082

Toroslu, T., Erdogan, H., Caglar, O., Guclu, O., & Derekoy, F. S. (2018). Comparison of Different Treatment Methods for Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Turk Arch Otorhinolaryngol, 56*(4), 226-232. doi:10.5152/tao.2017.2337

Westerlaken, B. O., de Kleine, E., van der Laan, B., & Albers, F. (2007). The treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss using pulse therapy: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Laryngoscope, 117*(4), 684-690. doi:10.1097/mlg.0b013e3180316d3b

Wilson, W. R., Byl, F. M., & Laird, N. (1980). The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss. A double-blind clinical study. *Arch Otolaryngol, 106*(12), 772-776. doi:10.1001/archotol.1980.00790360050013

Tables

Table 1. Relationship Between Age and Gender

		Patient's Gender						Independent t test	
		n	Mean	Median	Min	Max	ss	t	p
Patient's Age	Male	31	41,5	41	12	71	15,7	-1,51	0,136
	Female	34	46,8	47,5	19	75	12,7		
	Total	65	44,2	45	12	75	14,4		

Table 2. Relationship Between Recovery and Hearing Loss Rating according to 2nd Month Control PTA

		2nd Month Control Recovery										Chi Square Test	
		Full Recovery		Significant Recovery		Moderate Recovery		Lack of Recovery		Total			
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	Chi Square	p
Degree of Hearing Loss	Mild (20-39dB)	7	23,3	0	0	3	18,8	2	18,2	12	17,6	*	0,042
	Moderate (40-59dB)	11	36,7	3	27,3	7	43,8	2	18,2	23	33,8		
	Moderatelt Severe (60-84dB)	11	36,7	5	45,5	5	31,3	3	27,3	24	35,3		
	Severe (85dB and above)	1	3,3	3	27,3	1	6,3	4	36,4	9	13,2		
	Total	30	100	11	100	16	100	11	100	68	100		

* Since 20% of the expected value in the cells is less than 5%, Chi Square analysis was performed with the help of The Monte Carlo Simulation.

Table 3. 2nd Month Control Improvement According to Audiological Configurations

		2nd Month Recovery Rates										Chi Square Test	
		Full Recovery		Significant Recovery		Moderate Recovery		Lack of Recovery		Total			
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	Chi Square	p
Audiometry Type	Ascending	10	33,3	1	9,1	2	12,5	3	27,3	16	23,5	*	0,062
	Descending	3	10	2	18,2	4	25	0	0	9	13,2		
	Flat	16	53,3	5	45,5	9	56,3	4	36,4	34	50		
	Total	1	3,3	3	27,3	1	6,3	4	36,4	9	13,2		
	Total	30	100	11	100	16	100	11	100	68	100		

* Since 20% of the expected value in the cells is less than 5%, Chi Square analysis was performed with the help of The Monte Carlo Simulation.

Table 4. Relationship Between Recovery and Tinnitus and The Relationship Between Recovery and Vertigo

		Tinnitus						Chi Square Test	
		Yes		No		Total			
		n	%	n	%	n	%	Chi Square	p
5th Day Recovery Post-systemic Treatment	Full Recovery	9	17	0	0	9	13,2	*	0,278
	Singificant Recovery	13	24,5	3	20	16	23,5		
	Moderate Recovery	11	20,8	3	20	14	20,6		
	No Recovery	20	37,7	9	60	29	42,6		
	Total	53	100	15	100	68	100		
Post-salvage Recovery	Full Recovery	5	25	4	50	9	32,1	*	0,42
	Singificant Recovery	6	30	1	12,5	7	25		
	Moderate Recovery	6	30	3	37,5	9	32,1		
	No Recovery	3	15	0	0	3	10,7		
	Total	20	100	8	100	28	100		
2nd Month Recovery	Full Recovery	25	47,2	5	33,3	30	44,1	*	0,734

	Singificant Recovery	8	15,1	3	20	11	16,2		
	Moderate Recovery	11	20,8	5	33,3	16	23,5		
	No Recovery	9	17	2	13,3	11	16,2		
	Total	53	100	15	100	68	100		
		Vertigo						**Chi Square**	
		Yes		**No**		**Total**			
		n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**Chi Square**	**p**
5th Day Recovery Post-systemic Treatment	**Full Recovery**	3	16,7	6	12	9	13,2	*	0,356
	Singificant Recovery	5	27,8	11	22	16	23,5		
	Moderate Recovery	1	5,6	13	26	14	20,6		
	No Recovery	9	50	20	40	29	42,6		
	Total	18	100	50	100	68	100		
Post-salvage Recovery	**Full Recovery**	3	33,3	6	31,6	9	32,1	*	0,661
	Singificant Recovery	2	22,2	5	26,3	7	25		
	Moderate Recovery	4	44,4	5	26,3	9	32,1		
	No Recovery	0	0	3	15,8	3	10,7		
	Total	9	100	19	100	28	100		
2nd Month Recovery	**Full Recovery**	8	44,4	22	44	30	44,1	*	1,00
	Singificant Recovery	3	16,7	8	16	11	16,2		
	Moderate Recovery	4	22,2	12	24	16	23,5		
	No Recovery	3	16,7	8	16	11	16,2		
	Total	18	100	50	100	68	100		

* Since 20% of the expected value in the cells is less than 5%, Chi Square analysis was performed with the help of The Monte Carlo Simulation.

Table 5. Relationship Between Recovery and Application Time

		Hospital Application Time								Chi Square Test	
		1 week		2 week		3 week and above		Total			
		n	%	n	%	n	%	n	%	Chi Square	p
2nd Month Recovery	Full Recovery	26	59,1	4	36,4	0	0	30	44,1	*	0,001
	Singificant Recovery	9	20,5	1	9,1	1	7,7	11	16,2		
	Moderate Recovery	5	11,4	3	27,3	8	61,5	16	23,5		
	No Recovery	4	9,1	3	27,3	4	30,8	11	16,2		
	Total	44	100	11	100	13	100	68	100		

* Since 20% of the expected value in the cells is less than 5%, Chi Square analysis was performed with the help of The Monte Carlo Simulation.

Table 6. Relationship Between Before Systemic Steroid and 5th day after Systemic Treatment, 5th day after Systemic Treatment and Salvage Treatment and After Salvage Treatment and 2nd Month Control Pesponses

							Wilcoxon Test	
	n	Mean	Median	Min	Max	ss	z	p
PTA Values before systemic treatment	68	60,7	59	28	118	21,6	-6,785	0,001
PTA values on the 5th day after systemic treatment	68	44,1	36,5	8	118	25,9		
							Wilcoxon Test	
	n	Mean	Median	Min	Max	ss	z	p
PTA values on the 5th day after systemic treatment	28	59,7	60,5	27	118	24,9	-4,541	0,001
PTA values after salvage treatment	28	40,1	32,5	13	118	28,6		
							Wilcoxon Test	
	n	Mean	Median	Min	Max	ss	z	p
PTA values after salvage treatment	28	40,1	32,5	13	118	28,6	-2,693	0,007
2nd month control PTA values	28	39	31,5	12	118	28,9		

Presentation ID / Sunum No= 371

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Diyarbakır Yöresindeki Akciğer Kanserlerinin Dağılım Oranları: Altı Yıllık Deneyim

Ayşe Nur KELEŞ, İbrahim İBİLOĞLU
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD

Özet

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivi taranarak 2015-2020 yılları arasındaki akciğer karsinomlarının alt tiplere göre dağılımlarına ait veriler elde edilmiştir. Akciğer karsinomları; primer akciğer adenokarsinomu, adenoskuamöz karsinom, skuamöz hücreli karsinom, sarkomatoid karsinom, nöroendokrin karsinomlar, akciğerin tükürük bezi benzeri karsinomları, spesifiye edilemeyen küçük hücreli dışı karsinom, primer/metastatik ayrımı yapılamayan adenokarsinomlar, metastatik adenokarsinomlar, adenokarsinom dışı metastatik karsinomlar olmak üzere 10 gruba ayrılmıştır. Bu grupların yıllara göre dağılımı, yaş ve cinsiyet dağılımı, tüm olgular içerisindeki oranları belirlenerek literatür verileri ile benzerlik ve farklılıklar değerlendirilmiş ve ayrıca rezeksiyon ve biyopsi materyali sayıları saptanmıştır. Çalışmamızla epidemiyolojik veri sunarak yerli literatüre katkı sunmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: Diyarbakır, akciğer kanseri, DSÖ

Giriş:

Tüm dünyada önde gelen ölüm nedenlerinden biri akciğer kanseridir (1). Her yıl prostat, meme, kolon kanseri ve lösemiye bağlı ölümlerin toplamından daha fazla sayıda Amerikalı akciğer kanserinden ölmektedir (2). Hem sıklık hem de ölüm oranı açısından dünya çapında en yaygın kanserdir (3). 2012 yılında tüm dünyada, 14,1 milyon yeni akciğer kanseri vakası teşhis edildi ve 8,2 milyon kişi akciğer kanserinden ölmüştür (4).

Akciğer kanseri etyolojisinde başta sigara kullanımı olmak üzere, genetik faktörler (telomeraz reverse trankriptaz, sitokrom P450 ailesi subtip grup A (CYP21A2), siklin bağımlı kinaz inhibitörü 2A, checkpoint kinaz 2, kolinerjik reseptör nikotinik alfa 5 subüniti), viral enfeksiyon ajanları (retrovirüs ve HPV), mesleksel karsinojenlere maruziyet (Arsenik, asbest, berilyum, kadmiyum, nikel, radon, silika gibi), östrojen (östrojen reseptörlerinde oksidatif stres hasarı ve polimorfizm etkisi), diet ve obezite, çevre kirliliği ve ailesel kanser hikayesi rol almaktadır (5).

Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı Halk sağlığı 2015 kanser istatistik raporuna göre erkeklerde ilk sırayı (%57,7), kadınlarda ise beşinci (%9,8) sırayı akciğer kanserleri oluşturmaktadır (6).

Biz Diyarbakır yöresine hizmet veren ve merkez konumundaki Dicle Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'na gönderilen ve akciğer kanseri tanısı alan hastaları inceleyerek bölgemizde akciğer kanserlerinin dağılımını belirleyerek ileri epidemiyolojik çalışmalara kaynak oluşturmak ve literatüre katkı sağlamak amacı ile bu çalışmayı planladık.

Materyal ve metod:

Ocak 2015-Eylül 2020 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'na gönderilen akciğer biyopsi ve rezeksiyon materyalleri, kayıtlardan yaş, cinsiyet ve yıllara göre geriye dönük olarak incelendi. Kanser tipleri Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) son sınıflaması temel alınarak histopatolojik tiplere göre sınıflandırıldı (7).

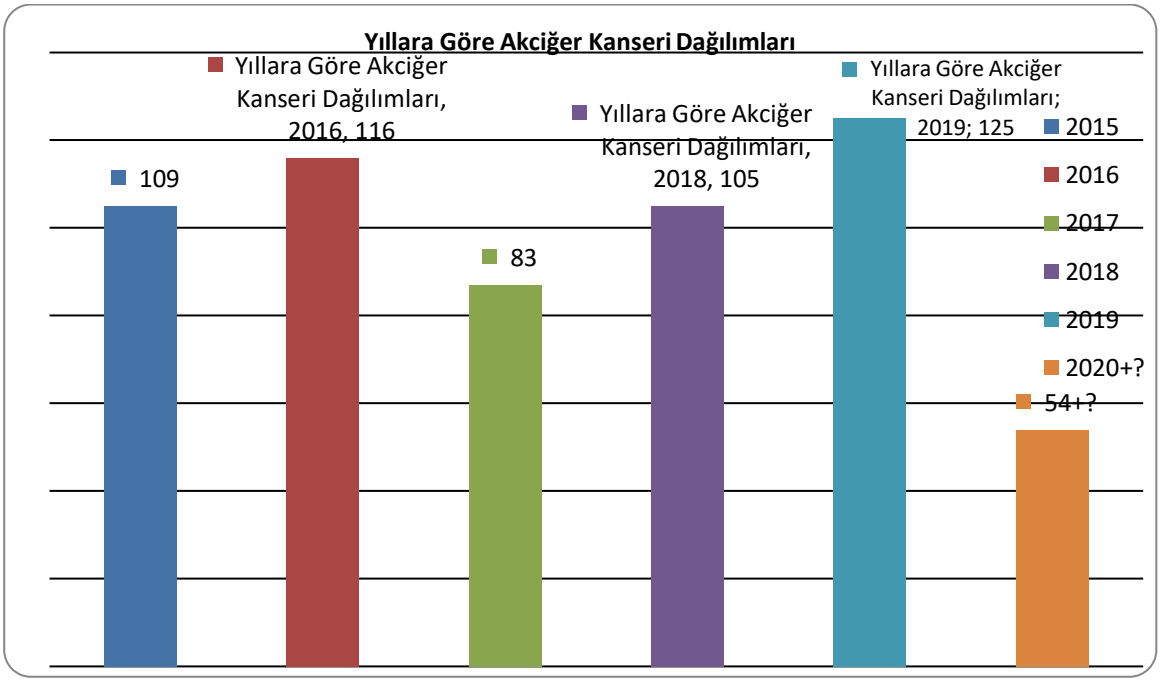
Bulgular:

Toplam 592 adet akciğer biyopsi ve rezeksiyon materyaline malign tanısı konmuş olup bunlardan 476 tanesi erkek, 116 tanesi kadın hastadan oluşmakta idi. Akciğer kanseri tanısı alan hastaların Erkek/Kadın oranı 4,3 olarak saptandı. Yıllara göre akciğer kanserlerinin dağılımı belirgin farklılık göstermemekle birlikte 2015 yılından itibaren artış olduğu dikkati çekmektedir (Tablo 1). Tüm vakaların yaş ortalamaları; 59,3 iken erkeklerin 58,2 kadınların ise 60,6 idi.

Kanserlerin histopatolojik tipleri ise sırası ile %31,4 'ü adenokarsinom, %22,5'i küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK), %17,2'si skuamöz hücreli karsinom, %6,8'i düşük grade nöroendokrin karsinom, %4,9'u sarkomatoid karsinom, %4,4'ü küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (KHDAK)-başka türlü sınıflandırılamayan, %3,5'i adenokarsinom primer ve metastatik ayrımı yapılamayan, %3,2'si başka organlardan adenokarsinom metastazları, %2,5'i yüksek grade nöroendokrin karsinom ve %1'i tükürük bezi benzeri tümörleri şeklinde idi (Tablo 2).

2015 yılından itibaren adenokarsinom ve KHDAK olgularının sayıları yıllara göre azalırken skuamöz hücreli karsinom, nöroendokrin karsinom ve sarkomatoid karsinom sayılarında artış dikkati çekmiştir.

Tablo 1: Yıllara göre akciğer kanseri dağılımları izlenmektedir.



Tartışma:

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından yayınlanan GLOBOCAN 2018 verilerine göre kanser dağılımında erkeklerde ilk sırayı kadınlarda ise üçüncü sırayı akciğer kanseri almaktadır (8).

Akciğer kanserleri mortalitesi yüksek kanserlerdendir. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) verilerinde, akciğer kanserlerinde 2017 verilerinde 5 yıllık mortalite oranları %20 olarak belirlenmiştir (9).

Levi ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada erkek/kadın oranı 8,3'den 4.1'e kadar düşmüştür (10). Türkiye'de 1985-1990 yıllarında yapılan başka bir çalışmada erkek/kadın oranı 10/1 izlenmiştir (11). Yurdakul ve arkadaşlarının Türkiye geneline hizmet veren akciğer hastalıkları konusunda merkez konumunda sayılabilen verileri 2002 yılı çalışmasında erkeklerde kadınlara oranla 9 kat daha fazla akciğer kanserinin izlendiğini göstermiştir (12).

Haydaroğlu ve arkadaşları Ege yöresinde yaptıkları çalışmada 2019 yılı çalışmalarında akciğer kanserlerini 13,3 ile üçüncü sırada en sık izlenen kanser türü olduğunu saptamışlardır (13). Alıcı ve ark. Van yöresinde yaptıkları 2006 yılı çalışmalarında %6,4 ile beşinci en sık görülen kanser türü olarak belirtmişlerdir (14). Yine ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda akciğer kanserleri birinci (15), ikinci (16), üçüncü (17) ve dördüncü (18) sırayı almıştır. Dolayısı ile akciğer kanserinin sıklığı bölgesel farklılıklar gösterebilmektedir.

Bizim çalışmamızdaki oran ise 4,3 olup yerli literature göre oldukça düşüktür. Biz bunu bölgemizde kadınlarda sigara içim oranının yüksek olmasına bağlamaktayız.

Yurdakul ve ark. Çalışmasında da akciğer kanseri olgularının %77.7'si KHDAK, %15.5'i KHAK ve %6.8'sı diğer malign tümörler tip tayini yapılamayan olarak belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise en sık adenokarsinom, KHAK ve skuamöz hücreli karsinom sırası ile ilk üç sırayı oluşturmaktadır.

Tablo 2: Yıllara göre akciğer kanserinin histopatolojik dağılımları ve sayıları izlenmektedir.

Yıl/Histopatolojik tip	2015	2016	2017	2018	2019	2020+?	E/K	Toplam	%
Adenokarsinom	43	45	25	26	29	18	2,6	186	31,4
KHAK	30	32	18	19	28	6	11,1	133	22,5
Skuamöz hücreli karsinom	6	19	13	21	29	14	33	102	17,2
Düşük grade Nöroendokrin karsinom	5	8	9	9	8	1	0,7	40	6,8
Sarkomatoid karsinom	3	3	5	8	8	2	6,3	29	4,9
KHDAK, NOS	4	2	4	2	8	6	9	26	4,4
Adenokarsinom primer?metastatik?	4	-	-	11	5	1	2	21	3,5
Adenokarsinom metastazı	4	4	4	3	2	2	1,4	19	3,2
Adenoskuamöz karsinom	5	1	2	3	2	2	2,8	15	2,5
Yüksek grade nöroendokrin karsinom	4	-	2	2	5	2	15	15	2,5
TBBT	1	2	1	1	1	-	1	6	1
Toplam	109	116	83	105	125	54	-	592	100

Genel olarak akciğer kanseri tipleri erkeklerde kadınlara göre daha sık izledik. Çalışmamızda skuamöz hücreli karsinom kadınlara göre 33 kat, KHAK ise 11,1 kat daha fazla görülmüştür. Kadın hastalarda erkek hastalara göre fazla görülen tek akciğer kanseri tipi ise düşük grade nöroendokrin karsinom olup 0,7 olarak saptanmıştır. Tükrük bezi benzeri tümör ise kadın ve erkek hastalarda eşit oranda izlenmiştir.

DSÖ 2015 yılı son sınıflamasına göre kategorize edilen veriler ile yaptığımız bu çalışmada yerli literatürde bir adet yayın mevcut olup (12) akciğer kanserlerinin yeni DSÖ sınıflamasına göre yapılmış çalışmaya rastlamadık.

Ulusal literatüre katkı sağlamayı amaçladığımız bu çalışmada bölgesel verileri yansıtacak akciğer kanseri tipleri ile yapılacak çalışmalar bölgesel farklılıkların kıyaslanması açısından değerli olacaktır.

Kaynaklar:

1. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racialdisparities on premature cancer deaths.CA Cancer J Clin2011;61(4):212–236.

2. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2016. Atlanta: American Cancer Society; 2016.

3. Parkin DM, Pisani P, Lopez AD, Masuyer E. At least one in seven cases of cancer is caused by smoking. Global estimatesfor 1985.Int J Cancer1994;59(4):494–504 .

4. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARCCancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.

5.Akhtar N, Bansal JG; Risk factors of Lung Cancer in nonsmoker, Current problems in cancer, 2017, 41 (5),328-339.

6.Kara F, İlter H, Keskinkılıç B. Türkiye Kanser İstatistikleri 2015. Published online 2018.

7-Travis WD, Brambilla E, Burke AP,Marx A, Nicholson AG; World Health Organization Classification of Tumours (IARC), 2015. 4 th Ed. pp 10-115.

8.Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: https://gco.iarc.fr/today. Erişim Tarihi:26.06.2019

9-Cancer of the Lung and Bronchus- Center Stat Facts https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html⟩[Accessed 21December 2017).

10-Mooi WJ. Common lung cancers. Hasleton PS (ed). Spencer's Pathology of the lung. NewYork, Mc Graw Hill, 1996;100-9.

11-Ünalp A. Kanser kayıt sisteminde patoloji biyopsi raporlarının kullanımı.TÜBÜTAK, 1994;15-8.

12-Yurdakul AS, Çalışır HC, Demirağ F, Taci N, Öğretensoy M; Akciğer Kanserinin Histolojik Tiplerinin Dağılımı, Toraks Dergisi, 2002;3(1):59-65

13- Haydaroğlu A, Sert F, Caner A; Ege Üniversitesi Hastanesi veri tabanındaki kanser olgularının epidemiyolojik ve genel sağ kalım özellikleri, 2019; 58: Ek Sayı /*Supplement* 1-9.

14- Alıcı S,1 İzmirli M, Doğan E;Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na

başvuran kanser hastalarının epidemiyolojik değerlendirilmesi, Türk Onkoloji Dergisi 2006;21(2):87-97.

15.Arslan N, Yilmaz A, Firat U, Tanriverdi M. Analysis of cancer cases from Dicle University Hospital; ten years' experience. J Clin Anal Med. 2018;9(2):102-106.

16.Karaca H, Berk V, İnanç M, Dikilitaş M, Özkan M. Erciyes Üniversitesi Tip Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na 2006–2009 Yılları Arasında Başvuran Kanser Hastalarının Epidemiyolojik Değerlendirmesi. Sağlık Bilimleri Dergisi. 2011;20(1):1-8.

17.Erdem SS, Yilmaz M, Mayda AS. Bir Üniversite Hastanesinde 2013 Yilindaki Kanser Tanilarinin 65 Yaş Üstü Ve Altı Dağılımı. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi. 2015; 17(3): 105-110.

18.Özekinci S. Patoloji arşivindeki 10 yıllık kanser (1991-2000) olgularının genel değerlendirilmesi. Dicle Tıp Dergisi. 2007;34(3):164-169.

Presentation ID / Sunum No= 374

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Dinoproston+Oksitosin İle Sadece Oksitosinin Doğum İndüksiyonu Sonuçlarının Karşılaştırılması: Prospektif Randomize Kontrollü Çalışma

Asst. Prof. Dr. Eser Ağar[1]
[1]*İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu*

Özet

Amaç: Servikal olgunlaştırma ve doğum indüksiyonu için kullanılan iki yöntemin (dinoproston+oksitosin ve sadece oksitosin) etkinliğini ve sonuçlarını kıyaslamak.

Yöntem: Doğum indüksiyonu endikasyonu almış Bishop skoru <4 olan term nullipar gebeler iki gruba ayrıldı. Birinci gruba vajinal dinoproston ve devamında oksitosin verildi. İkinci gruba ise sadece oksitosin verildi. Her iki gruptaki hastaların indüksiyon başlangıcından aktif faza geçiş süreleri, indüksiyon başlangıcından doğuma kadar geçen süreleri, Bishop skorlarındaki değişim, her 10 dakikadaki kontraksiyon sayıları, sezaryen oranları ve bebeklerin Apgar skorları karşılaştırıldı.

Bulgular: İki grup arasında indüksiyonun başlangıcından aktif faza geçiş süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen, indüksiyon başlangıcından doğuma kadar geçen süre oksitosin grubunda daha kısaydı ve istatistiksel olarak anlamlıydı. (dinoproston+oksitosin: 873,5±219,12 dakika; oksitosin: 637,4±339,3 dakika; p=0,0001). 4, 6, 8,10. saatlerdeki Bishop skoru ortalamaları oksitosin grubunda daha yüksekti. (Sırasıyla p=0,0001, p=0,0001, p=0,008, p=0,033). Aynı şekilde, indüksiyonun ilk 2 saatinde 10 dakikadaki kontraksiyon sayısı oksitosin grubunda daha fazlaydı (dinoproston+oksitosin: 0,22±0,42/10 dakika; oksitosin: 0,72±0,88/10 dakika; p=0,0001) Sezaryen oranları açısından iki grup arasında istatistiksel fark izlenmedi. Buna rağmen, oksitosin grubunun sezaryene gitme ihtimalinin diğer gruba oranla 2.06 kat daha fazla olduğu tespit edildi. OR:2,06 (0,83-5,10.. %95 CI). Yenidoğan bebeklerin 1. dakika Apgar skoru ve 5. dakika Apgar skoru değerlendirildi ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. (p>0,05).

Sonuç: Dinoproston+oksitosin sezaryen oranlarını azaltmak için tercih edilebilecek bir yöntemdir ancak sadece oksitosin, daha hızlı etki göstermesi ve doğumu daha hızlı sonuçlandırması sebebi ile hasta yoğunluğu yüksek olan kliniklerde tercih edilebilir.

Anahtar Kelimeler: servikal olgunlaştırma, doğum indüksiyonu, oksitosin, dinoproston

COMPARISON OF DINOPROSTONE+OXYTOCIN AND ONLY OXYTOCIN'S LABOR INDUCTION RESULTS: A PROSPECTIVE RANDOMISED CONTROLLED STUDY

Abstract

Objective: The aim of this study is to compare the efficacy and results of two methods (dinoprostone+oxytocin and only oxytocin) used for cervical ripening and induction of labor.

Methods: Term nulliparous pregnancies Bishop score <4 that have an indication for induction of labor were divided into two groups. The first group was given vaginal dinoprostone and then oxytocin. The second group was given only oxytocin. The two groups were compared in terms of time from the beginning of induction to delivery, time from the beginning of induction to labor, Bishop score changes, contraction count at every 10 minutes, number of births by cesarean section and the Apgar score of the neonates.

Results: There was no statistically significant difference between the dinoprostone+oxytocin group and oxytocin group with respect to time from the beginning of induction to the active phase of delivery. However, there was a significant difference between the groups with regard to time from the beginning of induction to the labor (dinoprostone+oxytocin:873.5 ±219.12 min; oxytocin: 637.4±339,3 min; p=0.0001). Concerning the changes of Bishop score averages at 4th, 6th, 8th and 10th hours was higher at oxytocin group, (respectively p=0.0001, p=0.0001, p=0.008, p=0.033). Similarly, the contraction count at every 10 minutes of the oxytocin group during the first two hours of labor induction was higher. (dinoprostone+oxytocin: 0.22±0.42/10 minutes; oxytocin: 0.72±0.88/10 minutes ; p=0.0001). Although there was no significant difference between the cesarean section rates of the two groups, it was found that for the oxytocin group, the possibility to have a cesarean section was 2.06 times higher compared to the other group. OR:2.06 (0.83-5.10 - 95 % CI). The average 1st minute Apgar score and 5th minute Apgar score of the newborn babies were evaluated and there was no significant difference between the two groups (p>0.05).

Conclusion: Dinoprostone+oxytocin is a preferable method to reduce cesarean rates. However, only oxytocin which stimulates and speeds the labor can be opted for at the clinics that have a high number of patients.

Keywords: Cervical ripening, induction of labor, oxytocin, dinoprostone

Giriş

Servikal olgunlaştırma ve doğum indüksiyonu, doğum kliniklerinde, spontan travayın başlamadığı ya da erken başlatılması gerektiği durumlarda sıkça uygulanan obstetrik pratiğin en önemli konularından birisidir.[1]

Tüm term gebeliklerin % 20' sine servikal olgunlaştırma ve doğum indüksiyonu uygulanmaktadır ve bu uygulamaların %25-50' si miad aşımı sebebi ile yapılmaktadır.[2] Servikal olgunlaştırma ve doğum indüksiyonu, gebeliğin devam etmesinin maternal, fetal morbidite ve mortaliteyi artıracağı durumlarda, vajinal doğum için kontrendikasyon yoksa tercih edilmelidir.[3] İntravenöz oksitosin özellikle postterm gebeliklerde doğum indüksiyonu ve travay yönetimi için yıllardır kullanılan efektif bir uterotonik ajandır; aynı şekilde dinoproston (PGE2) vajinal ovül de servikal olgunlaştırma ve doğum indüksiyonu için kullanılan bir prostaglandin analoğudur.[4]

Bishop skorlaması servikal olgunlaşmanın derecesini değerlendirmek ve doğum indüksiyonu sürecini takip etmek için kullanılan bir yöntemdir. Birçok eski ve yakın tarihli araştırma prostaglandinlerin kullanımındaki artışı vurgularken serviksi uygun olmayan hastalar için ölçüt olarak Bishop skoru <4 veya <5 değerlerini kullanmaktadır.[5,6]

Çalışmamız randomize prospektif olarak, Bishop skoru 4'ün altında olup servikal olgunlaştırma ve doğum indüksiyonu endikasyonu olan term nullipar gebeler ile yapıldı. Bir gruba dinoproston ve devamında oksitosin diğer gruba sadece oksitosin ile servikal olgunlaştırma ve doğum indüksiyonu uygulandı. İki grubun indüksiyon başlangıcından aktif faza giriş süreleri, indüksiyon başlangıcından doğuma kadar geçen süreleri, Bishop skorlarındaki değişim, her 10 dakikadaki kontraksiyon sayıları, sezaryen oranları ve bebek Apgar skorları kıyaslandı.

Yöntem

Bu çalışma Mayıs 2005 – Mayıs 2006 tarihleri arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran hastalar arasından seçilen nullipar term gebeler üzerinde yapıldı. . Anamnez alınmasını takiben tüm hastalara fizik, obstetrik ve sonografik muayene yapıldı. Her hastaya fetal monitörizasyon uygulandı. Bu muayeneler ve testler sonucunda doğum indüksiyonu yapılmasına uygun hastalar belirlendi. Doğum indüksiyonu endikasyonları olarak miad aşımı, preeklampsi, oligohidramnios, kontrolsüz gestasyonel diabetes mellitus kabul edildi.

Çoğul gebelik, plasenta previa, makat prezentasyon, sefalopelvik uygunsuzluk, fetal makrozomi ve erken membran rüptürü olan hastalar araştırma kapsamına alınmadı.

Doğum indüksiyonu yapılmasına karar verilen ve serviksi uygun olmayan (Bishop skoru <4) 100 hasta çalışmaya alındı.

Hastalar kliniğe yatırılırken hastane sistemi tarafından atanan protokol numaralarına göre randomize edildiler. Protokol numarası çift sayı olanlar dinoproston+oksitosin grubu (D+O) (n=50) , tek sayı olanlar

sadece oksitosin grubu (O) (n=50) şeklinde belirlendi. D+O grubuna intravajinal dinoproston uygulamasını takiben oksitosin infüzyonu, O grubuna ise sadece oksitosin infüzyonu verildi.

İntravajinal dinoproston (PGE2) uygulaması: Saatte 0,3 mg dinoproston salan, gerektiğinde vajinal ortamdan hızlı uzaklaştırabilmek için arkasına 15 cm'lik şerit eklenmiş, hidrojel polimer matriks halinde paketlenmiş 10 mg' lık vajinal ovül vajina arka fornikse yerleştirildi. Uygulama tek doz olarak yapıldı.

İntravenöz oksitosin infüzyonu: Oksitosin %1'lik solüsyon halinde hazırlandı. 4 mÜ/dk dozla başlandı. Oksitosin dozu her yarım saatte 2 mÜ/dk arttırılarak 2-3 dakikada bir ortaya çıkan, 40-90 saniye süren düzenli kontraksiyonlar (10 dakikada 2-4 kontraksiyon) elde edildi doğum gerçekleşene kadar bu dozlar ile indüksiyona devam edildi.

Tüm hastaların vajinal muayeneleri bireysel değerlendirme farklılıklarını ortadan kaldırmak için aynı kişi tarafından yapıldı. Her iki grupta bulunan tüm hastalara doğumun birinci safhasının aktif fazı başladığında amniyotomi yapıldı. Her iki gruptaki hastalar indüksiyonun başından itibaren travay yatağında kardiyotokografi ile monitörizasyon yapılarak takip edildi. D+O grubundaki hastalar ovül uygulandıktan sonraki ilk 1 saat ayağa kaldırılmadı ve kardiyotokografi ile monitörize edildi, sonrasında mobilizasyona izin verildi.

Doğum indüksiyonuna başlamadan hemen önce vajinal muayene ile her hastanın Bishop skoru belirlenerek kaydedildi. Ardından 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22. saatlerde vajinal muayene sonuçları ve 10 dakika aralığındaki kontraksiyon sayıları kaydedildi. Doğum sonrası her iki gruptaki hastaların bebeklerinin 1. ve 5. dakika Apgar skorlarına bakıldı ve kaydedildi.

Verilerimizin ortalamaları X±SD (ortalama ± Standart Sapma) olarak sunulmuştur. Doğum süreleri dakika olarak hesaplanmıştır. İstatistiksel analiz için bağımsız T testi, Ki Kare (X^2) testi ve Mc Nemar testi uygulanmıştır.

Bulgular

Araştırmaya alınan tüm hastaların yaş, vücut kitle indeksi, gebelik haftası (gün olarak) ortalamaları Tablo 1'de sunulmuştur. Her iki gruptaki hastaların yaş, vücut kitle indeksi, gebelik haftası açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05).

Tablo 1.

D+O ve O grubunda bulunan hastaların endikasyonlarına göre dağılımları Tablo 2'de sunulmuştur. Her iki gruptaki hastaların doğum indüksiyonu endikasyonlarının büyük çoğunluğunu postterm gebelikler oluşturmaktaydı.

Tablo 2.

Her iki gruptaki hastaların indüksiyon başlangıcından aktif faza geçiş süresi ve indüksiyon başlangıcından doğuma kadar geçen süre ortalamaları Tablo 3'de sunulmuştur. D+O ve O grubunda indüksiyon başlangıcından aktif faza geçiş süreleri açısından anlamlı fark saptanmadı. (D+O: 357,8±169,67 dakika, O: 301,2±215,74 dakika; p>0,05) . İndüksiyon başından doğuma kadar geçen süre değerlendirildiğinde O grubunda sürenin daha kısa olduğu izlendi (D+O: 873,5±219,12 dakika; O: 637,4±339,3 dakika; p=0,0001).

Tablo 3.

Travay takibinde D+O ve O grubunun Bishop skorları Şekil 1'de sunulmaktadır.

Şekil 1.

4, 6, 8, 10. saatlerdeki Bishop skoru ortalaması değerlendirilmesinde O grubu lehine anlamlı fark saptanmıştır. (Sırasıyla p=0,0001, p=0,0001, p=0,008, p=0,033). 12,14,16. saatlerde Bishop skorları değerlendirilmesi açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Travay takibinde her iki gruptaki hastalarda kardiyotokografide izlenen 10 dakikadaki kontraksiyon sayıları ortalamaları Şekil 2'de sunulmuştur.

Şekil 2.

İndüksiyonun ilk iki saatinde kardiyotokografide 10 dakikadaki kontraksiyon sayısı açısından her iki grup açısından anlamlı fark saptandı. (D+O: 0,22±0,42/10 dakika; O: 0,72±0,88/10 dakika ; p=0,0001) İlerleyen saatlerde gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi.

D+O grubundaki 27 hastada 12 saat dolduğu için, 10 hastada aktif travay başladığı için, 10 hastada fetal distres meydana geldiği için, 3 hastada bulantı, kusma, hipotansiyon ve taşikardi meydana geldiği için ovül çekildi.

O grubu hastaların 2'sinde 12 saat içinde doğumun aktif fazı başlamadığından indüksiyon başarısız kabul edildi. Bu hastaların sistemik ve obstetrik muayeneleri tekrar değerlendirildi ertesi gün tekrar indüksiyon denendi. Travayları 12 saat takip edildikten sonra doğumun aktif fazı başlamaması üzerine bu iki hastaya sezaryen uygulandı.

Saatlerine göre doğumu gerçekleşen hastaların oranları Şekil 3'de sunulmuştur.

Şekil 3.

6. saatte O grubundaki hastaların 7'sinin (%21,2) 8. saatte 16'sının (%48,5) doğumu gerçekleşti, D+O grubunda 6. saatte henüz doğum olmamıştı, 8. saatte 2 hastanın (%5) doğumu gerçekleşmişti.

D+O grubunda 10 hastaya, O grubundaki 15 hastaya fetal distres geliştiği için 2 hastaya da bir gün arayla yapılan iki başarısız indüksiyon nedeniyle sezaryen yapıldı.

Sonuç olarak D+O grubunda sezaryen oranımız %20, O grubunda %34 olarak saptandı (Tablo 4).

Tablo 4.

İki grup arasında sezaryen oranları açısından istatistiksel anlam olmamasına rağmen O grubunun sezaryene gitme ihtimalinin D+O grubundan 2.06 kat daha fazla olduğunu tespit edildi. OR:2,06 (0,83-5,10)

D+O grubundaki hastaların bebeklerinin 1. dakika Apgar skoru ortalaması 6,49±0,19 ve 5. dakika Apgar skoru ortalaması 9,10±0,11 olarak bulundu. O grubundaki bebeklerin 1. dakika Apgar skoru ortalaması 6,80±0,17 ve 5. dakika Apgar skoru ortalaması 8,80±0,15 olarak bulundu ve hem 1. hem de 5. Dakika Apgar skorları arasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p>0,05)

Her iki hasta grubunda maternal sistemik yan etki gözlenmedi. Anne, fetüs ve yenidoğan mortalitesi ile karşılaşılmadı.

Tartışma

Bu randomize kontrollü çalışmada servikal olgunlaştırma ve doğum indüksiyonu endikasyonu olan serviksi uygun olmayan (Bishop <4) gebelerde D+O uygulaması ile sadece O uygulamasının etkinliklerini ve sonuçlarını kıyasladık.

Alfirevic ve ark.[7] yaptığı meta-analizde oksitosinin vajinal dinoprostona göre 24 saat içinde doğuma yol açma etkisinin daha düşük olduğu görülmektedir bizim çalışmamızda da O grubundaki 2 hastada 24 saat içerisinde doğumun gerçekleşmediğini gördük, D+O grubundaki hastaların hepsinin 24 saat içerisinde doğumu gerçekleşmişti.

Kelly ve ark.[8] cochrane database çalışmasında term gebelikte doğum indüksiyonu için vajinal prostaglandin kullanımının vajinal doğum oranlarını artırdığı bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda D+O ile doğum indüksiyonunun vajinal doğum oranını artırdığını tespit ettik. (Tablo 4)

Kulhan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada oksitosin grubunda düzenli kontraksiyonların daha erken sağlandığını, dinoproston grubunda istenilen kontraksiyon sıklığına 6-8 saatte ulaşıldığını, oksitosin grubunda bu sürenin 2-3 saat olduğunu belirtmişlerdir.[9] Bizim çalışmamızda da indüksiyona başladıktan sonra kardiyotokografi ile her 10 dakikadaki kontraksiyon sıklığına baktığımızda indüksiyonun ilk iki saatinde O grubu lehine anlamlı fark izlendi. Sonraki saatlerde gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi. (Şekil 2)

Kelly ve arkadaşlarının yaptığı cochrane analizi sonucunda sezaryen riskinin oksitosin grubunda dinoproston+oksitosin grubuna göre 1.44 kat arttığı belirtilmiştir OR:1,44 (1,12-1,86) .[8] Bizim çalışmamızda

O grubundaki hastaların sezaryen olma riski D+O grubuna göre 2.06 kat artmıştır OR:2,06 (0,83-5,10) ve literatür ile uyumludur.

Aynı indüksiyon protokolü ile yapılan benzer bir çalışmada[10] sadece oksitosin verilen hasta grubunda indüksiyonun başlangıcından doğuma kadar geçen süre ortalaması 498±227,3 dakika, bizim çalışmamızda ise 637,4±339,3 dakikadır. Aradaki fark indüksiyon yapılan ancak aktif faza girmediği için sezaryene alınan hastaların da istatistiksel hesaba katılmasından kaynaklanıyor olabilir.

Aghideh ve ark. yaptığı çalışmada oksitosin, misoprostol, dinoproston ve balon kateter yöntemi ile doğum indüksiyonu uyguladıkları, vajinal doğum ile doğumu gerçekleştirilen bebeklerin Apgar skorları açısından bu 4 grup arasında anlamlı fark izlenmediğini belirtmişlerdir.[11] Keskin ve arkadaşları oksitosin ve dinoproston ile doğum indüksiyonu uygulanan term gebeliklerde fetal kan gazı parametreleri açısından iki grup arasında anlamlı fark olmadığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamız sonucunda da bu çalışmalar ile benzer şekilde iki grupta bebeklerin Apgar skorları arasında anlamlı fark izlenmedi.[12]

Doğum indüksiyonu için kullanılan D+O ve sadece O yöntemlerinin indüksiyon başlangıcından aktif faza giriş süresine, indüksiyon başlangıcından doğuma kadar geçen süreye, Bishop skoruna, sezaryen oranlarına ve doğan bebeklerin Apgar skorlarına etkilerini inceledik. İki yöntem de doğum indüksiyonu için kullanılabilir. D+O sezaryen oranlarını azaltmak için tercih edilebilecek bir yöntemdir ancak sadece O daha hızlı etki göstermesi ve doğumu daha hızlı sonuçlandırması sebebi ile hasta yoğunluğu olan kliniklerde tercih edilebilir. Hangi yöntemin seçileceği klinisyenin deneyimi, hastane koşulları ve hastanın durumuna bağlı olarak değişkenlik gösterecektir.

Kaynaklar

1. RCOG. Induction of Labour. Evidence-Based Clinical Guideline Number 9. London: RCOG Clinical Support) Unit, 2008.
2. Olesen AW, Westergaard JG, Olsen J. Perinatal and maternal complications related to post-term delivery: A national register-based study, 1978–1993. Am J Obstet Gynecol 2003; 189: 222–227.
3. Norwitz ER, Snegovskikh VV, Caughey AB. Prolonged pregnancy: When should we intervene? Clin Obstet Gynecol 2007; 50: 547–557.
4. Committee ACOG on Practice Bulletins – Obstetrics. ACOG practice bulletin no. 107: Induction of labor. Obstet Gynecol2009; 114: 386–397.
5. Vrouenraets FPJM, Roumen FJME, Dehing CJG et al. Bishop score and risk of cesarean delivery after induction of labor in nulliparous women. Obstet Gynecol 2005; 105: 690–697.
6. Johnson DP, Davis NR, Brown AJ. Risk of cesarean delivery after induction at term in nulliparous women with an unfavorable cervix. Am J Obstet Gynecol 2003; 188: 1565–1572.
7. Alfirevic Z, Kelly AJ, Dowswell T. Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labor. Cochrane Database Syst Rev 2009; (4): CD003246.
8. Kelly AJ, Malik S, Smith L, Kavanagh J, Thomas J. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labor at term. Cochrane Database Syst Rev 2009; (4): CD003101. Review.
9. Kulhan N, Kulhan M. Labor induction in term nulliparous women with premature rupture of membranes: oxytocin versus dinoprostone. Archives of Medical Science. 2018;15(4):896-901.
10. Durodola A, Kuti O, Orji EO, Ogunniyi SO. Rate of increase in oxytocin dose on the outcome of labor induction. Int J Gynecol Obstet 2005; 90: 107–111.
11. Aghideh FK, Mullin PM, Ingles S, Ouzounian JG, Opper N, Wilson ML, Miller DA, Lee RH. A comparison of obstetrical outcomes with labor induction agents used at term. J Matern Fetal Neonatal Med. 2014 Apr;27(6):592-6.
12. Keskin HL, Kabacaoğlu G, Seçen Eİ, Ustüner I, Yeğin G, Avşar AF. Effects of intravaginally inserted controlled-release dinoprostone and oxytocin for labor induction on umbilical cord blood gas parameters. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2012 Dec 1;13(4):257-60.

Tablolar ve Şekiller

Tablo 1. Demografik Veriler

Demografik Veriler	D+O	O	t	p
Yaş (Yıl)	26,42±4,7	24,86±4,27	1,73	0,085
Vücut Kitle İndeksi (kg/m²)	24,76±1,39	25,22±1,34	-1,64	0,102
Gestasyonel Yaş (Gün)	288,02±7,3	286,84±8,03	0,77	0,444

Tablo 2. Doğum İndüksiyonu Endikasyonları

Endikasyon	D+O		O	
Postterm gebelik	35	70,0%	34	68,0%
Oligohidramnios	5	10,0%	3	6,0%
Diabetes Mellitus	2	4,0%	6	12,0%
Preeklampsi	8	16,0%	7	14,0%
TOPLAM	50		50	

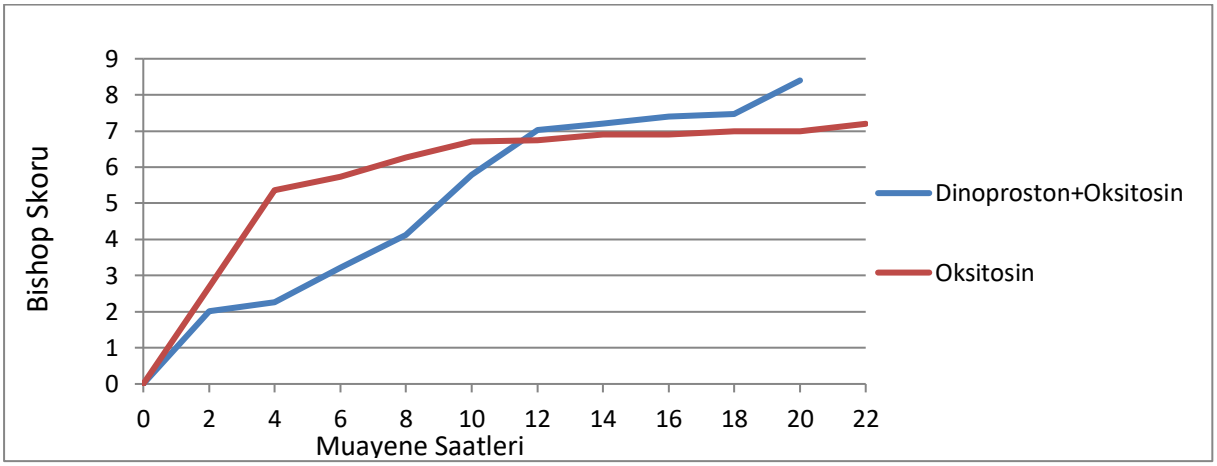
Tablo 3. İndüksiyon Başlangıcından Aktif Faza Geçiş ve Doğuma Kadar Geçen Süre

	D+O	O	t	p
İndüksiyon Başlangıcından Aktif Faza Geçiş Süresi (Dakika)	357,8±169,67	301,2±215,74	1,46	0,148
İndüksiyon Başlangıcından Doğuma Kadar Geçen Süre (Dakika)	873,5±219,12	637,4±339,3	4,13	0,0001

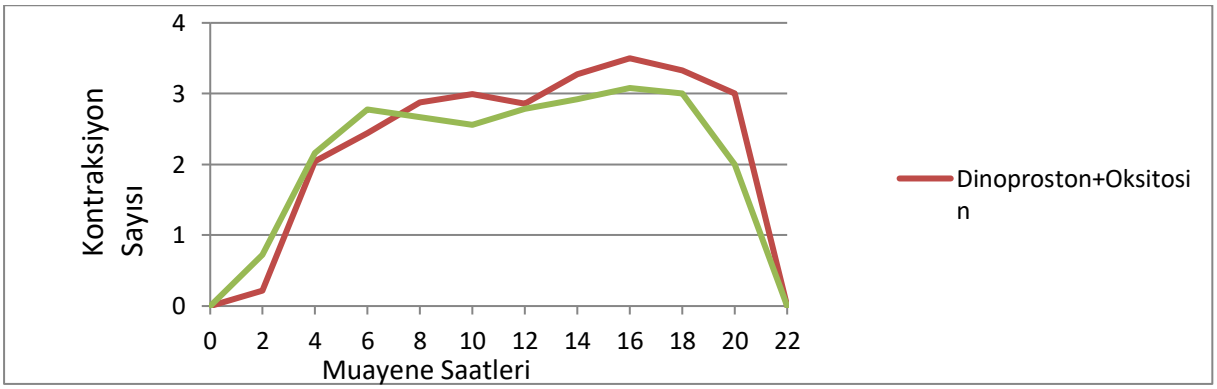
Tablo 4. Sezaryen Oranları

	D+O		O		p
Sezaryen	10	20,0%	17	34%	p>0,05
Vajinal Doğum	40	80,0%	33	66%	p>0,05

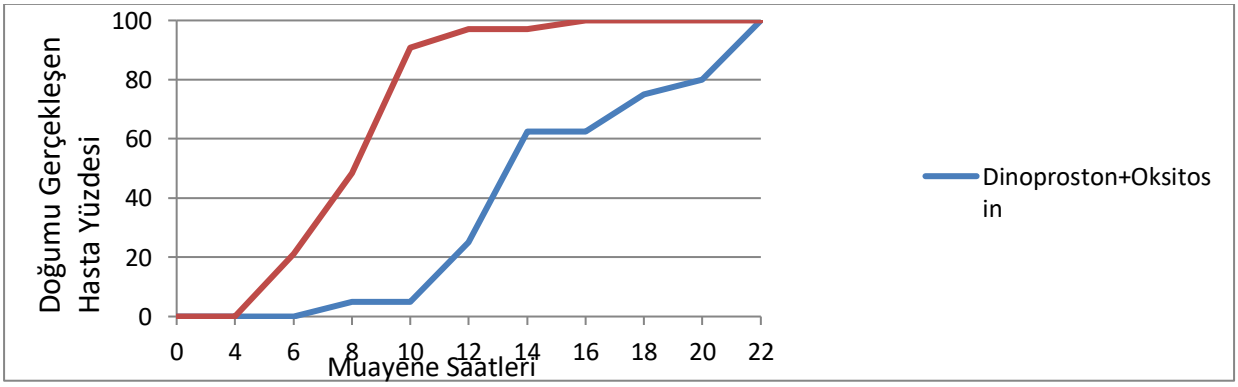
Şekil 1. Zamana Göre Bishop Skorları



Şekil 2. Travayda kontraksiyon takibi (10 dakikadaki kontraksiyon sayısı)



Şekil 3. Doğumu gerçekleşen hasta yüzdesi



Presentation ID / Sunum No= 386

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Transüretral Mesane Rezeksiyonu Yapılan Olguların Retrospektif İncelenmesi ve Karşılaştırmalı Klinikopatolojik Analizi

Aziz Hakkı Civriz, Büşra Yaprak Bayrak
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye.

ÖZET

Giriş: Ürotelyal mesane kanserlerinin çoğu, kasa invaze tipleriyle karşılaştırıldığında çok daha düşük bir ölüm oranı ile karakterize, kasa invaziv olmayan mesane kanseriyle başvurur. %75-80 mesane karsinomlu hastalarda tümör, mukoza (evre Ta veya evre karsinoma in situ) veya submukoza (evre T1) ile sınırlıdır. Non-invaziv ürotelyal karsinomlar (NİÜK), hücresel/yapısal olarak atipik ancak bazal membrana invaze olmayan lezyonlardır. Tedavisiz kaldığında yaklaşık yarısı muskularis propriaya invaze olurlar. Transüretral rezeksiyon (TUR), anestezi altında yapılan, hastanın üretrasından girilerek mesanenin görüntülenebildiği, malign görünümlü lezyonların tanı-tedavi yaklaşımını belirlemesinin yanında NİÜK için altın standart tedavi yöntemidir. Biz bu çalışmamızda, klinik olarak malignite şüphesi bulunan mesane lezyonlarına yönelik TUR yapılan olguların histopatolojik değerlendirmesini yaparak malignite saptama oranını belirlemeyi, klinik bulgularıyla histopatolojik analizini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç/Yöntem: Kliniğimizde Ağustos 2018 ile Ağustos 2020 arasında, toplam 433 mesane TUR materyallerinin histopatolojik tanıları retrospektif olarak tarandı, klinik veriler eşliğinde yeniden değerlendirildi.

Bulgular: İncelenen TUR materyallerinin 60'ında neoplazi saptanmadı. 14 olguda preneoplastik lezyonlar (ürotelyal displazi,malignite potansiyeli belirsiz ürotelyal proliferasyon,düşük malignite potansiyelli papiller ürotelial neoplazm) görülürken; 3 olguda benign neoplazi vardı. 346 olgu primer mesane ürotelyal karsinom; 2 olgu küçük hücreli nöroendokrin karsinom tanısı aldı. 2 olgunun mesanesi primer prostat adenokarsinom infiltrasyonu varken; 6 olgu primer kolon adenokarsinomu infiltreydi.Mesane ürotelyal karsinomlarına baktığımızda 131'i NİÜK, 215'i ise İÜK olarak raporlandı. 298'i erkek, 48'i kadındı. NİÜK'larda ortalama yaş 64.45 iken invaziv ürotelyal karsinomlarda (İÜK) 66,50'ti. İÜK'lerin %29,8'inde muskularis propria infiltre görünümde olup pT2 olarak evrelendirildi.

Tartışma/Sonuç: Mesane kitlelerinde,TUR'un hem tanısal hem tedavi edici rolü vardır.Özellikle NİÜK tedavi yönetiminde ilk tercih edilen standart cerrehi prosedürdür.Burada nükslerin önlenebilmesi için en önemli şart, tümörün komplet çıkarılmasının sağlanmasıdır.TUR'la, bir mesanede tümör varsa tümörün histopatolojik tipi,muskularis propria örneklendiyse tümörün kasa invazyonunun olup/olmadığını,eşlik eden karsinoma in-situ varlığını,lenfovasküler invazyonun olup/olmadığını belirlenebilmektedir. Optimal sonuçlar için en önemli ön koşul, iyi eğitimli ürologlar tarafından sistematik ve titizlikle gerçekleştirilen prosedürdür. Ürologlar,yeni görüntüleme ve cerrahi teknikler ve bunların potansiyel faydaları dahil olmak üzere yeniliklerden haberdar olmalıdır.

Giriş

Ürotelyal mesane kanserlerinin çoğu, kasa invaze tipleriyle karşılaştırıldığında çok daha düşük bir ölüm oranı ile karakterize, kasa invaziv olmayan mesane kanseriyle başvurur. %75-80 mesane karsinomlu hastalarda tümör, mukoza (evre Ta veya evre karsinoma in situ) veya submukoza (evre T1) ile sınırlıdır (1). Non-invaziv ürotelyal karsinomlar (NİÜK), hücresel/yapısal olarak atipik ancak bazal membrana invaze olmayan lezyonlardır (2). Tedavisiz kaldığında yaklaşık yarısı muskularis propriaya invaze olurlar. Transüretral rezeksiyon (TUR), anestezi altında yapılan, hastanın üretrasından girilerek mesanenin

görüntülenebildiği, malign görünümlü lezyonların tanı-tedavi yaklaşımını belirlemesinin yanında NİÜK için altın standart tedavi yöntemidir (3). NİÜK, tedavi edilmeden bırakıldığında yaklaşık %50 si ilerleyerek muskularis propria (Detrussor Kas) a invaze olurlar (4). TUR-M yapılan hastaların ise %20 sinde tümör ilerleyerek muskularisi propriaya invaze olur (5).

Biz bu çalışmamızda, klinik olarak malignite şüphesi bulunan mesane lezyonlarına yönelik TUR yapılan olguların histopatolojik değerlendirmesini yaparak malignite saptama oranını belirlemeyi, klinik bulgularıyla histopatolojik analizini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç/Yöntem

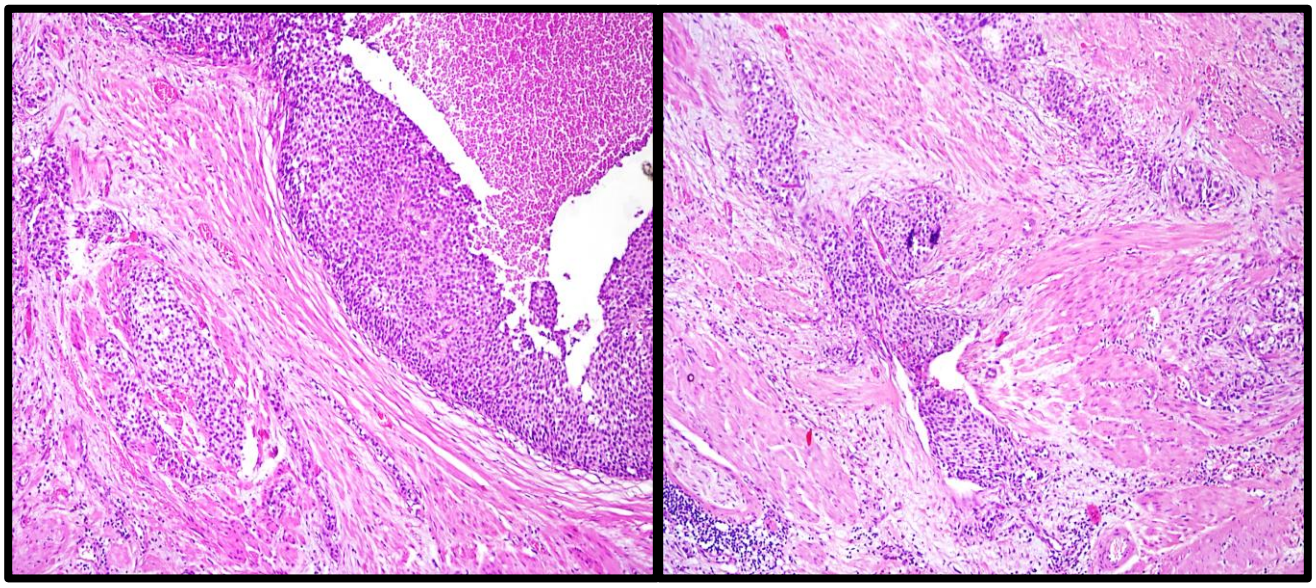
Kliniğimizde Ağustos 2018 ile Ağustos 2020 arasında, toplam 433 mesane TUR materyallerinin histopatolojik tanıları retrospektif olarak tarandı, klinik veriler eşliğinde yeniden değerlendirildi.

Bulgular

346 olgu primer mesane ürotelyal karsinom; 2 olgu küçük hücreli nöroendokrin karsinom tanısı aldı. 2 olgunun mesanesinde primer prostat adenokarsinom infiltrasyonu varken; 6 olgu primer kolon adenokarsinomu infiltreydi.

İncelenen TUR materyallerinin 60'ında neoplazi saptanmadı. 14 olguda preneoplastik lezyonlar (ürotelyal displazi,malignite potansiyeli belirsiz ürotelyal proliferasyon,düşük malignite potansiyelli papiller ürotelial neoplazm) görülürken; 3 olguda benign neoplazi vardı.

Mesane ürotelyal karsinomlarına baktığımızda 131'i NİÜK, 215'i ise İÜK olarak raporlandı. 298'i erkek, 48'i kadındı. NİÜK'larda ortalama yaş 64.45 iken invaziv ürotelyal karsinomlarda (İÜK) 6,50'ti. İÜK'lerin %29,8'inde muskularis propria infiltre görünümde olup pT2 olarak evrelendirildi (Resim 1). 18 hastada lenfovasküler invazyon tespit edildi. Bu hastaların 4'ü pT1 iken; 14'ü pT2 olarak rapor edildi



Resim 1. Mesane invaziv ürotelyal karsinomun muskularis propriaya invazyonu, farklı yönlere uzanım gösteren kalın demetli kas lifleri arasında ortasında komedo tipte nekroz bulunan tümör hücreleri (H&E x40 ve x100).

Tartışma/Sonuç

Mesane kitlelerinde, TUR'un hem tanısal hem tedavi edici rolü vardır. Özellikle NİÜK tedavi yönetiminde ilk tercih edilen standart cerrahi prosedürdür. Burada nükslerin önlenebilmesi için en önemli şart, tümörün komplet çıkarılmasının sağlanmasıdır. TUR'la, bir mesanede tümör varsa tümörün

histopatolojik tipi, muskularis propria örneklendiyse, tümörün kasa invazyonunun olup/olmadığını, eşlik eden karsinoma in-situ varlığını, lenfovasküler invazyonun olup/olmadığını belirlenebilmektedir (6). Tümörün kas tabakasını infiltre ettiği durumlarda muskularis propria ve muskularis mukoza ayrımı tümör evrelemesi için çok önemli olmakla birlikte patolog için içinden çıkılamaz durumlar haline gelebilmektedir. Bu durumu daha da zorlaştıran nedenlerden birisi de mesanenin doğal histolojisidir. Örneğin trigon bölgesinde yüzeyel muskularis mukoza tabakası daha kalın olduğu için muskularis propriayla karıştırılarak hatalı tanılara neden olabilmektedir (7). Bizim çalışmamızda 8 hastada muskularis mukoza-propria ayrımı yapılamadı.Histolojik olarak ayırımın yapılamadığı durumlarda bu iki kas grubunun immünohistokimyasal olarak ayrımı için smoothelin ve vimentin kombine şekilde kullanılarak ayrılabilir (8-10).

Lenfovaskuler invazyon görülmesi hastalık progresyonunda önemli bir belirteçtir (3). Lenfovaskuler invazyon muskularis propria invazyonu bulunan olguların %21,8 inde karşımıza çıkmaktadır. Bununla birlikte muskularis propria invazyonu görülmeyen olgularda lenfovaskuler invazyon oranı ise %4,4 olarak belirlendi. Mari ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde, muskularis propriaya invaze olmayan olgularında lenfovaskuler invazyon varlığı, nüks oranını 2 kat, hastalığın ilerleyerek muskularis propriaya ilerleme oranını ise 3 kat artırdığı sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda 18 hastada lenfovasküler invazyon mevcut olup olgularımızın 4'ünde tümör, muskularis propriaya invaze değildi. Bu olguların tümünde nüks saptandı.

Sonuç olarak, optimal sonuçlar için en önemli ön koşul, iyi eğitimli ürologlar tarafından sistematik ve titizlikle gerçekleştirilmesidir (9,10). Ürologlar, yeni görüntüleme ve cerrahi teknikler ve bunların potansiyel faydaları dahil olmak üzere yeniliklerden haberdar olmalıdır. Ayrıca patologlar raporlarında bulunması gerek bilgileri verilebildiği ölçüde vermeli ve olası patolojik tuzaklar hakkında fikir sahibi olmalıdır. Klinikopatolojik uyumsuzluk durumunda iletişime geçilerek klinik ve patolojik uyum sağlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Mori K, D'Andrea D, Enikeev DV, Egawa S, Shariat SF. En bloc resection for nonmuscle invasive bladder cancer: review of the recent literature. Curr Opin Urol. 2020;30(1):41-47. doi:10.1097/MOU.0000000000000697
2. Montironi R, Cheng L, Scarpelli M, Lopez-Beltran A. Pathology and Genetics: Tumours of the Urinary System and Male Genital System: Clinical Implications of the 4th Edition of the WHO Classification and Beyond. Eur Urol. 2016 Jul;70(1):120-123. doi: 10.1016/j.eururo.2016.03.011. Epub 2016 Mar 17. PMID: 26996660.
3. Akhtar M, Al-Bozom IA, Ben Gashir M, Taha NM, Rashid S, Al-Nabet ADMH. Urothelial Carcinoma In Situ (CIS): New Insights. Adv Anat Pathol. 2019 Sep;26(5):313-319. doi: 10.1097/PAP.0000000000000239. PMID: 31149909.
4. Elkady N, Abdou AG, Kandil M, Ghanem N. Diagnostic value of smoothelin and vimentin in differentiating muscularis propria from muscularis mucosa of bladder carcinoma. Int J Biol Markers. 2017 Jul 24;32(3):e305-e312. doi: 10.5301/jbm.5000252. PMID: 28218359.
5. Mathieu R, Lucca I, Rouprêt M, Briganti A, Shariat SF. The prognostic role of lymphovascular invasion in urothelial carcinoma of the bladder. Nat Rev Urol. 2016 Aug;13(8):471-9. doi: 10.1038/nrurol.2016.126. Epub 2016 Jul 19. PMID: 27431340.
6. Algaba F. Lymphovascular invasion as a prognostic tool for advanced bladder cancer. Curr Opin Urol. 2006 Sep;16(5):367-71. doi: 10.1097/01.mou.0000240311.08701.55. PMID: 16905984.
7. Milošević R, Milović N, Aleksić P, Lazić M, Cerović S, Prelević R, Spasić A, Simić D, Kovačević B. The clinical course of non-muscle invasive bladder cancer after transurethral resection of the tumor with or without subsequent intravesical application of bacillus Calmette-Guérin: The influence of patients gender and age. Vojnosanit Pregl. 2015 Jul;72(7):596-601. doi: 10.2298/vsp140616003m. PMID: 26364452.
8. Paner GP, Brown JG, Lapetino S, Nese N, Gupta R, Shen SS, Hansel DE, Amin MB. Diagnostic use of antibody to smoothelin in the recognition of muscularis propria in transurethral resection of urinary

bladder tumor (TURBT) specimens. Am J Surg Pathol. 2010 Jun;34(6):792-9. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181da7650. PMID: 20421781.

9. Patschan O, Holmäng S, Hosseini A, Jancke G, Liedberg F, Ljungberg B, Malmström PU, Rosell J, Jahnson S. Second-look resection for primary stage T1 bladder cancer: a population-based study. Scand J Urol. 2017 Aug;51(4):301-307. doi: 10.1080/21681805.2017.1303846. Epub 2017 Apr 11. PMID: 28398113.
10. Schraml J, Silva JDC, Babjuk M. Current concept of transurethral resection of bladder cancer: from re-transurethral resection of bladder cancer to en-bloc resection. Curr Opin Urol. 2018 Nov;28(6):591-597. doi: 10.1097/MOU.0000000000000542. PMID: 30102624.

Presentation ID / Sunum No= 387

Oral Presentation / Sözlü Sunum

GnRH Agonist Protokol IVF Sikluslarında GnRH Antagonist Protokol Kadar Etkin Midir?

Dr. Seda Şahin Aker[1]
[1]*Ankara Üniversitesi KadınHastalıkları ve Doğum*

Özet

Giriş ve Amaç

İn vitro fertilizasyon-embriyo transferi(IVF-ET) uygulanan 1000 siklusun GnRH antagonist ve agonist protokollerinin etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Retrospektif tarama ile 1000 siklus çalışmaya dahil edilmiştir, bu siklusların 283'üne agonist protokol, 717'sine antagonist protokol uygulanmıştır.

Bulgular

Antagonist protokol grubunda günlük kullanılan ortalama gonadotropin dozu 249±82,87 IU ve siklus iptal oranları anlamlı derecede yüksekti (p<005 ve p<0,001). Agonist protokol grubunda 'coasting' uygulaması ve OHSS gelişimi anlamlı derecede yüksekti (p<0,001). Agonist protokol grubunda siklus başına kimyasal gebelik oranı %40,3 iken antagonist protokol grubunda %28,5'tir (p<0,001). Agonist protokol grubunda klinik gebelik oranı %31,4 devam eden gebelik oranı %27,2 iken antagonist grupta sırasıyla %27,2 ve %25,1'di (sırasıyla p=0,179 ve p=0,115). Agonist ve antagonist protokol grubunda transfer başına kimyasal gebelik oranı agonist protokol grubunda %42,1, antagonist protokol grubunda %32,8 idi (p=0,08). Agonist protokol grubunda transfer başına klinik gebelik oranı %32,8, devam eden gebelik oranı %28,4'tü. Antagonist protokol grubunda bu oranlar %31,4, %28,9'du (sırasıyla p=0,660 ve p=0,873).

Klinik gebelik üzerine her iki protokol grubunun etkileri benzer bulunmuştur (OR=0,814,%95 CI=0,603-1,099;p=0,18). Kimyasal gebelik üzerinde GnRH agonist protokol daha başarılı(OR =1,696,%95 CI=1,272-2,262;p<0,001), devam eden gebelik üzerine etkisine bakıldığında her iki protokolün benzer olduğu bulunmuştur (OR=1,115,%95 CI=0,817-1,523; p=0,493).

Sonuç

GnRH agonist protokol grubunda daha fazla sayıda ve kalitede oosit elde edilmesi, daha fazla sayıda embriyo transferine rağmen; GnRH agonist ve GnRH antagonist protokol grubunda benzer klinik ve devam eden gebelik oranları bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: GnRH Agonist Protokol, GnRH Antagonist Protokol**,** İn Vitro Fertilizasyon, Klinik Gebelik Oranı, Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu

Is GnRH agonist protocol as effective as GnRH antagonist protocol in IVF cycles?

ABSTRACT

Objective

Aim of this study is to compare effectiveness of gonadotrophin releasing hormone (GnRH) agonist in-vitro fertilisation(IVF) cycles compared to GnRH antagonist IVF cycles.

Methods

Patient's records were retrospectively evaluated and fresh 283 GnRH agonist and 717 GnRH antagonist cycles were compared.

Results

Daily dose of gonadotrophin (249±82,87) and cycle cancellation rates were more common in GnRH antagonist group (p<0,05, p<0,001). Agonist cycles had significantly more cases of coasting and ovarian hyperstimulation syndrome (p<0,001). Biochemical pregnancy rates were higher in the GnRH agonist group (40,3% vs 28,5%) and the difference was stastistically significant (p<0,001). Clinical pregnancy and ongoing pregnancy rates were higher in the GnRH agonist group (31,4% and 27,2% respectively) compared to GnRH antagonist group (27,2% and 25,1% respectively, p=0,179 and p=0,115). Biochemical pregnancy rates per cycle were higher in the GnRH agonist group (42,1%) compared to antagonist group (32,8%) and the difference was stastistically significant (p=0,008). Clinical pregnancy and ongoing pregnancy rates per cycle in GnRH agonist group (32,8% and 28,4% respectively) were higher compared to GnRH antagonist group (31,4% and 28,9%, respectively) ,(p=0,660 and p=0,873, retrospectively).

We found no significant difference in clinical pregnancy between groups (OR=0,814, 95% CI=0,603-1,099;p=0,18). GnRH agonist protocol was more succesful in biochemical pregnancy (OR=1,696, 95 %CI=1,272-2,262;p<0,001). The ongoing pregnancy rates were similar between groups (OR=1,115, 95% CI=0,817-1,523; p=0,493).

Conclusion

GnRH agonist group had significantly more retrieved mature oocytes and similar ongoing pregnancy rates despite significantly more transfered embryos agonist group. GnRH agonist cycles have longer induction duration, higher rates of OHSS and similar pregnancy rates with antagonist cycles.

Key Words: GnRH Agonist Protocol, GnRH Antagonist Protocol**,** In Vitro Fertilisation, Clinical Pregnancy Rate, Ovarian Hyperstimulation Syndrome

Giriş

İnfertilite en az bir yıllık korunmasız ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesi olarak tanımlanmaktadır. İnfertilite, üreme çağındaki çiftlerin %10-15'ini etkileyen bir problemdir. Bir yıllık sürenin sonunda çiftlerin %80'i ilk 6 ay içinde, geri kalanların %10'u takip eden 6 ay içinde gebe kalabilmektedir (1). Cinsel yolla bulaşan hastalıklarda artma, evlilik zamanının geciktirilmesi, doğum kontrol yöntemlerinin yaygınlaşması ve sosyoekonomik şartlardaki değişiklikler gebe kalma yaşının geciktirilmesine neden olmaktadır. Bu nedenlere bağlı olarak infertilite merkezlerine başvuru oranı giderek artmaktadır (2).

Çiftler infertilite türü, nedeni, süresi, ovaryen rezerv, hormonal durum, tubal açıklık, semen parametrelerine göre değerlendirilir ve tedavi planlanır. Değerlendirmede detaylı anamnez ve fizik muayene esastır. Öncelikle tubal faktörün tedavisi için geliştirilen yardımcı üreme tedavileri günümüzde tüm infertilite nedenlerine uygulanmaktadır.

Kontrollü ovaryen hiperstimülasyon (KOH) yardımcı üreme tedavilerinde kullanılan, overlerden iyi kalitede ve çok sayıda oosit elde etmek için çok sayıda folikül geliştirme yöntemidir. Yardımcı üreme teknikleri(YÜT), ekzojen gonadotropinlerle geliştirilen foliküllerden aspire edilen oositler ile ejakulattan ya da cerrahi olarak elde edilen spermlerin laboratuvar koşullarında bir araya getirilmesi, fertilizasyonu takiben invitro kültür ortamında geliştirilen embriyoların intrauterin kaviteye transferini kapsar. YÜT 'de IVF ve ICSI en sık kullanılan metotlardır. YÜT ile elde edilen ilk gebelik 1976 yılında tanımlanmış ektopik gebeliktir (3). YÜT ile elde edilen ilk canlı doğum ise 1978 yılındadır (4).

Kontrollü ovaryen hiperstimülasyonda ekzojen gonadotropin olarak FSH (Folikül stimüle edici hormon) ve HMG (İnsan menopozal gonadotropini) preparatları tek başına ya da birlikte kullanılır. KOH esasında iki temel tedavi protokolünden oluşmaktadır. Bunlar yaklaşık 40 yıldır kullanımda olan GnRH (Gonadotropin releasing hormon) agonist protokol ve 1999'dan beri kullanımda olan GnRH antagonist protokoldür.

GnRH agonistleri luteal fazda başlanır ve gebeliğin erken dönemlerinde kullanılmış olabilir fakat GnRH agonistlerinin çalışmalarda istenmeyen sonuçlara yol açmadığı, güvenilir olduğu görülmüştür (5). GnRH agonistlerinin diğer avantajı siklusu programlayabilme imkanı sağlamasıdır. Dezavantajları; 'flare' etki, oluşturduğu hipoöstrojenik ortam, ateş basması, over kisti geliştirme riski, stimülasyon süresinin uzunluğu ve

OHSS (ovaryan hiperstimülasyon sendromu)'dir. GnRH antagonistleri endojen gonadotropin salınımını hızlı bir şekilde baskılamaktadır ve prematür luteinizasyonu önlemektedir. 'Flare' etkinin olmaması, stimülasyon süresinin kısalığı, OHSS gelişiminin az rastlanması antagonist protokolün avantajlarındandır. Çalışmamızda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında İn vitro fertilizasyon-embriyo transferi(IVF-ET) uygulanan 1000 siklusun GnRH antagonist ve agonist protokollerinin etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında İn vitro fertilizasyon-Embriyo Transferi (IVF-ET) uygulanan 1000 siklusun GnRH antagonist ve agonist protokollerinin sonuçlarının karşılaştırılması planlandı. Ekim 2007-Ekim 2012 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tüp Bebek Merkezine başvuran, çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 1000 siklusun verileri değerlendirmeye alındı. Çalışmamız Fakültemiz Etik Kurulu tarafından 10/12/2012 tarihinde 20-646-12 numarasıyla onaylandı. Çalışmamızda Helsinki insan hakları bildirgesi esas alınmıştır. Çalışmaya katılan hastaların bilgilendilmiş onamlar alınmıştır. Çalışma uzmanlık tezi kapsamında üretilmiştir. Çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan dışlanma kriterleri Tablo 1'de görülmektedir.

Fertilizasyon başarısızlığı olan, 'oosit pick up'(OPU) sonucu oosit elde edilemeyen, TESE ile sperm elde edilemeyen, ovulasyon induksiyonunu sonucu >18 mm üzerinde folikül olmayan, şiddetli OHSS gelişen sikluslar iptal edilmiştir.

Agonist ve antagonist protokoller yaş, VKİ (vücut kitle indeksi), infertilite süresi, kullanılan gonadotropin dozu, indüksiyon süresi, elde edilen oosit sayısı, hCG günü endometrium kalınlığı, hCG günü estradiol düzeyi, metafaz 2 (M2) oranı, transfer edilen embriyo sayısı, siklus iptali, 'coasting', OHSS, klinik gebelik, düşük ve devam eden gebelik oranları açısından değerlendirilmiştir**.**

Belirlenen kriterlere göre seçilen 1000 siklusa, ovulasyon indüksiyonu için r-FSH (Gonal-F, Serono, İsviçre ve Puregon, Organon, Hollanda) ve\veya hp-hMG(Menopur, Ferring, İsveç) kullanılarak 283 siklusa agonist ve 717 siklusa antagonist tedavi protokolleri uygulanmıştır. Antagonist protokolde değişken protokol uygulanmıştır ve antagonist olarak 0,25 mg/gün setroreliks (Cetrotide, Serono, İsviçre) ile ganireliks (Orgalutran, Organon, Hollanda) kullanılmıştır. Sikluslarda agonist uzun protokol tercih edilmiştir ve leuprolide asetat (Lucrin, Abbott, Fransa) 1 mg/gün başlanmıştır, ovaryen baskılanmanın tespiti ile 0,5 mg/gün idame dozu ile hCG gününe dek devam edilmiştir. Hastalara indüksiyon başlanmadan önce adetinin 2.-3. günü transvajinal ultrasonografi (TVUSG) ile endometrium kalınlığı ölçülmüş ve antral folikül sayısı belirlenmiştir**.** Gonadotropin başlangıç dozu hastanın ovaryen rezervi, bazal hormonal durumu, antral folikül sayısı göz önüne alınarak karar verilmiştir. Her iki tedavi grubunda gonadotropin başlangıç dozu 150 veya 225 IU'dir. İndüksiyonun 3.-5. günlerinden itibaren TVUSG ile folikül boyutları, sayısı, serum estradiol seviyeleri 1-3 gün aralıklarla takip edilmiştir. Önde giden folikül 18 mm'e ulaştığında ya da iki adet 17 mm ve üzeri folikül izlendiğinde ovulasyonun tetiklenmesi için hCG uygulanmıştır. Ovulasyon tetiklenmesinde üriner hCG (Pregnyl, Organon, Hollanda) 5000/10000 IU veya 250 µgr rekombinant hCG (Ovitrelle, Serono, İtalya) kullanılmıştır. Ovulasyonun tetiklenmesini takiben 34-36 saat sonra OPU işlemi gerçekleştirilmiştir. İn vitro fertilizasyonla elde edilen embriyolar 2-6. günler arasında T.C.Sağlık Bakanlığı ÜYTE yönetmeliğinde belirtilen adette transfer edilmiştir. OPU'dan 24-48 saat sonra intravajinal progesteron (Crinone %8 jel, Serono, İsviçre) günde 1 kez veya intravajinal mikronize progesteron 3×200 mg (Progestan yumuşak kapsül, Koçak, Türkiye) uygulanmış ve gebelik elde edilmesi durumunda 12 haftaya kadar devam edilmiştir. Embriyo transferinden 14 gün sonra β hCG değeri ölçülerek gebelik tespit edilmiştir. Serum β hCG pozitifliği kimyasal gebelik, transferden 5-6 hafta sonra ultrasonografi ile fetal kalp atımı olan intauterin gestasyonel kese izlenmesi klinik gebelik, transferi takiben 10-11. hafta sonunda canlı en az bir fetusun olması devam eden gebelik olarak kabul edilmiştir.

İstatistiksel değerlendirme

Verilerin analizi Windows SPSS 15 paket programı ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler, dağılımı normal olan değişkenler için ortalama ± standart sapma, dağılımı normal dağılıma uymayan değişkenler için ortanca(minimum – maksimum), nominal değişkenler ise olgu sayısı ve olgu yüzdesi olarak ifade edilmiştir. Gruplar arasındaki farklılıkların istatistiksel anlamlılığı ortalamaların kullanıldığı verilerde Student's t testi ile, ortanca değerlerin kullanıldığı verilerde Mann Whitney U testi ile hesaplanmıştır. Nominal değişkenler

Pearson ki-kare veya Fisher 'exact' testi ile değerlendirilmiştir. Hesaplanan p değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmada 1000 siklus, 902 hasta incelenmiştir; bu sikluslardan 283'üne agonist protokol, 717'sine antagonist protokol uygulanmıştır. Değerlendirilen hastaların yaş, bazal FSH, bazal E2, infertilite süresi açısından ortalama tanımlayıcı istatistikleri ve gruplar arasındaki farklılıklar Tablo 2'de gösterilmiştir. Agonist grubunda yaş ortalaması 29,06±4,29 olarak hesaplanmış, antagonist grubunda ise 30,68±4,98 olarak hesaplanmıştır. Antagonist grubundaki hastaların yaş ortalamaları agonist gruptakilere göre anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu görülmüştür (p<0,001). İki grubun yaş ortalamaları 'box-plot' grafik ile karşılaştırması Şekil 1'de görülmektedir. Bazal(3.gün) FSH değerleri agonist grupta 6,54±2,03 IU/L iken antagonist grupta 7,98±2,57 IU/L ile istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur (p<0,001). VKİ, infertilite süresi, bazal LH ve estradiol düzeyleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05).

Her iki grupta infertilite tipi ve infertilite nedenleri açısından dağılımı Tablo 2'de verilmiştir. Agonist protokol uygulanan grupta %91,8 infertilite tipi primer infertilite iken antagonist protokol uygulanan grupta %96,8'i primer infertildir. Sekonder infertilite oranı ise agonist protokol grubunda %8,2 iken antagonist protokol grubunda %3,2 idi.

Agonist protokol grubunda en sık rastlanan infertilite sebebi %52,6 ile erkek faktördür. Antagonist protokol grubunda da en sık rastlanan infertilite sebebi %45,1 ile erkek faktördür. Gruplar arasında infertilite sebepleri ve yüzde oranları Tablo 3'de verilmiştir.

Agonist ve antagonist tedavi uygulanan grupların tedaviye yanıtları aşağıdaki tablo 4'te değerlendirilmiştir. Agonist protokol uygulanan grupta indüksiyon süresi 10,27±2,17 gün iken, antagonist grupta 9,83±1,99 gün idi. Her iki grup arasında indüksiyon süresi açısından antagonist protokol grubunda istatistiksel olarak anlamlı daha düşük idi (p=0,001). Kullanılan gonadotropin dozu, hCG günü endometrial kalınlık, fertilizasyon oranı açısından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p>0,05). hCG günü estradiol düzeyi agonist grupta 3057±2119 pg/mL iken antagonist grupta 2099±1522 pg/mL idi. Sikluslardaki en yüksek estradiol düzeyi agonist grupta 3427±2464 pg/mL iken antagonist grupta 2227±1714 pg/mL idi. Agonist gruptaki bu değerler istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p<0,001).

Agonist ve antagonist sikluslar arasında 'coasting' uygulaması karşılaştırılmıştır. Agonist grubunda 67 siklus (%23,7), antagonist grubunda 83 siklusa (%11,6) 'coasting' uygulanmıştır. Agonist grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek fark vardır (p<0,001). Siklus iptal oranları ise agonist grupta 12 siklusta (%4,3), antagonist grupta 94 siklusta (%13,1) mevcuttur ve antagonist grupta siklus iptali anlamlı derecede yüksektir (p<0,001).

Siklus iptal nedenlerine bakıldığında %76,6 fertilizasyon başarısızlığı, %15,9 oosit elde edilememesi, %6,5 sperm elde edilememesi, %0,9 OHSS nedeniyledir. İptal nedenleri açısından her iki protokol grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p=1,00).

OHSS gelişimi açısından değerlendirildiğinde ise agonist grupta 23 hastada (%8,1), antagonist grupta 15 hastada (%2,1) OHSS gelişmiştir. Agonist grupta bu oran istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (p<0,001).

Siklus başına kimyasal gebelik, klinik gebelik, devam eden gebelik, abortus oranı, biyokimyasal gebelik ve ektopik gebelik oranları Tablo 4'te karşılaştırılmıştır. Toplanan oosit sayısı, transfer edilen embriyo sayısı, elde edilen metafaz 2 oosit sayısı agonist protokol grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksektir (p<0,001).

Agonist ve antagonist protokol gruplarında elde edilen kimyasal gebelik, klinik gebelik, devam eden gebelik, abortus, biyokimyasal gebelik ve ektopik gebelik oranları Tablo 5'te gösterilmektedir. Agonist protokol grubunda siklus başına kimyasal gebelik oranı %40,3 iken antagonist protokol grubunda %28,5'tir, bu değer istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir (p<0,001).

Agonist ve antagonist protokol grubunda transfer başına kimyasal gebelik, klinik gebelik ve devam eden gebelik oranları Tablo 6'te verilmiştir. Agonist protokol grubunda transfer başına gebelik oranlarına bakıldığında sırasıyla kimyasal gebelik oranı %42,1, klinik gebelik oranı %32,8, devam eden gebelik oranı %28,4'tür. Antagonist protokol grubunda bu oranlar sırasıyla %32,8, %31,4, %28,9'dur. Transfer başına elde edilen kimyasal gebelik oranı agonist protokol grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek

bulunmuştur (p=0,008). Transfer başına elde edilen klinik gebelik ve devam eden gebelik oranı istatistiksel olarak her iki protokol grubunda benzer bulunmuştur (sırasıyla p=0,66 ve p=0,873).

Gebelik oluşumuna etkisi olan unsurları multifaktör analizle değerlendirdik. FSH ve yaş artışının gebelik eldesi üzerine istatistiksel olarak anlamlı derecede etkilediği görüldü. Yapılan lojistik regresyon ile yaşın klinik gebelik üzerine etkisi olumsuz etkisi (Olasılık oranı (OR) =1,038,%95 Güven aralığı (CI)=1,008-1,068; p=0,012) ve FSH'nın klinik gebelik üzerine etkisi olumsuz etkisi(OR=1,100,%95 CI=1,039-1,165; p=0,001) ortaya konmuştur. Uygulanan protokol şeklinin bu faktörlerin etkisi ortadan kaldırıldığında nasıl etkileyeceği lojistik regresyonla belirlendi. Klinik gebelik üzerine her iki protokol grubunun etkileri benzer bulunmuştur (OR=0,814,%95 CI=0,603-1,099;p=0,18). Kimyasal gebelik üzerinde GnRH agonist protokol daha başarılı bulunmuştur (OR=1,696,%95 CI=1,272-2,262;p<0,001). Devam eden gebelik üzerine etkisine bakıldığında her iki protokolün etkisinin benzer olduğu bulunmuştur (OR=1,115,%95 CI=0,817-1,523; p=493).

Gebeliklerin tekiz, ikiz, üçüz ve dördüz gebelik olma oranları Tablo 4.6'da verilmiştir. Oranlara bakıldığında ise agonist grupta tekiz, ikiz, üçüz, dördüz gebelik oranları sırasıyla %62,3, %33,8, %2,6, %1,3 'dir. Antagonist grupta bu oranlar sırasıyla %78,3, %18,9, %2,2, %0,6'dir. Her iki grup arasında tekiz, üçüz ve dördüz gebelik sayısı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktur(p>0,05). Agonist protokol grubunda elde edilen ikiz gebelik sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir (p=0,034).

Primer infertil grupta, antagonist protokolde siklus başına klinik gebelik oranı %27,1 iken agonist protokolde %31,4'dur. Sekonder infertil grupta ise, antagonist protokolde siklus başına klinik gebelik oranı %28,8 iken agonist protokolde %44,4'tür. Her iki protokol için primer ve sekonder infertil grupta klinik gebelik oranı istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,949 ve p=1,000).

Erkek faktörde klinik gebelik oranları agonist grupta %29,5,antagonist grupta %26,5'dur. Ovulatuar faktör grubunda sırasıyla %46,2, %20; açıklanamayan infertilite grubunda sırasıyla %34,4, %29,3; tubal faktör grubunda sırasıyla %23,5, %32;kadın+erkek faktör grubunda sırasıyla %50, %36; diğer faktörlere bakıldığında %25, %33,3'tür. Endometriozis gubunda ve uterin faktör grubunda agonist protokol uygulanan grupta gebelik elde edilememiştir. Antagonist protokol uygulanan endometriozis gubunda ve uterin faktör grubunda klinik gebelik oranı %18,2 ve %42,9'dur. İnfertilite nedenlerine göre agonist-antagonist protokoller açısından elde edilen klinik gebelik oranlarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05).

TARTIŞMA

İn vitro fertilizasyonla 1978 yılında ilk bebeğinin doğmasından bu yana tüm dünyada 5 milyon bebek ÜYTE yöntemleri ile dünyaya gelmiştir. Yılda 1,5 milyon ART uygulanmakta ve yaklaşık yılda 350,000 bebek ÜYTE sonucu dünyaya gelmektedir (6). GnRH agonist protokolde bir önceki siklusun midluteal fazında(21.gün) GnRH analoğu başlanarak endojen FSH ve LH'nın baskılanmasının sağlanması ve ekzojen gonadotropinlerle senkronize oosit gelişiminin sağlanması, prematür luteinizasyonu önlenmesi başlıca avantajlarındandır. Agonist protokolün 21. günde başlamasının diğer bir faydası 'flare' etkinin (sıcak basması, baş ağrısı, kanama, over kist gelişimi, huzursuzluk) endojen gonadotropin miktarının en düşük olduğu döneme denk getirmektir. GnRH antagonist protokol menstruasyonla birlikte başlanır 'flare' etki ortaya çıkarmadan desensitizasyonu saatler içerisinde sağlayarak prematür luteiniizasyonu önler. Etkisinin hızla ortaya çıkması stimülasyon süresinin kısa olmasını sağlamaktadır. GnRH antagonist protokolün en önemli avantajlarından biri de azalmış OHSS gelişim oranıdır. Antagonist protokolün dezavantajı ise siklus içerisinde FSH konsantrasyonundaki değişiklikler nedeniyle asenkron foliküler gelişimdir.

Daya ve arkadaşları GnRH agonist protokol uygulama şekillerinin karşılaştırıldığı 27 çalışmanın metaanalizini yapmıştır. Buna göre klinik gebelik oranı uzun protokolün, kısa ve ultra-kısa protokole göre üstün olduğu bulunmuştur (7). Zayıf yanıtlı hastalarda Sunkara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada uzun agonist protokolde toplanan oosit sayısı, stimülasyon süresi ve kullanılan gonadotropin dozu uzun agonist protokolde kısa agonist protokole göre istatistiksel olarak derecede yüksektir (8). Çalışmalarda uzun GnRH agonist protokolün diğer protokollere göre gösterilen üstünlüğü nedeniyle uzun agonist protokol öncelikli tercih edilmektedir. Uzun agonist protokolde depo doz(3,75 mg) ve ya günlük doz(0,1 mg) uygulanabilmektedir. Albuquerque ve arkadaşlarının yaptığı meta analizde depo ve günlük doz gebelik

sonuçları açısından benzerken; depo uygulamanın kullanılan gonadotropin miktarını artırdığı ve uzamış overyan stimülasyon süresine neden olduğu saptanmıştır (9). Çalışmamızda agonist sikluslarda, uzun GnRH agonist protokolü, günlük dozlarda uyguladık.

Siklus iptal oranlarına bakıldığında ise çalışmamızda GnRH antagonist protokol grubunda %13,1, agonist protokol grubunda %4,3 oranındadır ve istatistiksel olarak anlamlı oranda antagonist protokol grubunda yüksektir. Bu durum antagonist protokol grubunda yaş ortalaması daha yüksek hastaların olması ile ilişkilendirilebilir. Siklus iptal nedenlerine bakıldığında ise %76,6 fertilizasyon başarısızlığı,%15,9 oosit elde edilememesi,%6,5 sperm elde edilememesi,%0,9 OHSS nedeniyledir ve her iki protokol arasında oranlar benzerdir. ABD'de IVF sonuçlarına bakıldığında siklus iptal oranı %10'dur; siklus iptal nedenlerine bakıldığında %80,3'ü oosit elde edilememesi ve fertilizasyon başarısızlığı nedeniyle, %3,8'i aşırı ovaryen yanıt nedeniyledir (10). Kanada'da siklus iptal oranı ise %7'dir,%77,2'si yetersiz ovaryen cevap nedeniyle,%2,9 prematür ovülasyon nedeniyle,%2,1 aşırı ovaryen cevap nedeniyle,%1,7'si prematür luteinizasyon nedeniyledir (11).

IVF başarısında etken en önemli faktörlerden biri hasta yaşıdır. Yapılan çalışmalarda yaşın artmasıyla gebelik elde etme ihtimali, IVF başarı oranının düştüğü saptanmıştır. Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 30 yaşından sonraki her senenin sonunda gebelik elde etme ihtimali %11, canlı doğum oranı %13 oranında azalmaktadır (12). Çalışmamızda yaş ortalamalarına bakıldığında antagonist protokol grubunda biraz daha yüksektir.

İleri yaş, bazal FSH yüksekliği ve infertilite süresinin uzunluğu ile IVF'te gebelik elde etme şansı arasında ters korelasyon saptanmıştır(13).Çalışmamızda bazal FSH değerleri antagonist protokol grubunda daha yüksekken her iki protokol grubu arasında infertilite süresi açısından fark bulunmamıştır.

Vücut kitle indeksinin artması azalmış fekunditeyle ve YÜT'de gebelik elde etmede düşük başarı oranı,artmış gonadotropin ihtiyacı ve artmış abortus oranları ile ilişkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (14; 15). Bizim çalışmamızda vücut kitle indeksi açısından her iki grup arasında fark bulunmamıştır ve VKİ ortalaması 23,39±2,96 kg/m^2 ile normal sınırlardadır.

Toplam kullanılan gonadotropin dozu antagonist protokol grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksektir. Günlük kullanılan gonadotropin dozu antagonist protokol grubunda daha yüksektir. Griesinger ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 30 yaş üzeri hastalarda ve IVF siklus sayısı arttıkça GnRH antagonist protokol uygulama oranı artmaktadır. Bu da yaşlı hastalarda, overyan cevabı zor olan hastalarda klinisyenlerin antagonist protokolü öncelikli tercih ettiğini ortaya koymaktadır (16). Bizim çalışmamızda da antagonist protokol uygulanan hastaların yaş ortalamaları,bazal FSH değerleri,günlük ve toplam kullanılan gonadotropin oranları yüksek bulunmuştur. Bu durum kliniğimizde de IVF tedavisine yanıtı zor hastalara tedavi protokolü olarak öncelikle GnRH antagonist protokolü tercih etmemizden kaynaklanmaktadır.

'Coasting' uygulaması agonist grubunda %23,7,antagonist grubunda %11,6 oranında uygulanmıştır ve agonist grupta bu oran anlamlı derecede yüksektir. Albano ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı derlemede de 'coasting' oranı agonist potokol grubunda yüksektir (17).

Albano ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptığı çalışmada OHSS oranı agonist protokolde %6,5, antagonist protokolde %1,1 oranında; agonist protokolde anlamlı derecede yüksektir (18). Al-Inany ve arkadaşlarının 2011 derlemesinde GnRH antagonist protokol grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük OHSS oranı(OR 0,43,%95 CI 0,33-0,57) bulunmuştur (19). Pundir ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları meta-analizde PCOS'lu hastalarda orta ve ciddi OHSS ile karşılaşma GnRH antagonist protokol grubunda belirgin düşük orandadır (RR 0.60; 95% CI 0.48–0.76; p<0.0001) (20). Xiao ve arkadaşlarının 2014'te yaptığı meta-analizde GnRH antagonist protokol grubunda OHSS görülme oranı belirgin düşüktür (OR:0.59,95%CI:0.42,0.82; p=0.002) (21) . Bizim çalışmamızda OHSS oranına baktığımızda ise agonist grupta %8,1, antagonist grupta %2,1'dir. Agonist grupta bu oran istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Antagonist protokol uygulananlarda OHSS gelişimi daha az rastlanmaktadır ve yapılan çalışmalarda GnRH antagonist protokolde HCG yerine GnRH agonistle tetiklenerek OHSS sıklığı daha da azaltılmaktadır. Ovulasyon tetiklemesinin GnRH analogla yapıldığı durumlarda daha az OHSS görülmesine karşın düşük gebelik oranları ve yüksek erken dönemde gebelik kayıpları görülmüştür (22-24). Luteal faz desteğinin artırılması ile ve luteal fazda düşük dozda HCG verilmesi ile gebelik oranları artmış ve kayıplar azalmıştır (25). Bu durum özellikle OHSS riski yüksek olan hastalarda GnRH antagonist protokolün tercih edilmesinde önemli rol oynamaktadır. OHSS gelişimi açısından çalışmamızda agonist grupta 23 hastada

(%8,1) ,antagonist grupta 15 hastada (%2,1) OHSS gelişmiştir. Agonist grupta bu oran istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur(p<0,001).

Çalışmamızda toplanan oosit sayısı, transfer edilen embriyo sayısı, elde edilen metafaz 2 oosit sayısı, hCG günü östradiol düzeyi ve en yüksek östradiol düzeyi agonist protokol grubunda daha yüksektir. Yapılan çalışmalarda bizim verilerimizi destekler sonuçlar ortaya konmuştur(18,26,27).

Fertilizasyon oranı çalışmamızda her iki grup arasında benzer orandadır. Albano ve Badrawi'nin çalışmalarında da her iki protokol grubunda fertilizasyon oranı açısından fark bulunmamıştır(18,28).

Çalışmamızda her iki protokol arasında hCG günü endometrial kalınlık değeri benzer bulunmuştur. Xavier,Badrawi ve Xaoi'nin çalışmalarında da hCG günü endometrial kalınlık değerleri her iki protokol için benzerdir (21,28,29).

Abortus oranlarına bakıldığında çalışmalarda her iki protokol grubu için sonuçların benzer olduğu saptanmıştır(17,21,30,31). Bizim çalışmamızda da her iki protokol grubunda abortus oranları benzerdir.

2011 yılında yayınlanan Cochrane derlemesinde 45 randomize kontrollü çalışma dahil edilmiş ve uzun agonist protokol ile GnRH antagonist protokol karşılaştırılmıştır. Canlı doğum oranları (OR=0,86 ,%95 CI=0,69-1,08) veya devam eden gebelik oranları (OR=0,87 ,%95 CI=0,77-1,00) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi(19).

2014 yılında yayınlanan Xaoi'nin çalışmasında klinik gebelik oranı GnRH antagonist protokol grubunda belirgin düşükken (OR: 0,87, 95% CI: 0,75-1,0),devam eden gebelik oranı (OR: 0,87, %95 CI: 0,74-1,03), ve canlı doğum oranı(OR: 0,89, %95 CI: 0,64,1,24) açısından protokoller arasında anlamlı fark bulunmamıştır (29).

Çalışmamızda klinik gebelik üzerine her iki protokol grubunun etkileri benzer bulunmuştur (OR=0,814,%95 CI=0,603-1,099;p=0,18). Kimyasal gebelik üzerinde GnRH agonist protokol daha başarılı bulunmuştur (OR=1,696,%95 CI=1,272-2,262;p<0,001). Devam eden gebelik üzerine etkisine bakıldığında her iki protokolün etkisinin benzer olduğu bulunmuştur (OR=1,115,%95 CI=0,817-1,523; p=0,493).

Sonuç

Sonuç olarak GnRH analogları ile elde edilen gebelik oranları antagonist protokolde benzer başarı oranlarına sahiptir. Güncel yaklaşım yaş yüksekliklerinde ve kullanım süresinin kısalığı nedeniyle GnRH antagonist protokol yönünde olsa da GnRH agonist protokol de benzer gebelik oranları göz önünde bulundurularak rahatlıkla tercih edilebilir.

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Çalışmada herhangi bir finansal destek bulunmamaktadır.

Kaynakça

1. Gnoth C, Godehardt D, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Freundl G. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. Hum Reprod 2003;18: 1959-66.

2. Vayena E, Rowe PJ,P.Griffin PD. Current Practices and Controversies in Assisted Reproduction. WHO Press 2002;83-101.

3. Steptoe PC, Edwards RG. Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. Lancet;1976;31:750-751.

4. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after reimplantation of a human embryo. Lancet;1978;12;2:366.

5. Janssens RM, Brus L,Cahill DJ,Huirne JA,Schoemaker J,Lambalk CB. Direct ovarian effects and safety aspects of GnRH agonists and antagonists. Hum Reprod Update 2000;6:505-18.

6. ART factsheet. European Society of Human Reproduction and Embryology. 2014.

7. Daya S, Maheshwari A, Siristatidis CS, Bhattacharya S, Gibreel AF. Gonadotropin-releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles. Cochrane Database Systematic Review, 2000;(2):CD001299.

8.Sunkara SK, Coomarasamy A, Faris F,Braude P, Khalaf Y. Long gonadotropn-releasing hormone agonist versus short agonist versus antagonist regimens in poorresponders undergoing in in vitro fertilization: a randomized controlled trial. Fertil Steril 2014; 101(1):147–153.

9.Albuquerque LE, Tso LO, Saconato H, Albuquerque MC, Macedo CR. Depot versus daily administration of gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary down regulation in assisted reproduction cycles. Cochrane Database Syst Rev. 2013;1:CD002808.

10. Assisted Reproductive Technology National Summary Report. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion.2012;1:82 (https://www.cdc.gov/art/pdf/2012-report/art-2012-fertility-clinic-report.pdf).

11. CARTR Plus 2013 Report. The Canadian Assisted Reproductive Technologies Register(CARTR). (https://cfas.ca/cartr-annual-reports.html).

12.Wang YA, Healy D, Black D, Sullivan AD. Age-specific success rate for women undertaking their first assisted reproduction technology treatment using their own oocytes in Australia, 2002– 2005. Hum Reprod. 2008; 23(7):1633-8.

13.van Loendersloot LL, van Wely M, Limpens J, Bossuyt PM, Repping S. Predictive factors in in vitro fertilization(IVF) : a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2010;16(6):577-89.

14.Gesink Law DC, Maclehose RF, Longnecker MP. Obesity and time to pregnancy. Hum Reprod 2007;22(2):414–420.

15. Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology—a systematic review. Hum Reprod Update 2007;13(5):433–444.

16. Griesinger G, Felberbaum R, Diedrich K. GnRH antagonists in ovarian stimulation:a treatment regimen of clinicians' second choice? Data from the German national IVF registry. Hum Reprod 2005;20(9):2373-75.

17. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception: a Cochrane review. Reprod Biomed Online 2007:14(5):640-9.

18. Albano C, Felberbaum RE, Smitz J, et al. Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-antagonist cetrorelix and the LHRH-agonist buserelin. European Cetrorelix Study Group. Hum Reprod. 2000;15(3):526–531.

19. Al Inany HG, Youssef MAFM, Aboulghar M, Broekmans FJ, Sterrenburg MD, Smit JG, Abou-Setta AM. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011;5:CD001750.

20. Pundir J, Sunkara SK, El-Toukhy T, Khalaf Y. Meta-analysis of GnRH antagonist protocols: do they reduce the risk of OHSS in PCOS? Reproductive BioMedicine Online 2012;24:6-22.

21. Xiao JS, Su CM, Zeng XT. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in supposed normal ovarian responders undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014;9(9):e106854.

22. Griesinger G, Diedrich K, Devroey P, Kolibianakis EM. GnRH agonist for triggering final oocyte maturation in the GnRH antagonist ovarian hyperstimulation protocol: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2006;12(2),159–168.

23.Humaidan P, Bredkjaer HE, Bungum L, et al. GnRH agonist (buserelin) or hCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study. Hum Reprod. 2005;20(5):1213–1220.

24. Youssef MAFM, Van der Veen F, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Nagi Mohesen M, Aboulfoutouh I, van Wely M. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014;10:CD008046.

25. Humaidan P, Polyzos NP. Human chorionic gonadotropin vs. gonadotropin-releasing hormone agonist trigger in assisted reproductive technology—"The king is dead, long live the king!". Fertil Steril 2014;102(2):339-341.

26. The European and Middle East Orglutron Study Group. Comparable clinical outcome using the GnRH antagonist ganirelix or a long protocol of the GnRH agonist triptorelin for the prevention of premature LH surges in women undergoing ovarian stimulation. Hum Reprod 2001;16(4): 644-51.

27. Kolibianakis M, Collins J, Tarlatzis BC, Devroey P, Diedrich K, Griesinger G. Among patients treated for IVF with gonadotropins and GnRH analogues, is the probability of live birth dependent on the type of analogue used? A systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2006;12(6):651-71.

28. Badrawi A, Al-Inany H, Hussein M, Zaki S, Ramzy AM. Agonist versus antagonist in ICSI cycles :a randomized trial and cost effectiveness analysis. Middle East Society Journal 2005;10(1):49-54.

29. Xavier P, Gamboa C, Calejo L, et al. A randomised study of GnRH antagonist (cetrorelix) versus agonist (busereline) for controlled ovarian stimulation: effect on safety and efficacy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2005;120(2):185–189

30. Luo S, Li S, Li X, Bai Y, Jin S. Effect of gonadotropin-releasing hormone antagonists on intrauterine insemination cycles in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. Gynecological Endocrinology 2014;30(4):255-259.

31. Al-Inany H, Aboulghar MA. GnRH antagonist in assisted reproduction Cochrane systematic review. Hum Reprod 2002;17(4):874-85.

32. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. Fertil Steril. 2015;103(6):44–50.

33. Schally AV, Arimura A, Kastin AJ. Gonadotropin-releasing hormone:one polypeptide regulates secretion of luteinizing and follicle stimulating hormones. Science 1971;173:1036-8.

34. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 2008;90(3):188-93.

Tablo ve şekiller

Çalışmaya dahil edilme kriterleri	**Çalışmadan dışlanma kriterleri**
Konvansiyonel IVF ya da ICSI ile tedavi endikasyon olan (tubal ,ovulatuar ,erkek,uterin faktör,endometriozis)	Klinik olarak anlamlı herhangi bir sistemik ya da endokrin hastalığı olan
≥20 ve ≤39 yaşları arası	≤19 ve ≥40 yaşlarında olan
Primer ya da sekonder infertil	Düzensiz menstrüel siklusu olan
Bazal FSH ≤13 IU/L	Bazal FSH > 13 IU/L olan
Düzenli menstrüel siklusu olan(25-32 gün),	VKİ <18 ve >29 kg/m^2
VKİ'nin ≥18 ve ≤29 kg/m^2 olan	Dondurulmuş çözülmüş embriyoların kullanıldığı sikluslar
Prolaktin ve TSH seviyelerinin normal sınırlarda olan	
Taze sikluslar	

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan dışlanma kriterleri

	Agonist protokol grubu	Antagonist protokol grubu	P değeri
Yaş (yıl)	29,06±4,29	30,68±4,98	<0,001
VKİ (kg/m^2)	23,39±3,01	23,4±2,93	0,185
İnfertilite süresi (yıl)	6,79±4,04	6,90±4,24	0,96
FSH (IU/L)	6,54±2,03	7,98±2,57	<0,001
LH(IU/L)	5,51±3,26	5,34±3,31	0,236
Estradiol (pg/mL)	47,83±38,48	46,38±31,37	0,926

Tablo 2. Agonist ve antagonist gruplardaki hastaların demografik özellikleri

Tablo 3. Agonist ve antagonist protokol grubunda infertilite tipi ve nedeni dağılımı

	Agonist (n,%)	Antagonist (n,%)
Tubal faktör	17 (%6)	25 (%3,5)
Erkek faktör	149(%52,6)	324(%45,1)
Endometriozis	1(%0,4)	11(%1,5)
Uterin faktör	2(%0,7)	7(%1)
Açıklanamayan	93(%32,9)	232(%32,4)
Erkek+Kadın	4(%1,4)	25(%3,5)
Diğer	4(%1,4)	3(%0,4)

Tablo 4. Agonist ve antagonist protokol protokol grupları arası tedavi karakteristikleri

	Agonist grup (ort±SD)	Antagonist grup (ort±SD)	P değeri
İndüksiyon süresi(gün)	10,27±2,17	9,83±1,99	0,011
Kullanılan gonadotropin dozu(IU)	2404±890	2428±879	0,537
Günlük kullanılan gonadotropin dozu (IU)	237,25±82,85	249±82,87	0,021
hCG günü E2 düzeyi(pg/mL)	3057±2119	2099±1522	<0,001
En yüksek E2 düzeyi (pg/mL)	3427±2464	2227±1714	<0,001
Toplanan oosit sayısı(n)	12,99±7,28	9,43±5,89	<0,001
hCG günü endometrial kalınlık(mm)	*10,88*±1,49	10,72±1,74	0,067
Transfer edilen embriyo sayısı(n)	2,21±1,16	1,31±0,86	<0,001
Elde edilen metafaz 2 oosit sayısı(n)	11,04±6,79	7,19±5,51	<0,001

Fertilizasyon oranı (%)	**57,92±27,77**	**56,92±34,01**	**0,815**

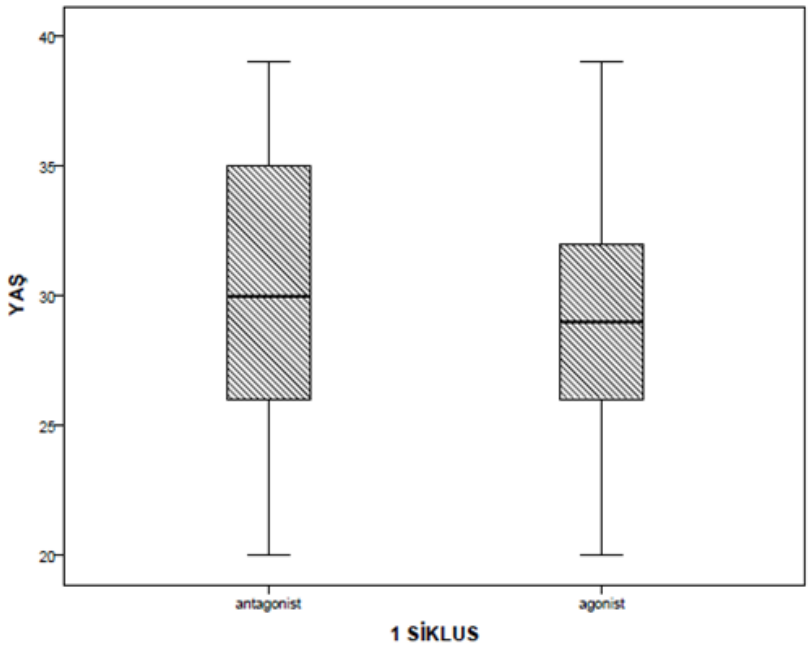
Tablo 5. Agonist ve antagonist protokol grupları arası tedavi sonuçları

	Agonist protokol grubu(n;%)	Antagonist protokol grubu(n,%)	P değeri
Kimyasal gebelik(siklus başına)	***114(%40,3)***	**204(%28,5)**	**<0,001**
Klinik gebelik(siklus başına)	***89(%31,4)***	**195(%27,2)**	**0,179**
Devam eden gebelik(siklus başına)	***77(%27,2)***	**180(%25,1)**	**0,115**
Abortus	***12(%13,48)***	**15(%7,6)**	**0,059**
Biyokimyasal gebelik	***23(%8,1)***	**7(%1)**	**<0,001**
Ektopik gebelik	***2(%0,7)***	**2(%0,3)**	**0,188**

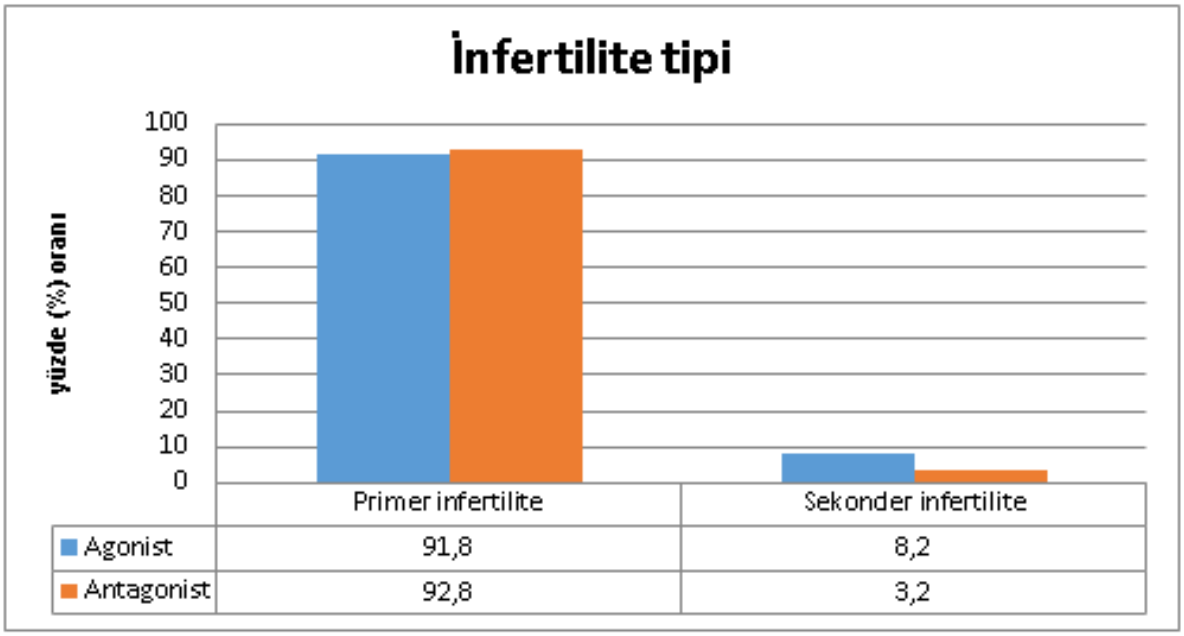
Tablo 6. Agonist ve antagonist protokol grubunda transfer başına gebelik oranları

	Agonist protokol grubu (n,%)	Antagonist protokol grubu (n,%)	P değeri
Kimyasal gebelik(transfer başına)	**114(%42,1)**	**204(%32,8)**	**0,008**
Klinik gebelik(transfer başına)	**89(%32,8)**	**195(%31,4)**	**0,660**
Devam eden gebelik(transfer başına)	**77(%28,4)**	**180(%28,9)**	**0,873**

Şekil 1. Agonist ve antagonist protokol gruplarının yaş ortalamaları açısından karşılaştırması



Şekil 2. Agonist ve antagonist protokol gruplarına göre infertilite tipi dağılımı



Presentation ID / Sunum No= 389

Oral Presentation / Sözlü Sunum

The Role of Laparoscopy in the Diagnosis and Management of Abdominal Tuberculosis; Experience in Tripoli Governmental Hospital in Lebanon

Ali Bekraki, M.D.
Tripoli Governmental Hospital
Tripoli – Lebanon
abekraki@hotmail.com

Abstract:

Diagnosing abdominal tuberculosis keeps being a great challenge even for experienced doctors. Since most of the symptoms and signs are generalized and non-specific at the time of presentation, a consecutive delay in diagnosis and the emergence of complications keep to be the rule in most cases of abdominal tuberculosis. The key point of early diagnosis is high index of suspicion especially in patients suffering from cirrhosis, HIV infection, malignancy, diabetes mellitus, peritoneal dialysis, and treatment with anti-tumor necrosis factor. Abdominal involvement may occur in the gastrointestinal tract, peritoneum, lymph nodes or solid viscera. While endoscopy plays a crucial role in the diagnosis of TB in the gastrointestinal tract and dry peritonitis, and since the diagnosis in solid organ lesions can be reached by ultrasound-guided aspiration, wet peritonitis and abdominal lymphadenopathy may necessitate laparotomy as the last option for achieving a histological diagnosis. Isolated single organ abdominal tuberculosis mimicked pancreatic tumors, colonic cancer, gastric cancer, lymphomas, as well as infectious diseases including appendicitis, acute cholecystitis, typhoid fever, and necrotizing fasciitis. Unnecessary Laparotomy has been done often for cases that could have been managed medically if the right diagnosis was done on time. Nowadays, Laparoscopy started to be used more often in the diagnosis of tuberculous peritonitis. Nevertheless it remains to be contraindicated in cases where high risk of iatrogenic bowel injury and fistula formation is high because of the absence of space to insert the laparoscope.

Herein we report our experience and the role of laparoscopy in the diagnosis of abdominal tuberculosis in 16 patients within the last 20 years in North Lebanon.

Key points: Tuberculosis; Abdomen; Laparoscopy.

Introduction:

Tuberculosis (TB) is a life threatening disease that may affect any organ or system of the human body. More than 12 million cases of TB occur per year. India has the largest incidence of TB (26%) in the world, followed by China and South Africa. There is increase in the incidence of TB in developed countries due to increasing prevalence of immunocompromised individuals mainly secondary to acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) pandemic, immigrant's population, deteriorating social conditions and cutbacks in public health services. The primary site of TB is usually lung, from which it can get disseminated into other parts of the body. The abdominal TB, which is not so commonly seen as pulmonary TB, can be a source of significant morbidity and mortality, and is usually diagnosed late due to its nonspecific clinical presentation. Approximately 15%-25% of cases of abdominal TB have concomitant pulmonary TB. The abdominal TB usually occurs in four forms: tuberculous lymphadenopathy, peritoneal tuberculosis, gastrointestinal (GI) and visceral tuberculosis involving solid organs. Usually a combination of these findings occurs in any individual patient.

Since the clinical presentation tends to be non-specific, the differential diagnosis will often include inflammatory bowel disease, malignancy and peritoneal carcinomatosis, sarcoidosis, starch peritonitis or some other infection. Prompt diagnosis allows an early start to anti-TB therapy, with advantages for the patient and savings to the health system.

Generally, complementary ultrasound (US) with computed tomography (CT) appears to be the imaging modality of choice in the detection and assessment of vague abdominal pain and suspicious TB. Laparoscopy, although usually performed as a last resort, proved the most effective investigation. Still laparotomy keeps its important place as the sole method of diagnosis and management in certain cases.

Material and methods:

A retrospective study of medical records in Tripoli Governmental Hospital (TGH) in Lebanon, starting from September 2000 to June 2020, proved a total of 16 cases of abdominal TB. Only two cases (12.5%) have been diagnosed between 2000 and 2014, while 14 cases (87.5%) have been diagnosed after the beginning of Syrian crisis and massive emigration towards Lebanon. The sudden rise in the number of cases of Abdominal TB can be attributed to the extremely low socio-economic conditions under which emigrants were living, in addition to malnutrition and shortage of heating in extremely cold weather, and floods of water to most of the refugee camps that were built without proper protection and sanitarian measures.

Discussion:

Laparotomy was performed in 3 patients (18.75%), while the remaining 13 cases (81.25%) were diagnosed and managed with laparoscopic surgery. One case of Ovarian TB was misdiagnosed preoperatively as ovarian cancer in Ethiopian house keeper women and was managed with debulking surgery and Hysterectomy with bilateral Salpingo-Oophorectomy. Postoperative pathology report demonstrated absence of malignancy and presence of tuberculomas compatible with Mycobacterium Tuberculosis infection. Another male patient was operated with a provisional diagnosis of acute appendicitis, but the pathology report described conglomerates tubercles and abdominal TB. Another young male patient was operated urgently after his presentation with acute abdomen and intra-abdominal abscess and free fluid, but laparotomy proved multiple mesenteric lymphadenitis of the terminal ileum with perforation and free spillage of pus to the abdominal cavity. Postoperative Ziehl–Neelsen staining and Polymerase Chain Reaction (PCR) studies proved Mycobacterium TB. All the other 13 patients who presented with ill-defined abdominal pain and weight loss without specific signs were evaluated with Ultrasonography and CT scan of the abdomen, and demonstrated findings compatible with TB in 9 out of 13 patients (69.2%). A complementary Laparoscopy was necessary to perform in all cases for cultivating samples necessary for both microbiological and histo-pathological tests to make the final diagnosis. Usually ascitic fluid and mesenteric lymph nodes as well as partial omentectomy and excisional biopsies were easily obtained during laparoscopic evaluation of the abdomen and pelvis. As a last option, Laparoscopy proved to be the most effective investigation, yielding the diagnosis in 12 of the 13 patients (92.3%) in whom it was performed. In the literature, Laparoscopic evaluation proved specificity in excess of 96% of the laparoscopic view alone, a sensitivity of 93% and a specificity of 98% with histologic findings of peritoneal biopsies.

Conclusion:

The findings of our study support previous work on the value of laparoscopy in the evaluation of vague abdominal pain. Laparoscopy is the most specific diagnostic test for abdominal TB with its advantage of offering histological confirmation previously served only by laparotomy. In addition, culture of ascitic fluid, intraoperative frozen section examination and getting samples for culture and PCR testing are all possible in laparoscopy. If laparoscopy is impossible, exploratory laparotomy will be the last step for obtaining biopsies. In both cases, if no carcinoma is detected and the diagnosis of abdominal TB is confirmed, extended surgery is avoided and anti-TB treatment is started because tuberculous peritonitis is not a surgical disease.

Presentation ID / Sunum No= 392

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Ultrasonografik Ölçüm Parametrelerinin Fetal Doğum Ağırlığı İle Korelasyonu

Correlation of Ultrasonographic Biometric Parameters With Fetal Birth Weight

Hasan Aykut TUNCER[1], Mine ÜNER[1]
[1] *Akdeniz Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Antalya, Türkiye*

ÖZ

Amaç: Antenatal dönemde fetal doğum ağırlığının doğru tahmini, doğum yöntemine (sezaryen ya da vajinal doğum) karar verilmesi açısından son derece önemlidir. Doğru doğum yönteminin seçimi, fetal makrozominin ve düşük doğum ağırlığının olumsuz doğum sonuçlarını azaltır. Biz bu çalışmada, sık kullanılan fetal biyometrik parametreler ile birlikte fetal orta kol cilt altı doku kalınlığının ve klinik parametrelerin fetal doğum ağırlığını tahmin etmedeki değerlerini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Vajinal doğum ya da sezaryen ile doğum yapmış olan 72 sağlıklı tekil gebe prospektif olarak değerlendirilmiştir. Rutin fetal biyometrik parametreler [bilateral parietel diameter (BPD), head circumference (HC), abdominal circumference (AC), femur length (FL), humerus length (HL)] ile birlikte fetal orta kol cilt altı doku kalınlığı ölçülmüştür. Hadlock formülüne göre fetal ağırlık, gebeliğin başında maternal ağırlık, doğum zamanı maternal ağırlık, gebelikte maternal ağırlık artışı, maternal yaş, fetal cinsiyet kaydedilmiştir. Hemen doğum sonrasında ölçülen ağırlık, fetal doğum ağırlığı olarak belirlenmiştir. Parametrelerin fetal doğum ağırlığına korelasyonu Pearson korelasyonu (r) ile değerlendirilmiştir; (r) = 0,2-0,5; düşük korelasyon, (r) = 0,5-0,8; orta korelasyon, (r)> 0.8; yüksek korelasyon olarak açıklanmıştır. $p<0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Fetal doğum ağırlığın, Hadlock formülü (r:0,893;$p<0,001$) ve AC (r:0,826;$p<0,001$) ile yüksek, BPD (r:0,561;$p<0,001$), FL (r:0,552;$p<0,001$), orta kol cilt altı doku kalınlığı (r:0,535;$p<0,001$) ve HL (r:0,501;$p<0,001$) ile orta, HC (r:0.479;$p<0,001$), gebelikte maternal ağırlık artışı (r:0,395;$p<0,001$) ve doğum zamanında maternal ağırlık (r:0,339;$p=0,004$) ile düşük korelasyon gösterdiği hesaplanmıştır. Fetal doğum ağırlığı ile maternal yaş, gebeliğin başındaki maternal ağırlık ve fetal cinsiyet ile korelasyon bulunmamıştır.

Sonuç: Fetal doğum ağırlığının doğru tahmininde AC, BPD, FL, orta kol cilt altı doku kalınlığı, HL, HC, gebelikte maternal ağırlık artışı ve doğum zamanında maternal ağırlık parametrelerini içeren formüllere gereksinimiz bulunmaktadır.

Anahtar sözcükler: Tahmini doğum ağırlığı, Tahmini fetal ağırlık, Fetal orta kol cilt altı kalınlığı

ABSTRACT

Objective: Accurate estimation of fetal weight during the antenatal period is crucial for deciding the delivery method (cesarean or vaginal birth). Deciding the true delivery method minimalizes the birth dependent adverse outcomes of fetal macrosomia and low birth weight. In the present study, we aimed to evaluate the values of frequently used fetal biometry parameters, fetal mid-arm subcutaneous tissue thickness and clinical characteristics on estimation of fetal birth weight.

Material and Methods: 72 healthy singleton pregnants who have had a cesarean or vajinal birth were prospectively evaluated. Routine sonographic biometric parameters [bilateral parietal diameter (BPD), head circumference (HC), abdominal circumference (AC), femur length (FL), humerus length (HL)] and fetal mid-arm subcutaneous tissue thickness were measured. Fetal weight according to Hadlock formula, maternal weight at the beginning of pregnancy, maternal weight at the day of birth, maternal weight increase during

pregnancy, maternal age and fetal gender were recorded. Fetal birth weight was taken based on the measurement just after the delivery. Pearson correlation (r) was used for the correlation of parameters with fetal birth weight; (r)=0.2-0.5: low correlation, (r)=0.5-0.8: moderate correlation, (r)>0.8, high correlation descriptions were used. $p<0.05$ values were accepted as statistically significant.

Results: Fetal birth weight was highly correlated with Hadlock formula (r:0.893;$p<0.001$) and AC (r:0.826;$p<0.001$), moderately correlated with BPD (r:0.561;$p<0.001$), FL (r: 0.552;$p<0.001$), mid-arm subcutaneous tissue thickness (r:0.535;$p<0.001$) and HL (r:0.501;$p<0.001$), lowly correleted with HC (r:0.479;$p<0,001$) maternal body weight increase during pregnancy (r:0.395;$p<0,001$) and maternal body weight at the day of birth (r: 0.339; $p=0.004$). Fetal birth weight was not correlated with maternal age, maternal body weight at the beginning of pregnancy and fetal gender.

Conclusion: For the true estimation of fetal birth weight we need formulas including AC, BPD, FL, mid-arm subcutaneous tissue thickness, HL, HC, maternal weight increase during pregnancy and maternal weight at the day of birth.

Key words: Birthweight prediction, Estimated fetal weight, Fetal mid-arm subcutaneous tissue thickness

GİRİŞ

Antenatal dönemde fetal ağırlığın doğru tahmini ile o gebeye özgü, doğum yöntemine karar verilerek hem maternal hem de fetal riskler minimalize edilebilir. Bu nedenle sezaryen doğum ya da vajinal doğum kararının verilmesinde, fetal doğum ağırlığının doğru tahmimi oldukça önemlidir. Günümüzde fetal ağırlık tahmininde en yaygın kullanılan yöntem ultrasonografidir. Fetal ağırlık tahmninleri, 1970'li yıllarda ultrasonografi ile yapılmaya başlanmış ve pek çok tahmin modeli geliştirilmiştir. Ultrasonografi ile fetal parametreler ölçülerek toplum parametreleri ile karşılaştırılıp çeşitli formüller kullanılarak tahmini fetal ağırlık bulunmaktadır. Ancak fetal büyümenin ırksal, çevresel ve bölgesel farklılıklara bağlı olarak değişmesi, bir toplumda geliştirilen intrauterin ağırlık tahmin modelinin diğer bir topluma uygulanmasını güçleştirmektedir. Bu nedenle klinik kullanıma alınmadan önce, bir modelin uygulanacak toplumda doğruluğunun araştırılması ve hatta her toplumda kendi verilerinden oluşturulmuş ağırlık modelinin kullanılması gerekmektedir (1,2).

Yenidoğan doğum ağırlığı, neonatal morbidite ve mortaliteyi etkileyen en önemli faktörlerden biridir (3). Düşük doğum ağırlıklı fetuslar preterm doğum ya da intrauterin gelişme geriliği (IUGR) sebebiyle oluşan komplikasyonlara maruz kalırken, makrozomik fetuslarda doğum eylemi sırasında zor doğuma bağlı olarak omuz distozisi, brakiyal pleksus hasarı veya kemik kırılması, uzamış eylem, asfiksi, annede de 3. ve 4. derece perineal laserasyonlar, doğum kanalı hasarları ve postpartum kanama gibi komplikasyonlar gelişebilir (4-9). Bütün bu riskler göz önüne alındığında, önceden hazırlıklı olunup gerekli önlemlerin alınabilmesi ve doğum şekline karar verilebilmesi açısından yenidoğan doğum ağırlığının gerçeğe en yakın şekilde yapılabilmesi önemlidir.

Amacımız sık kullanılan fetal biyometrik çlçümler olan bilateral parietel diameter (BPD), head circumference (HC), abdominal circumference (AC), femur length (FL), humerus length (HL) ile orta kol ciltaltı kalınlığının yenidoğan doğum ağırlığı ile korelasyonun bulunması, bu bilgiler ışığında fetal doğum ağırlığının doğru tahmini ile buna bağlı risklerden yenidoğanın ve annenin korunmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma Dr. Hasan Aykut Tuncer'in Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı'nda öğretim üyesi Prof. Dr. Mine Üner danışmanlığında hazırladığı uzmanlık tezinden üretilmiştir. Şubat-Nisan 2008 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne doğum yapmak üzere başvuran 108 olgu değerlendirilmiştir. Preeklampsi, ikiz gebelik, anomali varlığı, anhidramnioz, plasenta previa totalis, plasenta dekolmanı, fetal distres ve IUGR bulunan olgular çalışma dışı bırakılarak 72 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Değerlendirmeye alınan olgular, sezaryen randevusu alan veya doğum eyleminin başlaması ile kliniğimize başvuran olgulardır. Sezaryen randevusu ile başvuran olgular operasyon günlerinde, doğum eyleminin başlaması nedeni ile başvuran olgular ise doğum odasına alınmadan önce ultrasonografi ile değerlendirilmiştir. Tüm ultrasonografik ölçümler tek bir hekim tarafından GE LOGIQ marka ultrasonografi cihazı ile yapılmıştır. Fetal doğum ağırlığının tahmininde BPD,

AC, FL ölçümlerinin formülize edildiği Hadlock formülü kullanılmıştır. Rutin fetal biyometrik parametreler [bilateral parietel diameter (BPD), head circumference (HC), abdominal circumference (AC), femur length (FL), humerus length (HL)] ile birlikte fetal orta kol cilt altı doku kalınlığı ölçülmüştür. Hadlock formülüne göre fetal ağırlık, gebeliğin başında maternal ağırlık, doğum zamanı maternal ağırlık, gebelikte maternal ağırlığık artışı, maternal yaş, fetal cinsiyet kaydedilmiştir. Hemen doğum sonrasında ölçülen ağırlık, fetal doğum ağırlığı olarak belirlenmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanılmıştır. Parametrelerin fetal doğum ağırlığına korelasyonu Pearson korelasyonu (r) ile değerlendirilmiştir; (r) = 0,2-0,5; düşük korelasyon, (r) = 0,5-0,8; orta korelasyon, (r)> 0.8; yüksek korelasyon olarak açıklanmıştır. Tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra, parametrelerin değerlendirilmesinde Student T testi ve paired samples test kullanılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

Fetal Biyometri

Doğru fetal ağırlık tahmini yapabilmek için fetal biyometri ölçümlerinde hata yapılmaması gerekir. Biyometrik ölçümler alınırken uygulanan teknik ve tıbbi detaylar şu şekildedir;

BPD ölçümü

1. Falks orta hatta görülmelidir.

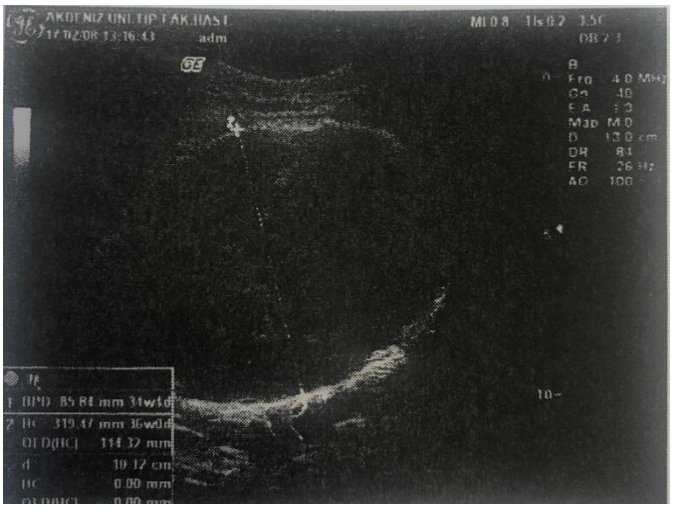
2. Talamuslar falksın her iki tarafında simetrik olarak görülmelidir.

3. Septum pellucidum, fronto oksipital mesafenin 1/3 ön bölümünde görülmelidir.

4.Ölçüm öndeki parietal kemiğin dış kenarından arkada ki parietal kemiğin iç kenarına doğru yapılmalıdır (Resim 1)

HC ölçümü

BPD ile aynı planda ölçülmelidir (Resim 1).

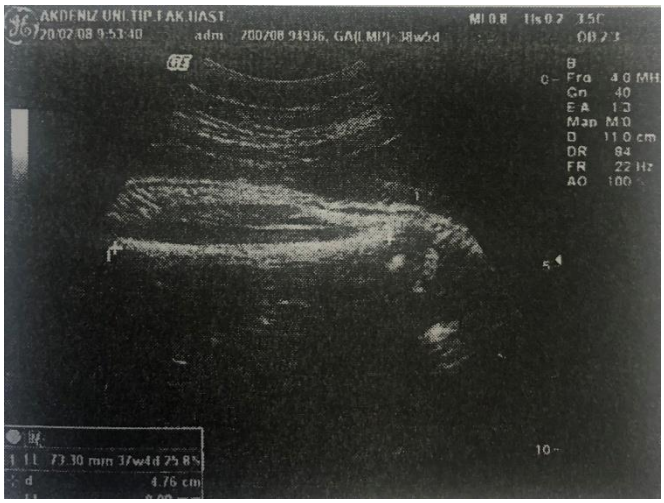


Resim 1: BPD ve HC ölçümü

FL ölçümü

1. Femur diyafizi net olarak görüntülenmelidir.

2. Femur başı ve distal epifiz ölçüme dahil edilmemelidir. (Resim 2)

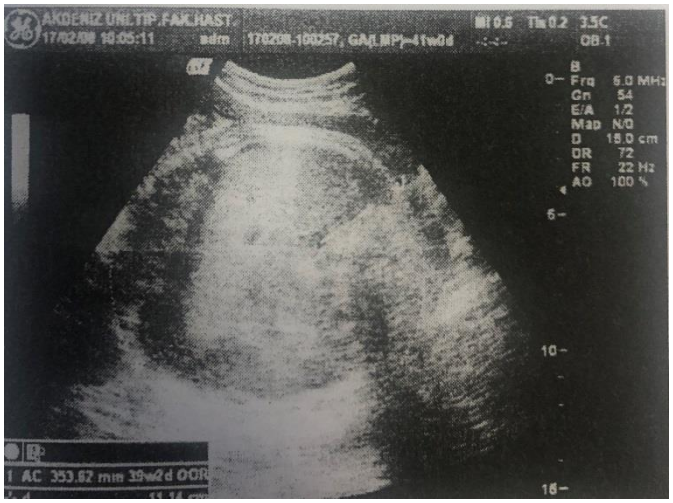


Resim 2: FL ölçümü

AC ölçümü

1. En iyi ölçüm planı, tanjensiyel kesitte portal venin görüntülendiği plandır.
2. Mide görüntünün içerisinde yer almalıdır.
3. Kesitimizde kalp olmamalıdır.

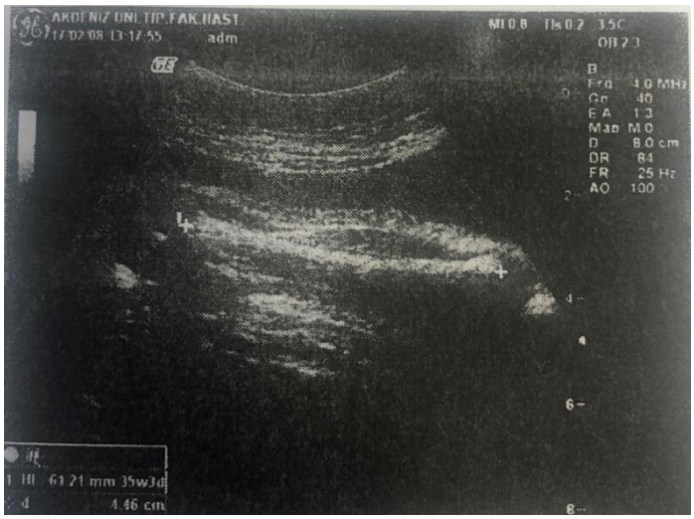
Ölçüm kesitin dış kenarlarından yapılmalıdır. (Resim 3)



Resim 3: AC ölçümü

HL ölçümü

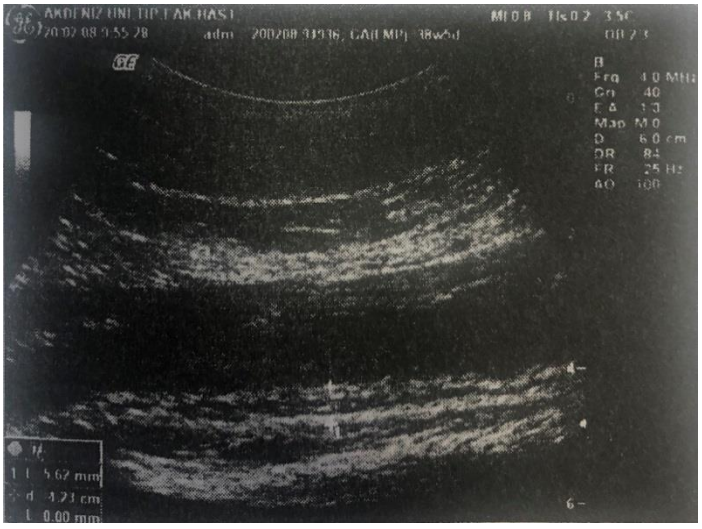
1. Humerus diyafizi net olarak görüntülenmelidir.
2. Humerus başı ve distal epifizölçüme dahil edilmemelidir (Resim 4)



Resim 4: HL ölçümü

Ortakol ciltaltı kalınlığının ölçümü

Kol, triseps muskularis tarafından cilt ve ciltaltı doku orta hattan kas dokusu dahil edilmeden ölçülmelidir (Resim 5). Humerusun dahil edilmesi ile ölçüm yapılacak noktayı belirlemek kolaylaşmaktadır. Humerus bu amaçla proksimal uçtan distal uca kadar görüntü sahasında yer almalıdır. Bu sayede cilaltı yağ dokusuna oranla daha ekojenik görünen cilt ve kas dokusu arasındaki mesafe dik açı ile ölçülmeli ve milimetrik olarak kaydedilmektedir.



Resim 5: Ortakol cilaltı kalınlığının ölçümü

BULGULAR

Olguların ortalama yaşı 29,5 (19-44), ortalama boyu 160,7 (153-172), ortalama kilo artışı 16,2 (9-28), olarak bulundu. Olguların ortalama tahmini doğum ağırlığı 3308 (2543-4359) g, ortalama gerçek doğum ağırlıkları ise 3367 (2640-4690) g olarak bulundu (Tablo 4.1)

Tablo 4.1. Tanımlayıcı istatistikler

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama değer	Standart deviasyon
Yaş	72	19	44	29,5	5,6
Boy (cm)	72	153	172	160,7	4,4
Kilo artışı (kg)	72	9	28	16,2	3,4
BPD (mm)	72	82,6	99,5	92,5	3,2
HC (mm)	72	255	350,5	330	13,1
AC (mm)	72	301	379,1	341,4	17
FL (mm)	72	63,8	80,1	72	2,7
Ortakol ciltaltı kalınlığı (mm)	72	2,84	7,20	4,49	11
Tahmini doğum ağırlığı (gr)	72	2543	4359	3308	362,5
Doğum ağırlığı (gr)	72	2640	4690	3367	406,2

Fetal doğum ağırlığın, Hadlock formülü (r:0,893;p<0,001) ve AC (r:0,826;p<0,001) ile yüksek, BPD (r:0,561;p<0,001), FL (r:0,552;p<0,001), orta kol cilt altı doku kalınlığı (r:0,535;p<0,001) ve HL (r:0,501;p<0,001) ile orta, HC (r: 0.479;p<0,001), gebelikte maternal ağırlık artışı (r:0,395;p<0,001) ve doğum zamanında maternal ağırlık (r:0,339;p=0,004) ile düşük korelasyon gösterdiği hesaplanmıştır. Fetal doğum ağırlığı ile maternal yaş (r:0,116;p=0,333), gebeliğin başındaki maternal ağırlık (r:0,225; p=0,057) ve fetal cinsiyet (ortalama doğum ağırlığı; erkek:3415 g vs kız:3299) ile korelasyon bulunmamıştır.

TARTIŞMA

Günümüzde gestasyonel yaş tahmini ve fetal ağırlık ultrason parametrelerinin kombinasyonları ile elde edilen parametreler ile değerlendirilmektedir. Ultrason ile yapılan ağırlık tahminlerinde fetal biyometrik ölçüm parametrelerinin farklı kombinasyonlarından oluşan formüller kullanılmaktadır. Nahum ve ark. en çok kullanılan algoritmaları değerlendirdiklerinde tahmini fetal ağırlığın gerçek doğum ağırlığını %10-15 hata payı ile saptadığını tespit etmişlerdir (10).

Fetal doğum ağırlığı toplumdan topluma, demografik özelliklere bağlı olarak farklılıklar göstermektedir. Bir topluma en uygun fetal ağırlık tahmin formülünü belirlemede o topluma uygun referans değerlerinin bulunması ve uygulanması en gerçekçi tahminin saptanmasında önemlidir. Bu amaçla Donma ve ark, ülkemizde yaptığı 465 vakayı içeren çalışmalarında, 10 farklı formül arasından Hadlock formülünün toplumumuzda doğum ağırlığına en yakın tahmin veren formül olduğu sonucuna varılmıştır (11). Biz de kendi çalışmamızda bu durumu göz önünde bulundurarak fetal doğum ağırlığının ultrasonografik ölçümünde Hadlock formülünü kullandık. Haroush ve ark. doğum öncesinde 840 hastayı ultrasonografi ile değerlendirmişler ve tahmini doğum ağırlığını gerçek doğum ağırlığı ile karşılaştırmışlardır. Çalışmalarında BPD, AC, FL ölçümlerini formülize eden Hadlock formülünü kullanmışlar ve bu formülasyonun fetal doğum ağırlığını tespit etmede yüksek derecede korele olduğunu göstermişlerdir (r=0,88). Olguların %75'inde fetal doğum ağırlığını en fazla %10'luk yanılma ile doğru olarak saptamışlardır (12). Biz de kendi çalışmamızda 77 olgunun ultrasonografik değerlendirmesinde tahmini doğum ağırlığını BPD, AC, FL ile formülize eden Hadlock formülü ile hesaplanmasını gerçek doğum ağırlığı ile yüksek derecede anlamlı olarak bulduk. BPD, AC, FL ölçümlerini formülize eden Hadlock formülü ile tahmini doğum ağırlığının hesaplanmasının fetal doğum ağırlığı arttıkça yanılma payının arttığı çalışmalarda gösterilmiştir. Alsulyman ve ark. BPD, AC, FL ölçümlerini formülize eden Hadlock formülü ile tahmini doğum ağırlığını hesapladıkları makrozomik fetuslarda %13, makrozomik olmayan fetüslerde ise %8'lik bir hata payı bulmuşlardır (13).

Fetal ağırlık tahmininde kullanılan test modellerinin temelinde fetal doku gelişiminin fetal doğum ağırlığı ile korelasyonu ön planda tutulur. Fetal ağırlık tahmin modelleri bu düşünce göz önüne alınarak

gerçekleştirilmiştir. Tek başına ölçüm parametreleri değerlendirildiğinde fetal AC'nin ağırlık tahmin modellerinde kullanılan en değerli parametre olduğu görülmektedir (14-16). Biz de kendi çalışmamızda fetal AC'nin, fetal doğum ağırlığı ile korele en değerli parametre olduğunu saptadık. Nitekim Hill ve ark. çalışmalarında yalnızca AC'nin kullanıldığı fetal ağırlık tahmin modelinin klinik değerlendirme için yeterli olduğu sonucuna varmışlardır (17). Buna karşın, Balouet ve ark. ekstremitelerde cilt ve cilt altı dokunun çevresinin ölçümünün fetal doğum ağırlığının tespitinde AC'ye göre daha değerli olduğu sonucuna varmışlardır (18). Landon ve ark. benzer olarak gestasyonel diabeti olan 93 gebede yaptıkları çalışmada fetal kol yumuşak doku kalınlığının fetal doğum ağırlığı ile korele en değerli parametre olduğunu göstermişlerdir (19). Biz de çalışmamızda fetal doğum ağırlığının tahmininde kullanılan BPD, HC, AC, FL, HL parametrelerinin yanı sıra ortakol cilt altı kalınlığını da fetal doğum ağırlığı korelasyonunu değerlendirdik. Orta kol cilt altı kalınlığının fetal doğum ağırlığı ile orta derecede korelasyon gösterdiğini saptadık.

İnsan vücudunda depolanan yağ miktarı bireyin enerji ihtiyacı ve beslenme düzeyi ile artar ya da azalır. Vücuttaki yağ dokusunun ve kas dokusunun miktarı bireyin beslenme düzeyinin belirlenmesinde kullanılan önemli ölçütlerdir. Bu nedenle ultrasonografik yöntemlerle fetal yağ miktarının hesaplanması fetal büyüme anormalliklerinin değerlendirilmesinde faydalı olabilir. Fetal doğum ağırlığının değerlendirmesinde tahmin modellerinde yumuşak dokunun formülize edilmesinin fayda sağlayacağına inanan klinisyenler bu amaçla çalışmalarda bulunmuşlardır. Lee ve ark. fetal büyüme değerlendirmesinde bacak hacminin ölçümünü yeni bir yumuşak doku parametresi olarak değerlendirmiş olup menstruel yaş ve fetal ağırlık tahmininde kullanmışlardır (20). Diğer bir çalışmalarında da kemik yapılar haricindeki kol hacmini yumuşak doku parametresi olarak değerlendirmişlerdir (21). Fetal yağ dokusu ve kas ağırlığı fetal büyümenin değerlendirmesinde önemli profiller olup ileri gestasyonel haftalarda hızlı büyümeye uğrarlar bu anlamda fetal yağ dokusu fetal büyümenin değerlendirmesimnde daha sensitiv ve spesifiktir (22). Larciprete ve ark, 34. ve 42. haftalar arasında doğum yapan 398 olguyu ultrasonografi ile değerlendirmiş çalışmalarında rutin ultrasonografik ölçümlerin uygulandığı modellere cilt altı doku kalınlığının eklenmesinin doğum ağırlığının tahmininde daha doğru sonuçlar verdiğini göstermişlerdir (23). Larciprete'nin doğum ağırlığı tahmin modeli: Log EFW= 3.030+0,001448x(ACxBPD)+0,002099Xmtta'dır. Bu formülde ; MTTA (Mid-thigh tissue area) femur ortası hizasından ekstremitenin total alanından, kas ve kemik dokusunu içeren orta kısmın alanının çıkaılması ile elde edilen yağ dokusu alanı cm^2 olarak AC ve BPD ise cm olarak formülüze edilmiştir. Scioscia ve ark. 388 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada orta femur üzerinde ciltaltını yağ ve kas dokusunu kapsayacak biçimde ultrasonografi ile ölçmüşler, hem karın çevresi ile hem de doğum ağırlığı ile korele olduğunu saptamışlardır (r=0,6 ve r=0,8) (24). Vintzileos ve ark. çalışmalarında fetal bacak çevresini standart 2D ultrasonografik ölçümler ile birlikte değerlendirmiş, fetal bacak çevresinin tahmin formüllerine dahil edilmesi ile fetal doğum ağırlığının tahmininde daha doğru sonuçlar elde edileceği yargısına varmışlardır (25). Vintzileos ve ark, bu yeni tahmin modelinin özellikle yumuşak doku gelişiminin etkilendiği IUGR ya da makrozomik fetuslarda faydalı olabileceğini düşünmüşlerdir (25). Biz ise kendi çalışmamızda ciltaltı kalınlığını humerus orta seviyesinde ciltaltı dokusunu kas dokusu içermeden değerlendirdik. Scioscia ve ark.'nın elde ettiği sonuca benzer olarak anlamlı (r=0,535) bir sonuç elde ettik.

Ultrasonografi değerlendirilmesinde fetüsün ideal ölçümler için en uygun pozisyonda olmaması, oligohidramnioz, plasentanın anterior yerleşimi, ve maternal obezite durumlarında fetal doğum ağırlığının tahmininde hata payı yükselir. Fetal başın pelvise girdiği durumlarda, persiste oksiput anterior ve posterior pozisyonlarda, oligohidramnioz ve erken membran rüptürü gibi başın kompresyona uğradığı durumlarda bazen sefalometrik ölçümler yapılamaz. Nitekim Warsof ve ark.'nın çalışmasında olguların %28'inde çeşitli sebepler ile sefalometrik ölçümler alınamamıştır (26). Hadlock ve ark. baş ve gövde parametrelerine femur uzunluğunu ilave ederek, fetal ağırlık tahmin modellerinin doğruluğunun artıp artmayacağını incelemiş ve sefalometrik ölçümlerin yapılamadığı durumlarda AC ile FL'e dayanan fetal ağırlık tahmin modelini geliştirmişlerdir (27,28). Bu çalışmalarda BPD-AC, AC-FL, BPD-AC-FL ve BPD-HC-AC-FL modellerinin doğruluğunu karşılaştırmış ve aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak en iyi sonuç veren tahmin formüllerinin HC-AC-FL ve BPD-HC-AC-FL modelleri olduğu gösterilmiştir (28). Biz de kendi çalışmamızda, BPD VE HC ölçümlerinde özellikle doğum eylemi başlayan, pelvise angaje olan baş presentasyonlarda, membran rüptürü durumunda, orta kol cilt altı kalınlığının ölçümünde de kompresyano bağlı olarak zorluklarla karşılaştık. Gebelikte oluşabilecek bazı komplikasyonlar ultrasonografi ile fetal doğum ağırlığının doğru tahmin edilebilmesini zorlaştırabilir. Fetal membranların rüptürü sonrasında azalan amnion sıvısı nedeni ile antropometrik ölçümler net olarak alınamayabilir ve bu nedenle hangi tahmin modeli kullanılırsa kullanılsın tahmini doğum ağırlığını net olarak saptayabilmek zorlaşabilir. Amnion sıvı azalması ultrasonografide elde edilen görüntü kalitesinde bozulmaya neden olabileceği gibi doğrudan fetus üzerinde kompresyon etkisi nedeni ile karın çevresi ve ciltaltı kalınlığı gibi yumuşak dokuların ve diğer parametrelerin

ölçümünde doğru sonuçlar alınamayabilir. Nitekim, Divon ve ark. çalışmalarında spontan membran rüptürü olan gebeleri ultrasonografi ile değerlendirmişler, tahmini doğum ağırlığının hesaplanmasında BPD ve AC formülasyonlarında %12,4, AC ve FL formülasyonlarında %13,2 oranında bir hata payı bulmuşlardır (29). Tam tersi olarak membran rüptürüne bağlı amnion mainin azaldığı olgularda, bu durumun doğum ağırlığını tahmin etmede olumsuz etki yapmadığını savunan çalışmalarda bulunmaktadır. Toohey ve ark. preterm prematur membran rüptürü olgularında amnion sıvı indeksinin tahmini doğum ağırlığı üzerine bir etkisi olmadığını yayınlamışlardır (30. Chauan ve ark. da oligohidramniozun tahmini doğum ağırlığının hesaplanmasında olumsuz etkisinin olmadığı sonucuna varmışlardır (31). Biz çalışmamızda anhidramnioz saptadığımız olgularda özellikle AC, BPD ve ciltaltı kalınlığının ölçümünde zorluklarla karşılaştık. Bazı olgularda görüntü kalitesinin azamasının yanı sıra AC ve ciltaltı kalınlığının ölçümünde kompresyona bağlı olarak net sınırlar elde edemedik, membran rüptürü nedeni ile fetal başın pelvise inmesi ile BPD ve HC ölçümlerini optimal yapamadık. Doğum eylemi nedeni ile kliniğimize başvuran bu olguları optimal ölçüm alamadığımız için çalışma dışı bıraktık.

Sonuç olarak, ultrasonografi ile fetal doğum ağırlığının doğru tahmini sonucunda, doğum yöntemine karar verilerek makrozomi veya IUGR'a bağlı komplikasyonlar minimalize edilebilir. Bu amaçla ultrasonografik ölçümler uygun teknik ve formüller ile analize edilmeli ve en doğru sonuçlar saptanmaya çalışılmalıdır. Bu anlamda ilerleyen teknolojik gelişimler ve gelecekte yapılacak olan araştırmaların ışığında, bir anlamda hem makrozomi hem de IUGR için yanlış pozitif tanılarda sakınılabilecektir. Günümüzde ultrasonografik ölçümler sonucu, makrozomik fetus nedeni ile sezaryen doğum yapan gebelerin bebeklerinin doğum ağırlıkları normal sınırlarda olabilmektedir. Bu durumun tam terside geçerli olabilmekte ultrasonografik ölçümleri normal sınırlarda alınan fetusun incelemesi sonucu normal doğum teşvik edilebilmekte ve bunun sonucunda 4. derece vajinal laserasyonlar, omuz takılması, zor doğum nedeni ile oksitosin dozu ve kullanılmasındaki artış sonucu fetal distres gelişebilmekte, amnion sıvı embolisi oluşabilmekte ve uterin rüptür gelişebilmektedir. Bu nedenlerden ötürü fetal doğum ağırlığını doğru tahmimn etmek bize bütün bu risklerden kaçınmakta fayda sağlayacaktır.

Fetal doğum ağırlığının tahmnininde orta kol ciltaltı kalınlığının ölçümü, konvansiyonel ölçümler olan BPD, HC, FL, HL ölçümlerine benzer şekilde fetal doğum ağırlığı ile orta derecede korelasyon göstermektedir. AC'nin, fetal doğum ağırlığını gösteren en değerli parametre olduğu görülmektedir. Şüphesiz fetal ağırlık tahmininde kullanılacak parametreler geliştirildikçe fetal doğum ağırlığının en doğru tahminini yapabilmek mümkün olacaktır. Çalışmamız verilerine göre fetal doğum ağırlığının doğru tahmininde AC, BPD, FL, orta kol cilt altı doku kalınlığı, HL, HC, gebelikte maternal ağırlık artışı ve doğum zamanında maternal ağırlık parametrelerini içeren formüllere gereksinimiz bulunmaktadır.

Teşekkür

Bilime katkı sağlaması amacıyla hazırladığımız bu çalışmamızda yer alan hastalara, gebelikleri ve doğumları sırasında sağlık hizmeti sunulmasında emeği olan hastanemiz tüm akademik personellerine ve sağlık çalışanlarına teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Jordaan HV. Estimation of fetal weight by ultrasound. J Clin Ultrasound. 1983;11(2):59-66. doi: 10.1002/jcu.1870110202.

2. Spinnato JA, Allen RD, Mendenhall HW. Birth weight prediction from remote ultrasound examination. Obstet Gynecol. 1988;71(6 Pt 1):893-8.

3. Koops BL, Morgan LJ, Battaglia FC. Neonatal mortality risk in relation to birth weight and gestational age: update. J Pediatr. 1982;101(6):969-77. doi: 10.1016/s0022-3476(82)80024-3.

4. Gregory KD, Henry OA, Ramicone E, Chan LS, Platt LD. Maternal and infant complications in high and normal weight infants by method of delivery. Obstet Gynecol. 1998;92(4 Pt 1):507-13. doi: 10.1016/s0029-7844(98)00224-5.

5. Meshari AA, De Silva S, Rahman I. Fetal macrosomia--maternal risks and fetal outcome. Int J Gynaecol Obstet. 1990 Jul;32(3):215-22. doi: 10.1016/0020-7292(90)90348-o.

6. Patterson RM, Prihoda TJ, Gibbs CE, Wood RC. Analysis of birth weight percentile as a predictor of perinatal outcome. Obstet Gynecol. 1986 Oct;68(4):459-63.

7. Unger C, Weiser JK, McCullough RE, Keefer S, Moore LG. Altitude, low birth weight, and infant mortality in Colorado. JAMA. 1988 Jun 17;259(23):3427-32.

8. Sokol RJ, Chik L, Dombrowski MP, Zador IE. Correctly identifying the macrosomic fetus: improving ultrasonography-based prediction. Am J Obstet Gynecol. 2000 Jun;182(6):1489-95. doi: 10.1067/mob.2000.106853.

9. Weeks JW, Pitman T, Spinnato JA 2nd. Fetal macrosomia: does antenatal prediction affect delivery route and birth outcome? Am J Obstet Gynecol. 1995 Oct;173(4):1215-9. doi: 10.1016/0002-9378(95)91356-4.

10. Nahum GG, Stanislaw H. Ultrasonographic prediction of term birth weight: how accurate is it? Am J Obstet Gynecol. 2003 Feb;188(2):566-74. doi: 10.1067/mob.2003.155.

11. Donma MM, Donma O, Sonmez S. Prediction of birth weight by ultrasound in Turkish population. Which formula should be used in Turkey to estimate fetal weight? Ultrasound Med Biol. 2005 Dec;31(12):1577-81. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2005.07.017.

12. Ben-Haroush A, Yogev Y, Bar J, Mashiach R, Kaplan B, Hod M, Meizner I. Accuracy of sonographically estimated fetal weight in 840 women with different pregnancy complications prior to induction of labor. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004 Feb;23(2):172-6. doi: 10.1002/uog.940.

13. Alsulyman OM, Ouzounian JG, Kjos SL. The accuracy of intrapartum ultrasonographic fetal weight estimation in diabetic pregnancies. Am J Obstet Gynecol. 1997 Sep;177(3):503-6. doi: 10.1016/s0002-9378(97)70136-4. PMID: 9322614.

14. Thurnau GR, Tamura RK, Sabbagha R, Depp OR 3rd, Dyer A, Larkin R, Lee T, Laughlin C. A simple estimated fetal weight equation based on real-time ultrasound measurements of fetuses less than thirty-four weeks' gestation. Am J Obstet Gynecol. 1983 Mar 1;145(5):557-61. doi: 10.1016/0002-9378(83)91195-x.

15. Kurjak A, Breyer B. Estimation of fetal weighty by ultrasonic abdominometry. Am J Obstet Gynecol. 1976 Aug 1;125(7):962-5. doi: 10.1016/0002-9378(76)90496-8.

16. Sabbagha RE, Minogue J, Tamura RK, Hungerford SA. Estimation of birth weight by use of ultrasonographic formulas targeted to large-, appropriate-, and small-for-gestational-age fetuses. Am J Obstet Gynecol. 1989 Apr;160(4):854-60; discussion 860-2. doi: 10.1016/0002-9378(89)90301-3.

17. Hill LM, Breckle R, Wolfgram KR, O'Brien PC. Evaluation of three methods for estimating fetal weight. J Clin Ultrasound. 1986 Mar-Apr;14(3):171-8. doi: 10.1002/jcu.1870140303.

18. Balouet P, Speckel D, Herlicoviez M. Estimation échographique du poids foetal. Intérêt de la mesure de la graisse des membres [Ultrasonic estimation of fetal weight. Value of measuring limb fat]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 1992;21(7):795-802. French.

19. Landon MB, Sonek J, Foy P, Hamilton L, Gabbe SG. Sonographic measurement of fetal humeral soft tissue thickness in pregnancy complicated by GDM. Diabetes. 1991 Dec;40 Suppl 2:66-70. doi: 10.2337/diab.40.2.s66.

20. Lee W, Deter RL, McNie B, Gonçalves LF, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Romero R. Individualized growth assessment of fetal soft tissue using fractional thigh volume. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004 Dec;24(7):766-74. doi: 10.1002/uog.1779.

21. Lee W, Deter RL, McNie B, Gonçalves LF, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Balasubramaniam M, Romero R. The fetal arm: individualized growth assessment in normal pregnancies. J Ultrasound Med. 2005 Jun;24(6):817-28.

22. Bernstein IM, Goran MI, Amini SB, Catalano PM. Differential growth of fetal tissues during the second half of pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1997 Jan;176(1 Pt 1):28-32. doi: 10.1016/s0002-9378(97)80006-3.

23. Larciprete G, Di Pierro G, Barbati G, Deaibess T, Jarvis S, Valensise H, Romanini ME, Gioia S, Arduini D. Could birthweight prediction models be improved by adding fetal subcutaneous tissue thickness? J Obstet Gynaecol Res. 2008 Feb;34(1):18-26. doi: 10.1111/j.1447-0756.2007.00741.x.

24. Scioscia M, Scioscia F, Vimercati A, Caradonna F, Nardelli C, Pinto LR, Selvaggi LE. Estimation of fetal weight by measurement of fetal thigh soft-tissue thickness in the late third trimester. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008 Mar;31(3):314-20. doi: 10.1002/uog.5253.

25. Vintzileos AM, Campbell WA, Rodis JF, Bors-Koefoed R, Nochimson DJ. Fetal weight estimation formulas with head, abdominal, femur, and thigh circumference measurements. Am J Obstet Gynecol. 1987 Aug;157(2):410-4. doi: 10.1016/s0002-9378(87)80182-5.

26. Warsof SL, Wolf P, Coulehan J, Queenan JT. Comparison of fetal weight estimation formulas with and without head measurements. Obstet Gynecol. 1986 Apr;67(4):569-73.

27. Hadlock FP, Harrist RB, Carpenter RJ, Deter RL, Park SK. Sonographic estimation of fetal weight. The value of femur length in addition to head and abdomen measurements. Radiology. 1984 Feb;150(2):535-40. doi: 10.1148/radiology.150.2.6691115.

28. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study. Am J Obstet Gynecol. 1985 Feb 1;151(3):333-7. doi: 10.1016/0002-9378(85)90298-4. PMID: 3881966.

29. Divon MY, Chamberlain PF, Sipos L, Platt LD. Underestimation of fetal weight in premature rupture of membranes. J Ultrasound Med. 1984 Dec;3(12):529-31. doi: 10.7863/jum.1984.3.12.529.

30. Toohey JS, Lewis DF, Harding JA, Crade M, Asrat T, Major CA, Garite TJ, Porto M. Does amniotic fluid index affect the accuracy of estimated fetal weight in preterm premature rupture of membranes? Am J Obstet Gynecol. 1991 Oct;165(4 Pt 1):1060-2. doi: 10.1016/0002-9378(91)90470-c.

31. Chauhan SP, Scardo JA, Hendrix NW, Magann EF, Morrison JC. Accuracy of sonographically estimated fetal weight with and without oligohydramnios. A case-control study. J Reprod Med. 1999 Nov;44(11):969-73.

Presentation ID / Sunum No= 398

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Neoadjuvan Kemoradyoterapi Alan Rektum Kanseri Hastalarının Surviye Etkili Prognostik Faktörleri

Dr. Orhan Uzun[1]

[1]*Kartal Koşuyolu High Specialty Training and Research Hospital Istanbul/*

Amaç

Kolorektal kanserler, gastrointestinal sistemin en sık görülen kanserleri olup, meme ve akciğer kanserinden sonra en sık görülen kanserlerdir[1]. Rektum kanseri anal wergeden itibaren 15.cm'e kadar olan kısmı içeren kanser türü olup, kolerektal kanserlerin 1/3'ünü oluşturmaktadır[2]. Günümüzde lokal ileri (T3/T4) ve/veya lenf nodu tutulumu olan rektum kanserinde neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT) sonrasında total mezorektal eksizyon (TME) standart tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir[3]. Neoadjuvan tedavi yaklaşımı tek başına cerrahi veya postoperatif kemoradyoterapi modalitelerine göre daha iyi lokal kontrol ve daha yüksek sfinkter koruma oranları sağlar iken genel sürvi üzerine üstünlüğü İsveç çalışması hariç gösterilememiştir[3'4]. Ayrıca neoadjuvan KRT sonrasında rektum kanseri hastalarının %10-30'unda patolojik tam yanıt sağlanabildiği belirtilmiştir[5].

Bu çalışmadaki amacımız neoadjuvan kemoradyoterapi alan rektum kanseri hastalarının surviye etkili prognostik faktörlerini araştırmak olacaktır.

Materyal Metod

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Cerrahisi Kliniğinde Ocak 2013 Ekim 2019 tarihleri arasında rektum kanseri nedeniyle ameliyat edilen 102 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Total proktokolektomi yapılan 2 hasta, uzak organ metastazı olan 9 hasta, çıkarılan lenf nodu sayısı 12 den az olan neoadjuvan tedavi almamış 7 hasta çalışma dışı bırakıldı. Neoadjuvan KRT alan 54 hasta ve almayan 30 hasta olmak üzere toplam 84 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma sonlanım tarihi olarak 30 Temmuz 2020 alındı. Hastalar neoadjuvan KRT alan ve almayan olarak iki gruba ayrılarak hastaların klinikopatolojik özellikleri ve genel sürvileri karşılaştırıldı. Neoadjuvan KRT hastalarının sürviye etkili prognostik faktörleri incelendi.

İstatistik

Sayısal verilerin normalliği Kolmogrov-Smirnov testi ile değerlendirildi. P değeri <0.05 olanların normal dağılmadığı görülerek median (IQR) değerleri ve p>0.05 olanların normal dağıldığı görülerek mean±standart deviasyon değerleri alındı. Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde değerleri alındı. NKR alan ve almayan hastalar iki gruba ayrılarak gruplar arasında ki farklılıklar Student T test, Mann Whitney U test, Fisher Exact test ve Ki kare test ile değerlendirildi. İki grup arasında sürvi analizi Kaplan-Meier testi ile kontrol edildi ve longrank test ile fark olup olmadığı değerlendirildi. NKR alan rektum kanseri hastalarının sürviye etki eden prognostik faktörler stepwise Cox regresyon analizi ile multivarite analiz yöntemi ile araştırıldı. Bu çalışmada SPSS 26 softversiyon kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık için p<0.05 değeri alındı.

Bulgular

Rektum kanseri nedeniyle ameliyat edilen 84 hastanın ortalama takip süresi 44±24 ay olup, hastaların % 64.3'üne neoadjuvan kemoradyoterapi tedavisi uygulanmıştır. Hastalar neoadjuvan kemoradyoterapi durumuna göre tedavi almayanlar ve alanlar olarak iki gruba ayrıldı (Tablo 1). İki grubun yapılan klinikopatolojik değerlendirmesinde yaş, cinsiyet, BMI, duvar invazyon derinliği, lenf nodu tutulum durumu, evresi, lenfovaskuler invazyon ve perinöral invazyon varlığı, anastomoz kaçağı ve ameliyat süresi

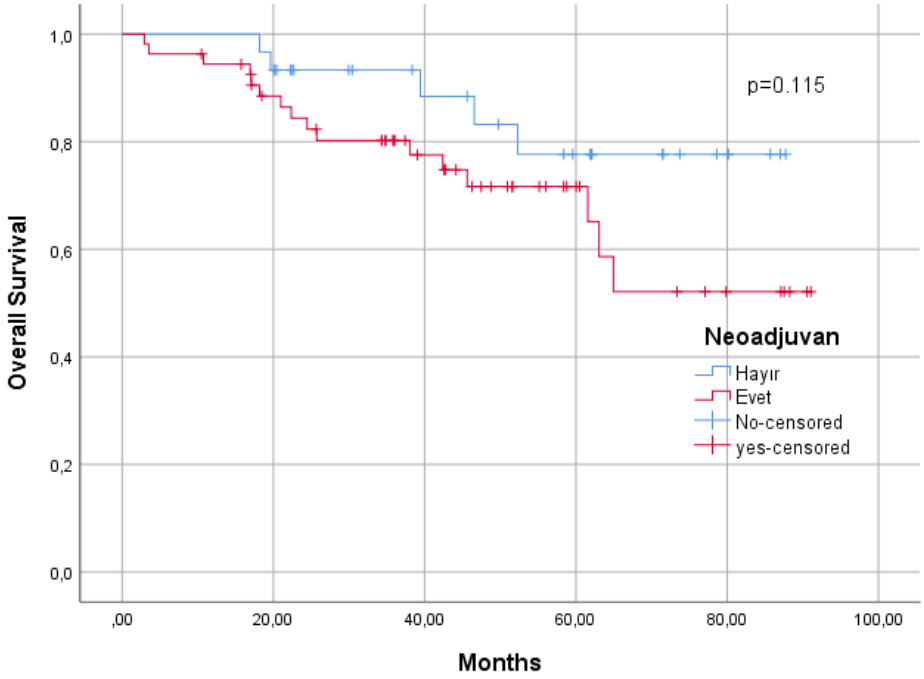
bakımından istatistiksel bir farklılıkları yoktu. Toplam çıkarılan lenf nodu sayısı (p<0.001), operasyon tipi (p=0.015) ve koruyucu ileostomi (p<0.001) bakımından istatistiksel farklılıkları mevcuttu. Neoadjuvan kemoradyoterapi alan hastalarda çıkarılan lenf nodu sayısı daha az, abdominoperineal rezeksiyon ve koruyucu ileostomi durumu daha fazla olarak bulundu.

Tablo 1: Neoadjuvan kemoradyoterapi durumuna göre klinikopatolojik özelliklerin karşılaştırılması

		Neoadjuvan Kemoradyoterapi Durumu				
		Yok		Var		
		n	%	n	%	p
Cinsiyet	Erkek	16	53,3%	24	44,4%	0.434
	Bayan	14	46,7%	30	55,6%	
T Evre	T1	3	10,0%	2	4,1%	0.681[a]
	T2	6	20,0%	13	26,5%	
	T3	17	56,7%	29	59,2%	
	T4	4	13,3%	5	10,2%	
Lenf Nodu Durumu	Negatif	23	76,7%	35	72,9%	0.712
	Pozitif	7	23,3%	13	27,1%	
Evre	Evre I	8	26,7%	7	17,9%	0.322
	Evre II	12	40,0%	12	30,8%	
	Evre III	10	33,3%	20	51,3%	
Opertasyon Tipi	LAR	29	96,7%	41	75,9%	0.015*
	APR	1	3,3%	13	24,1%	
Koruyucu İleostomi	Yok	20	66,7%	3	5,6%	p<0.001**
	Var	10	33,3%	51	94,4%	
Lenfo vasculer İnvazyon	Negatif	22	73,3%	42	85,7%	0.173
	Pozitif	8	26,7%	7	14,3%	
Perineural İnvazyon	Negatif	25	83,3%	35	71,4%	0.230
	Pozitif	5	16,7%	14	28,6%	
Anastomoz Kaçağı	Yok	27	90,0%	48	88,9%	0.875
	Var	3	10,0%	6	11,1%	
		Median	(IQR)	Median	(IQR)	
Yaş		64	58-70	61	48-68	0.128
BMI		27,95	25,30-31,30	29,25	25,50-32,90	0.374[b]
Total Çıkarılan Lenf Nodu Sayısı		18	15-33	12	9-19	p<0.001**
Ameliyat Süresi		238	180-280	248	230-300	0.118

[a] *Likelihood Ratio,* [b]*Student T test, Ki Kare test, Mann Witney U test,* $^{*}p<0.05$, $^{**}p<0.001$

Kaplein Meier long rank test analizine göre iki grup arasında yapılan survi karşılaştılmasında istatistiksel bir farklılık bulunamadı (p=0.115) (Figür 1). Neoadjuvan kemoradyoterapi alan hastaların ortalama yaşam süresi 66.713±4.833 ay iken, neoadjuvan tedavi almayan hastalarda 76.665±4.443 ay olarak bulundu (Tablo 2).



Figür 1: Neoadjuvan tedavi durumuna göre hastaların sürvilerinin karşılaştırılması

Table 2: Kaplein Meier long rank analizine göre hastaların genel survilerinin karşılaştırılması

			95% Confidence Interval		
Neoadjuvan	**Mean**	**Std. Error**	**Lower Bound**	**Upper Bound**	**p**
Hayır	76,665	4,443	67,956	85,374	0.115
Evet	66,713	4,833	57,240	76,185	
Overall	71,487	3,579	64,473	78,502	

Neoadjuvan kemoradyoterapi alan rektum kanseri hastalarının surviye etkili prognostik faktörleri Cox regresyon analizi ile araştırıldı (Tablo 3). Yaş, cinsiyet, tümör duvar invazyon derinliği, anastomoz kaçak gelişimi, lenfovaskuler invazyon ve perinöral invazyon varlığının prognostik bir önemi olmadığı bulundu. Neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası çıkarılan lenf nodu içerisinde pozitif lenf nod tutulumunun olması sürvi üzerine kötü prognostik faktör olarak bulundu (p=0.005).

Tablo 3 :Neoadjuvan kemoradyoterapi alan rektum kanseri hastalarında sürviye etkili prognostik faktörlerin multivariate Cox regresyon analizi

	OR	95,0% CI		p
Gender	1,710	,425	6,880	0.450
Age	,964	,915	1,016	0.174
T stage				0.963
T1	,957	,077	11,863	0.973
T2	,927	,075	11,399	0.953
T3	,539	,018	16,575	0.723
T4				
Lenf Nod Tutulumu	15,520	2,272	106,024	0.005*
Lenfovascular invazyon	,278	,041	1,901	0.192
Perineural invazyon	,483	,126	1,848	0.288
Anastomoz kaçağı	3,300	,471	23,121	0.229

Sonuç

Rektum kanseri görülme sıklığı günümüzde halen yüksek olarak seyretmektedir. Lokal ileri evrede neoadjuvan KRT standart bir tedavi yaklaşımıdır. Çalışmamızda neoadjuvan KRT sonrasında surviye etkili en önemli prognostik faktör cerrahi sonrasında lenf nodu tutulumunun olması olarak bulundu.

Referanslar

1. 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
2. Feeney G, Sehgal R, Sheehan M, et al. Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer management ORCID number: Conflict-of-interest statement. *World J Gastroenterol*. 2019;25(33):4850-4869. doi:10.3748/wjg.v25.i33.4850
3. Fleming FJ, Pahlman L, Monson JRT. Neoadjuvant therapy in rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2011;54(7):901-912. doi:10.1007/DCR.0b013e31820eeb37
4. Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: Results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol*. 2012;30(16):1926-1933. doi:10.1200/JCO.2011.40.1836
5. Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. Published online 2012. doi:10.1002/bjs.8702

Presentation ID / Sunum No= 408

Oral Presentation / Sözlü Sunum

The View of Balıkesir Public Hospital Health Staff on Organ and Tissue Transplantation

Dr.Zerrin Ozcelik(Specialist on ıntensive care medicine)
Balikesir State Hospital :Block B. Intensive Care Unıt 1 Karesi/Balikesir
e-mail:zeeerrinozcelik@hotmail.com

INTRODUCTION

Organ failure is one of the important worldwide public health problems.Transplantation is the best and sometimes only form of treatment for many patients with end-stage organ failure. Transplantation is an effective therapeutic modality for irreversible organ failure.(1)

The increase in organ transplantation is only possible with the increasing number of donated organs and , the need to ensure that all developments have a firm basis in legal and ethical practice with equity, quality, and safety at their core.(2)

Organ donation and transplant rates vary widely across the globe, but there remains an almost universal shortage of deceased donors. The unmet need for transplants has resulted in many systematic approaches to increase donor rates, but there have also been practices that have crossed the boundaries of legal and ethical acceptability.(3)

In Turkey, transplantation is practiced according to a law the so-called “The Law on Organ Donation,” ratified in 1979 and revised in 1982. In this law, it has been stated that organs or tissues can be taken from a cadaver if there is a written testament of the deceased or with the consent of the relatives. Organs and tissues cannot be taken if there is a statement of the deceased, indicating he or she was opposed to organ donation (4)

According to TheTurkish Ministery of Health reports(2016), 25.266 patients are on the ogan waiting list. In the last 5 years, only 2,045 of the 8,601 patients with brain death were transplanted. 1969 brain death occurred in Turkey in 2015, only 472’s family have accepted organ donation.(5)

In Turkey, people become organ donors either after the determination of death by established criteria (together with their prior consent or the consent of their family).(3)

Health care personnel have been considered a key factor for the success or failure of transplant programs. Knowledge, attitudes and behaviours of health care personnel about organ donation and transplantation is socially important to positively affect the increase in organ donation rates. (6-8)

In our study, we aimed to investigate the knowledge and thoughts of health care personnel on this subject.

MATERIAL AND METHOD

Nine hundred and fifteen health care professionals working in 3 different public hospitals (Balıkesir State Hospital, Atatürk State Hospital, Chest Diseases Hospital) in the city of Balıkesir were asked to fill a survey including 36 questions between 14.05.2017 and 16.06.2017.

The questions interrogated knowledge about demografic information (6 questions), donation (9 questions), organ transplantation (4 questions), press-publication (4 questions), education about organ donation (4 questions), organ transplant coordination (2 questions), religion-organ transplant relations(4 questions), brain death(3 questions).

Seventy four percent of participants were women and average age was 36±12.Fourty one percent of participants were nurse, %16.8 of them were midwife and %11 of them were specialists. Forty five percent of participants' education status was license. The detailed socio-demographic characteristics of the participants were shown in Table 1.

The SPSS 15.0 software package was used to analyze the data (SPSS, Inc., Chicago, IL).Categorical data were assessed with chi-square or Mann-Whitney test. Descriptive statistics was used as frequency (n), percentage (%) and mean ± standard deviation.

Ethical committee approval was taken from Balikesir University.

RESULTS

Fifty nine percent of participants previously received education about organ transplantation. The proportion of those who agreed in the fact that brain death is legally, religiously and medically death and that there was no chance of improvement was 82.6%.Organ donation rate was 34.8%. The most important reason for organ donation was stated as the possibility of waiting on a transplantation list themselves one day, and the need to do some good with their organs which anyway will become soil after death.

The most important reasons for not donating organs while they were alive were contrary to Islam, the broad practice of asking the family for permission even if the person him/herself has legally donated, the suspicion that their organs would be taken prior brain death. Twenty three percent of the participants worried that necessary medical interventions would not be applied under emergency circumstances to a suspected brain death patient if he/she would carry an organ donor card. The reasons for the participants refusal to give consent for organ transplantation were ; the worry that the integrity of the body would be broken, the suspicion that necessary interventions required for healing of the patient would not be done properly, contrary to Islam, Having no knowledge what the deceased person thought about organ donation. The rate of participants who believed that the organs should be transplanted to the most urgent patient regardless of wealth, religion, language or race was 56.6% .The rate of the participants who needed religious acknowledgments from the presidency of religious affairs about organ donation and transplantation was 90.3% .ninety three percent of participants stated that they would want an organ transplant if him/herself or one of her/his closest relative would need an organ transplant. Considering that the closest relative gave permission to donation when alive, the rate of wanting donation for organ transplantation was 84.5%. The rate of participants who knew that organ donors could later give up donation 91.1% . Fifty nine percent of the participants stated that media and public spots have a positive affect on their opinion about organ transplantation and donation.Health personnel do not have a clear opinion and sufficient information on organ donation.

Despite the high awareness that brain death is medically, legally and religiously death, participants were found to be insecure about the brain death diagnosis process. Educated participants had a high rate of changing their opinion when they encounter such a situation in real life. Media and public spots could help to train and inform people about organ donation.

DISCUSSION

Health care personnel have been considered a key factor for the success or failure of transplant programs.Knowledge, attitudes and behaviours of health care personnel about organ donation and transplantation is socially important to positively affect the increase in organ donation rates. Several studies have found that health professionals are not always properly aware of the question of donation and brain death and display a lack of knowledge in this area (10-12). This lack may influence the way in which donation is presented to the relatives of potential donors, resulting in an unfavorable outcome for the community.(13) Lomero et al found a certain lack of knowledge about brain death(72% recognised brain death as equivalent to death).(14) In our study 59% of participants previously received education about organ transplantation. The proportion of those who agreed in the fact that brain death is legally, religiously and medically death and that there was no chance of improvement was 82.6%.

People donate organs for a variety of reasons. Cultural and religious traditions differ in the predominance of one of these values or another(1) Lomero et al found regarding nurses' attitudes toward donation and

transplantation, 98.6% supported organ donation, and 95.9% would accept the possibility of receiving an organ or tissue if they needed it, a figure that rose to 97.3% when a relative or partner would be the recipient. However, when asked about their willingness to donate, 69% stated that they would donate their organs or tissues, Only two respondents (1.4%) were unwilling to be donors (one due to concerns that it would lead to a lower quality of medical care, and the other for religious reasons).The percentage of nurses that would donate a relative's organs, even if they had no information regarding their wishes, was 62.1. In our study we found organ donation rate was 34.8%. The reasons for the participants refusal to give consent for organ transplantation were ; the worry that the integrity of the body would be broken, the suspicion that necessary interventions required for healing of the patient would not be done properly, contrary to Islam, having no knowledge what the deceased person thought about organ donation. Considering that the closest relative gave permission to donation when alive, the rate of wanting donation for organ transplantation was 84.5%.

DuBois and Fitzgerald et al suggested in their study in Austria and Saudi Arabia for the decision to procure organs was strongly correlated with whether participants were concerned that the brain-dead patient might in some way still be alive. Saudi healthcare professionals, regardless of religious affiliation, were less likely to believe the brain-dead patient was truly dead and therefore less likely to support organ procurement.(15,16) In our study, the most important reasons for not donating organs while they were alive were contrary to Islam, the broad practice of asking the family for permission even if the person him/herself has legally donated, the suspicion that their organs would be taken prior brain death . The rate of the participants who needed religious acknowledgments from the presidency of religious affairs about organ donation and transplantation was 90.3%. This suggested that religion was an important factor in decision-making on organ donation even if the participants were educated.

The provision of health care is a human activity based on trust between patients and healthcare professionals. In organ donation, a key donation-related factor for individuals and families is whether it is reasonable for them to place their trust in the healthcare professionals and the organizations seeking to obtain organs from their deceased loved ones.(17) In our study we found 23% of the participants worried that necessary medical interventions would not be applied under emergency circumstances to a suspected brain death patient if he/she would carry an organ donor card. The rate of participants who believed that the organs should be transplanted to the most urgent patient regardless of wealth, religion, language or race was 56.6% The reasons for the participants refusal to give consent for organ transplantation were ; the worry that the integrity of the body would be broken, the suspicion that necessary interventions required for healing of the patient would not be done properly, contrary to Islam. The rate of participants who knew that organ donors could later give up donation 91.1% . In the end we consider health personnel do not trust health workers and health policy.

Research suggests that the media are one of the most significant sources of information cited by those seeking to justify their unwillingness to donate their own organs, or those of loved ones (18) It should be clear that the most adequate channels to reach public opinion are the media. 59% of the participants stated that media and public spots have a positive affect on their opinion about organ transplantation and donation.

CONCLUSION

Finally we found that health personnel do not have a clear opinion and sufficient information on organ donation. Despite the high awareness that brain death is medically, legally and religiously death, participants were found to be insecure about the brain death diagnosis process. Educated participants had a high rate of changing their opinion when they encounter such a situation in real life.

REFERENCES

1-Kosieradzki M., Winecka A. Attitude of Healthcare Professionals: A Major Limiting Factor in Organ Donation from Brain-Dead Donors. Hindawi Publishing Corporation Journal of Transplantation Volume 2014.p1-6

2-Mercado- Martinez F., Padilla-Altamira C. Views of health care personnel on organ donation andtransplantation: A literature review. Text Context Nursing, Florianópolis, 2015 Abr-Jun; 24(2): 574-83.

3- Dontlu AÇ. [Ethical, religious and legal aspects of organ donation and transplantation]. Dialysis Transplantation and Burns 2004;15;69-76

4-[The Law on Organ and Tissue Donation, Storage and Transplantation]. Date: 29.05.1979, number: 2238. [in Turkish]

5- https://organ.saglik.gov.tr/0TR/70Istatistik/OrganNakilIstatistikKamusal.aspx

6- Shafer TJ, Wagner D, Chessare J, Zampiello FA, McBride V, Perdue J. Organ donation breakthrough collaborative: increasing organ donation through system redesign. Crit Care Nurse. 2006 Apr; 26(2):33- 42, 44-8.

7- DuBois JM, Anderson EE. Attitudes toward death criteria and organ donation among healthcare personnel and the general public. Prog Transplant. 2006 Mar; 16(1):65-73.

8- Collins TJ. Organ and tissue donation: a surveyof nurse's knowledge and educational needs in an adult ITU. Intensive Crit Care Nurs. 2005 Aug; 21(4):226-33.

9- Kim JR, Elliott D, Hyde C. The influence of sociocultural factors on organ donation and transplantation in Korea: findings from key informant interviews. J Transcult Nurs. 2004 Apr; 15(2):147-54.

10- Bøgh L, Madsen M. Attitudes, knowledge, and proficiency in relation to organ donation: a questionnaire-based analysis in donor hospitals in northern Denmark. Transplant Proc 2005;37:3256e7.

11-DuBois JM, Anderson EE. Attitudes toward death criteria and organ donation among healthcare personnel and the general public. Prog Transplant 2006;16:65e73.

12-Marck CH, Weiland TJ, Neate SL, et al. Australian emergency doctors' and nurses' acceptance and knowledge regarding brain death: a national survey. Clin Transplant 2012;26:E254e60.

13-Tebourski F, Jaouadi N, Ben Alaya D, et al. Attitude ofhealth personnel to organ donation and transplantation. Tunis Med 2003;81:482e7.

14-Lomero M.Herrera M. Nurses' attitudes and knowledge regarding organ and tissue donation and transplantation in a provincial hospital: A descriptive and multivariate analysis Nursing and Health Sciences (2017)

15-DuBois JM, Shaheen F, Fitzgerald R. Support for organ procurement: professional and religious correlates among medical personnel. In: Ramsner U, Fitzgerald R, eds. Festschrift: 5 Jahre Ludwig Bolzmann Institut fuer Medizinoekonomie inAnasthesie und Intensivmedizin. Vienna, Austria: LudwigBolzmann Institute; 2000.

16-Fitzgerald R, Fitzgerald A, Shaheen F, DuBois J. Support fororgan procurement: national, professional, and religious correlates among medical personnel in Austria and the Kingdom of Saudi Arabia. Transplant Proc. 2002;34:3042-3044.

17- https://www.nap.edu/read/11643/chapter/6#120

18- Morgan SE, et al. Family discussions about organ donation: How the media influences opinions about donation decisions. Clin Transplant. 2005;19:674–682

TABLE 1 Socio-demographic Characteristics of the Participants

Age	39±12	
Sex	Female	%75.4
	Male	%24.5
Job	Doctor	%11.1
	Midwife	%16.8
	Nurse	%41.1
	Health Officer	%11
	Health Technician	%12
	Religious comissary	%2
	Other:	%6
Marital Status	Married	%83.8
	Single	%11.4
	Divorced	%4.8
Education	High School	%7.2
	Associate	%28.4
	License	%44.8
	Master's Degree	%19
	Doctorate	%0.4

Table:2 Survey yes-no questions and response rates in percent(%)

Do you have a donation card?	yes	34.8%
	no	65.1%
Do you agree in the fact that brain death is legally, religiously and medically death and that there was no chance of improvement?	yes	82.7%
	no	17.3%
A person who donates his/her organs when alive, can he/she give up this decision?	yes	91.2%
	no	8.8%
Would you like to have organ transplants if you or your closest person could only recover from organ transplants?	yes	92.8%
	no	7.2%
Are you worried about doctors applying the necessary medical intervention when an emergency donor card is foundon the patient?	yes	23%
	no	77%
Do you think the media reports about organ donation are enough?	yes	21.9%
	no	77.4%
Did the media news about organ donation have a positive impact on your views?	yes	59.1%
	no	40.9%
Have you been trained in organ donation?	yes	59.1%
	no	43.1%
Should official religious officials inform and lead the organ donation and transplant?	yes	90.4%
	no	9.6%
Is it contrary to Islam to have organ transplantation from live to live?	yes	15%
	no	85%
Is it contrary to Islam to have organ transplantation from cadavra to live?	yes	20%
	no	80%
Imagine that a first-degree relative donated his organs while he was still alive, if this person dies, would you approve the organ transplant?	yes	84.4%
	no	15.5%
Have you heard of two people (neurologist / neurosurgeon and reanimation / anesthesiologists) who decide that a person has brain death?	yes	76%
	no	24%
Do you believe that the organ is transferred to the most urgent person is done without discrimination on the basis of rich, poor, religious, linguistic and racial discrimination?	yes	56.6%
	no	43.3%
When a person who has donated his organs while he was alive, is it necessary to obtain family consent for organ transplantation?	yes	70%
	no	30%

Is there anyone else who donates organ in your family?	yes	23.9%
	no	76.1%
Are there any people waiting for organ transplants from your relatives?	yes	5.9%
	no	94.1%

Presentation ID / Sunum No= 109

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Yeni Sentezlenen Gümüş Karben Bileşiklerinin Sitotoksik ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin Araştırılması

Neşe Başak Türkmen[1], Osman Çiftçi[2] , Nevin Gürbüz[3] , Iknur Özdemir[4]
[1] İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı
[2] Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı
[3] İnönü Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Anorganik Kimya Anabilim Dalı
[4] İnönü Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı
**Corresponding author: Neşe BAŞAK TÜRKMEN*

ÖZET

Bu çalışmada, İnönü Üniversitesi Anorganik Kimya Araştırma laboratuvarında orjinal olarak sentezlenmiş 6 adet benzimidazol grubu gümüş karben komplekslerinin beyin kanseri hücre hattı (SHSY5Y) ve karaciğer kanseri hücre hattı (HEP3B) üzerinde sitotoksik etkisi MTS canlılık testiyle belirlenmiştir. Kontrol grubu olarak sağlıklı fibroblast hücreleri (HF) kullanılmıştır. Toksisite testlerinin sonucu 3 gün süreyle ve 24 saat aralıklarla ELISA cihazında okunmuş ve hücrelerin canlılık oranı spektrofotometrik olarak (490 nm) belirlenmiştir.Test edilen gümüş karbenkomplekslerinden 5 tanesinin beyin ve karaciğer kanserli hücre hatlarında doza bağımlı bir toksisiteye neden olduğu gözlenmiş ve bu hücre hatlarında 3 günlük inkübasyon sonucu %100'e varan hücre ölümleri saptanmıştır. Bununla birlikte her bir kompleks için minimal inhibitör konsantrasyonları (MİK) referans bakteri ve mantar suşlarına karşı denenmiş ve elde edilen sonuçlara göre antifungal etkileri antibakteriyel etkilerine göre daha yüksek bulunmuştur. Tez çalışmasının bulgularına göre, bu çalışmada kullanılan gümüş karbenkomplekslerinin kanserli hücre hatlarında, sağlıklı hücreye zarar vermeden etkin hücre ölümüne sebep olduğunu görülmektedir. Devam eden çalışmalar ile bu moleküllerin mevcut diğer kanser hücre hatları vein-vivo modeller üzerindeki tedavi potansiyelleri araştırılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Gümüş karbenkompleksi, beyin kanseri, karaciğer kanseri MTS, toksisite, antibakteriyel, antifungal

ABSTRACT

INVESTIGATION OF NEW SYNTHESIS SILVER CARBENE COMPOUNDS CYTOTOXİC AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY

In this study, six units of silver carbene complexes, newly synthesized in Inonu University Inorganic Chemistry Research Laboratory, were tested on SHSY5Y (brain cancer cell line) and HEP3B (liver cancer cell line) cell lines for its cytotoxicity by using MTS proliferation assay. Human fibroblast cells were used as control group. The results of cytotoxicity tests were monitored in 24 hours intervals for 3 days and the ratio of the viable cells was determined by spectrophotometry as 490 nm absorbance. 5 were tested in the silver carbene complexes in brain and liver cancer cell line caused a dose-dependent toxicity of these cell lines was monitored and the result of the 3-day incubation of cell death was detected up to 100%. However, for each complex of the minimal inhibitory concentration (MIC) against to reference bacteria and fungi strains are tested and the antifungal effects were found to be higher than the antibacterial effects according to the results. According to the results of the thesis, this study used silver carbene complexes in cancer cell lines, without harming healthy cells is active cell death is observed

Keywords: Silver Carbene complex, Brain cancer, Liver cancer, Mts, Cytotoxicity, Antibacterial, Antifungal

GİRİŞ

Günümüz tıbbının en önemli sorunlarından olan kanser, hücrelerin kontrolsüz çoğalmasıyla karakterize invaziv özelliklere sahip bir hastalıktır. Belirtileri köken aldığı dokuya göre değişen kanser, bugün dünyada ölüme neden olan hastalıklar arasında kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırada yer almaktadır (Çetingöz, ve diğerleri 2002; Turgay, Sarı ve Türkistanlı 2004; Tuncer,2007). Ayrıca kanser görülme sıklığının yanı sıra getirdiği sosyal ve ekonomik yük nedeni ile de önemli bir toplum sorunu olarak görülmektedir (Kutluk, 1994).

N- heterosiklik karbenler; nötral, metale iki elektron sunabilen, sert ve yumuşak metaller ile güçlü bağ oluşturabilen, sentezi, fonksiyonlaştırılması ve metale bağlanması fosfin ligantlarına göre daha kolay, güçlü ve kararlı bağları olan ligandlardır. İlk karben kompleksinin sentezinden itibaren birçok karben kompleksi hazırlanmıştır (Özdemir, 1995). Gümüşün kullanılması bu alanda ilk kez 1993 yılında olmuş (Iqbal ve diğerleri, 2013a) ve başlangıçta katalitik potansiyellerinin test edilmesi için sentezlenmişlerdir. Ancak bu alanda diğer bileşiklere göre daha düşük potansiyelleri olması sebebiyle farklı biyolojik aktivitelere yönelinmiştir. Son yıllarda metal karben komplekslerinin antimikrobiyal aktiviteleri dışında antikanser etkilerinin de olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuş ve bu durum sentezlenen ilgili yeni bileşiklerin kanser tedavisinde insan sağlığı açısından daha etkili ve güvenli kullanılabileceğini düşündürmüştür.

Son yıllarda yapılan çalışmalar yeni sentez çeşitli gümüş bileşiklerinin sağlıklı hücrelerle kıyaslandığında ciddi sitotoksik etkiye sahip olduğunu akciğer (A-549), göğüs (MCF7) ve kolon (HCT-15) kanseri hücre hatlarında in vitro olarak göstermişlerdir (Santini, 2011). Ayrıca karben komplekslerinin benzimidazolyum tuzlarının sitotoksik etkisi kolon (HCT116) kanseri hücre hattında (Iqbal ve diğerleri 2013 b); imidazalyum türevlerinin etkisi ise melanoma (A375) kanseri hücre hattında denenmiş ve sitotoksik aktiviteye sahip oldukları gösterilmiştir (Pellei ve diğerleri 2012). Bu sonuçlar,Ag-NHC komplekslerinin kanser tipine bağlı olarak, kanser kemoterapisinde yararlı olabileceğini ve farklı gruplu bileşiklerin değişen düzeyde sitotoksik etki gösterebileceğini düşündürmüştür.

Hepatoselüler karsinoma, yılda 500.000 den fazla kişinin ölümünden sorumlu olan ve aflatoksin, hepatit C ve B virüsleri gibi birçok etiyolojik faktörle ilişkili, dünyada en sık görülen karsinomlardan olup karaciğerin en sık rastlanan primer tümörüdür. Beyin tümörleri ise tüm kanserlerin %1 ini oluşturmakta ve 15-34 yaşları arasındaki kişilerde kansere bağlı ölüm nedenleri arasında 3. sırayı işgal etmektedir (Damek ve Hochberg 1997).

Bu çalışma kapsamında yeni sentezlenmiş ve daha önce hiçbir çalışmada kullanılmamış benzimidazalyum tuzları içeren 6 adet gümüş-karben kompleksinin SHSY5Y (beyin kanseri hücre hattı), HEP3B (karaciğer kanseri hücre hattı) ve HF (sağlıklı fibroblast hücre hattı) hücre hatlarındaki antikanser etkileri ile antimikrobiyal etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Test maddelerinin kanserli hücreleri sağlıklı hücreye zarar vermeden seçici olarak öldürmesi kemoterapide oldukça önem taşımaktadır. Bu nedenle yeni sentezlenen bu gümüş bileşiklerinin kanserli hücre hatlarındaki sitotoksik etkileri sağlıklı fibroblast hücreleriyle karşılaştırmalı olarak araştırılmış ve bu çalışmanın antitümör ilaç araştırmasının ilk adımını oluşturması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot:

Kullandığımız gümüş karben kompleksleri İnönü Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Anorganik Kimya araştırma laboratuarında sentezlenmiştir ve daha önce hiçbir sitotoksisite çalışmasında kullanılmamıştır.Sentezlenen bazı bileşikler havanın nemine ve oksijene karşı hassas olduklarından dolayı tüm deneyler inert atmosfer ortamında gerçekleştirildi ve tepkimelerde Schlenk tekniği kullanıldı. Tepkimelerde kullanılan cam malzemeler kullanılmadan önce vakum uygulanıp ısıtılarak içerisindeki nem ve oksijen uzaklaştırıldı ve daha sonra argon gazıyla dolduruldu. Çözücüler ve reaktifler kullanılmadan önce literatürde verilen yöntemler esas alınarak kurutulup inert ortamda saflaştırıldı.NMR spektrumları Bruker Ultra Shield 300 MHz NMR'sinde İnönü Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı'nda alındı. Çözücü olarak $CDCl_3$, iç standart olarak TMS kullanıldı.

Hücre kültürü çalışmaları

Tümör hücre hatları

Beyin kanseri (SHSY5Y) ve karaciğer kanseri (HEP3B) hücre hatları ATCC şirketinden temin edilmiştir.

Hücre hatları % 1 nonesansiyel aminoasit, % 1 L- Glutamine, 10 mg/ml penisilin ve % 10 ısı ile inaktive edilmiş sığır serumu eklenen DMEM besiyeri ortamında, 37^0C ve % 5 CO_2'li nemlendirilmiş inkübatörde çoğaltılarak kullanıldı.

Hücrelerin Çoğaltılması

Hücre kültür işlemleri Esco marka kabin ve inkübatörde gerçekleştirildi. Sıvı azotta (-196) saklanmış olan HEP3B (karaciğer kanseri hücre hattı) ve SYSY5Y (beyin kanseri hücre hattı) örnekleri 75 $cm^{2'}$lik hücre kültür kaplarına steril şartlarda aktarıldı ve üzerine 13 ml besiyeri eklenip hücreler, 37 ^{0}C de % 5 CO_2 ortamında çoğaltıldı. Her pasaj sırasında deney sürecine göre ortalama 2 milyon hücre, 13 ml besiyeri (% 10 FBS, %1 PSA ve %1 L-Glutamin içerir) konulmuş hücre kültür kaplarına aldı ve günlük olarak ters mikroskopla canlılık, çoğalma, morfoloji ve kontaminasyon açısından takip edildi.

Hücrelerin ekimi

Hücreler 75 cm^2kültür kaplarında yeterince (%80) çoğalınca tripsin enzimi kullanılarak kaldırıldı ve hemositometre yöntemiyle sayılarak 96 kuyucuklu petri kaplarına, her bir kuyucukta 5000 hücre olacak şekilde 200 µl besiyeri içerisinde ekildi.

Test maddelerinin konsantrasyonlarının ayarlanması

Gümüş karben kompleksleri DMSO içinde çözülerek önce 10 mM'lık stok konsantrasyon hazırlandı ve hücrelere gönderilecek olan dilüsyonlar ise taze besiyeri kullanılarak yapıldı. Negatif kontrol olarak yalnızca besiyeri, pozitif kontrol olarak ise %20 DMSO kullanıldı ve hazırlanan dozlar +4 ^{0}C'de saklandı.

MTS (Sitotoksisite deneyi):

Hücrelerin ekiminin ardından 37 derecede ve %5 CO_2 ortamında 24 saat hücrelerin yüzeye tutunması için inkübe edildi. Bu işlem gerçekleştikten sonra hücreler, farklı konsantrasyonlarda hazırlanmış gümüş karben kompleksleri ile 24- 48-72 saat muamele edilip, inkübasyon süresi sonunda besiyerleri uzaklaştırıldı ve mitokondriyal aktiviteye dayalı MTS ölçümü ile sitotoksite deneyi yapıldı.

İçerisinde PMS (Fenazin metosülfat) ajanını içeren MTS bileşeni canlı hücreler tarafından indirgenerek besiyerinde çözünebilen mor renkli formazan ürünlerine dönüşür ve bu formazan ürün miktarı doğrudan canlı hücre sayısı ile orantılıdır. Bu nedenle hücre çoğalması veya ölüm miktarı 490 nm de plaka okuma ile belirlenebilir. Bu çalışmada hücre proliferasyonu değerleri, Elisa plaka okuyucusunda negatif kontrollerden elde edilen absorbans değerlerinin, deney gruplarına ait absorbans değerlerine % olarak oranlanmasıyla elde edildi. Kontrollerden (kimyasalla muamele edilmemiş hücreler)alınan absorbsiyon değeri %100 hücre canlılığı olarak kabul edildi.

Antimikrobiyal Etki:

Herhangi bir bileşiğin antimikrobiyal etkinliğini belirlemek için in vitro yöntemler kullanılmaktadır. In vitro yöntemler ile komplekslerin antimikrobiyal aktiviteye sahip olup olmadığı MİK (minimal inhibitör kosantrasyon) ile belirlenir. Referans olarak kullanılan bileşiklerin ise etkinliği bilinmeli ve çalışılan suşlara karşı inaktif olmamalıdır (Abbasoğlu,1996).

Gümüş komplekslerinin antimikrobiyal aktiviteleri, standardize edilmiş bir yöntem olan agar dilüsyon yöntemiyle elde edildi. Her bir kompleks için MİK değerleri referans bakteri ve mantar suşlarına karşı denendi.

Mantar suşları olarak, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Ana BilimDalı tarafından tanımlanan Candida albicans ve Candida tropicalis suşları, Muller Hinton Broth (HiMedia Laboratories Pvt.Ltd.Mumbai-India) besiyerinde üretilirken; bakteri suşları ise Amerikan Tipi Kültür Koleksiyonu (ATCC) Rock ville, MD tarafından elde edilen Staphylococcus aureus ATCC 29213, Enterococcus faecalis ATCC 29212, Escherichia coli ATCC 25922, Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853,RPMI 1640 Broth (Sigma-Aldrich Chemie GmbH Taufkirchen, Germany) besiyerinde üretilmiştir.Bütün kompleksler DMSO'da hazırlanmıştır ve sulandırmalar distile su ile yapıldı.

Standart olarak mantarlar için flukonazole; bakteriler için ise ampisilin ve Siprofloksasin kullanıldı. Bakteri ve mantarların ekimi steril halka uçlu öze ile yapıldı ve 35 ^{o}C etüvde bakteriler için 16-20 saat, mantarlar için ise 48 saat inkübasyondan sonra değerlendirildi. Bakteri ve mantarların çoğalmasını önleyen en düşük derişimleri MİK olarak belirlendi.

İstatistik

Veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak özetlendi. Grupların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis-H testi kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney-U testi kullanıldı. $p<0,05$ değerleri istatistik olarak anlamlı olarak değerlendirildi. Analizlerde IBAM SPSS Statistics 22.0 for Windows programı kullanıldı.

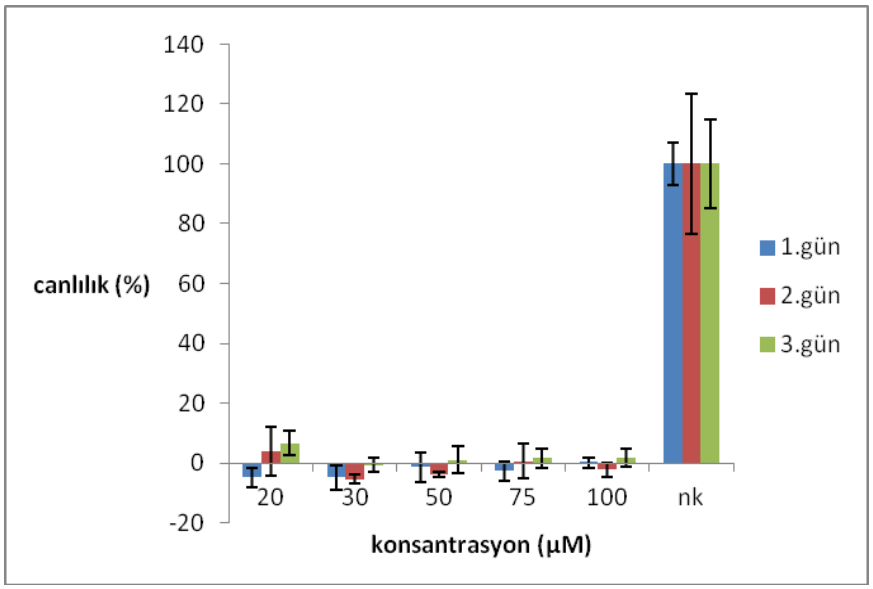
MTS Testi Sonuçları

Çalışılan 6 adet gümüş-karben komplekslerinin 2 tanesi düşük konsantrasyonlarda, 4 tanesi ise yüksek konsantrasyonlarda kanserli hücre hatlarında etkili çıkmıştır. Bu tez çalışmasında hücrelerle muamele edilen gümüş karben komplekslerinin sitotoksitesini belirlemek için son yıllarda canlı hücrelerin sayısını belirlemede sıklıkla çalışılan MTS testi kullanılmıştır. Sonuçlar aşağıda verilmiştir;

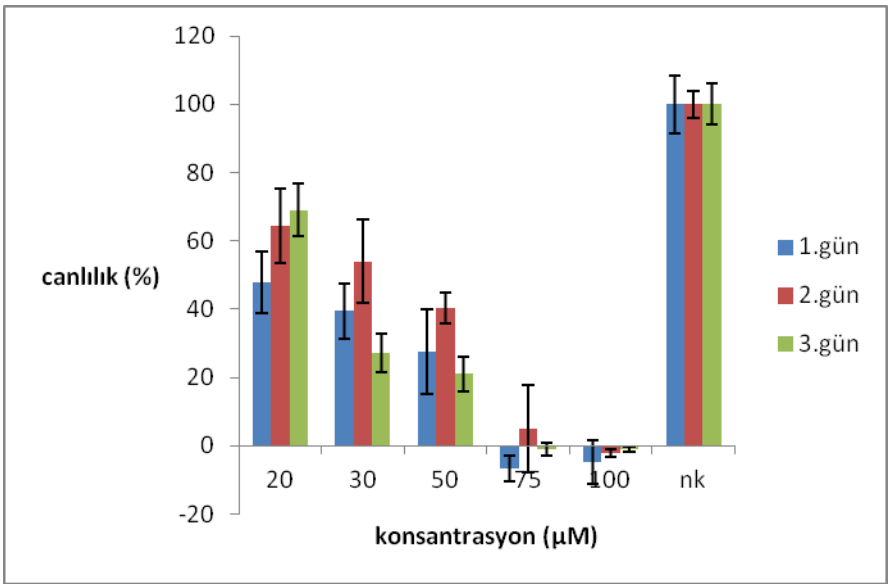
-Şekil 1,4,7,10,13,16 gümüş karben komplekslerinin SHSY5Y hücre hattı üzerindeki canlılığını; şekil 2, 5,8,11,14,17 ise bileşiklerin HEP3B hücre hattındaki canlılığını göstermektedir. Sağlıklı hücre hattı olarak kullanılan sağlıklı fibroblast hücre hattındaki bileşiklerin canlılıkları şekil 3, 6, 9, 12, 15 ve 18' de verilmektedir.

- 1., 2., 3. ve 4. bileşikler 20 µM, 30 µM,, 50 µM,, 75 µM, ve 100 µM, da üç hücre hattında denendi ve bu 4 bileşiğin 20 µM, 30 µM, ve 50 µM,dozları beyin ve karaciğer kanseri hücre hattında toksik çıkarken sağlıklı hücrelere zarar vermemiştir.

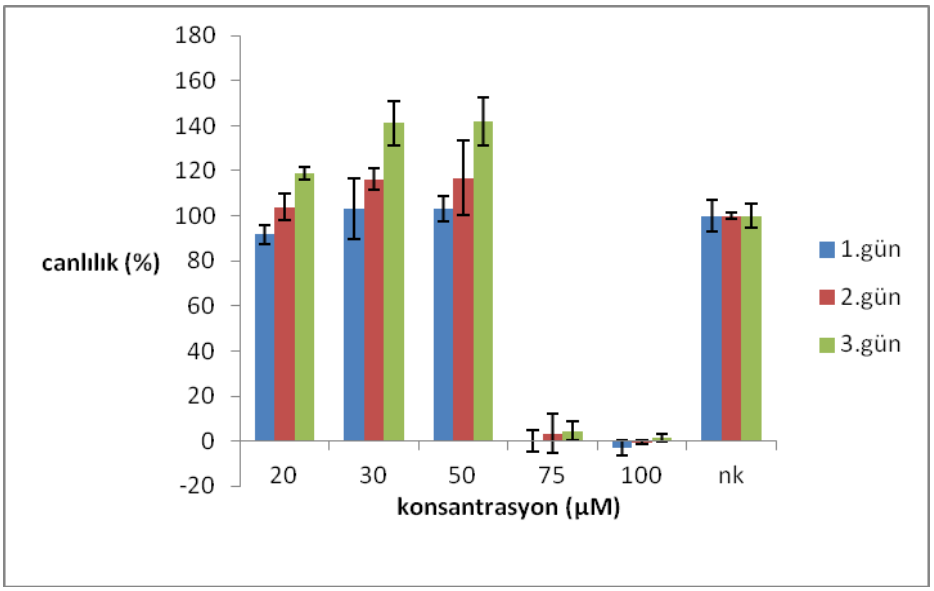
-5. ve 6. bileşikler 1 µM,, 5 µM, 10 µM,, 15 µM, ve 20 µM, konsantrasyonlarında hücrelerle maruz bırakıldı ve sadece 6. bileşik 15 µM,dozunda HEP3B hücre hattında etkili çıkmıştır. 5. bileşiğin üç hücre hattına karşı herhangi bir toksik etkisi olmamıştır.



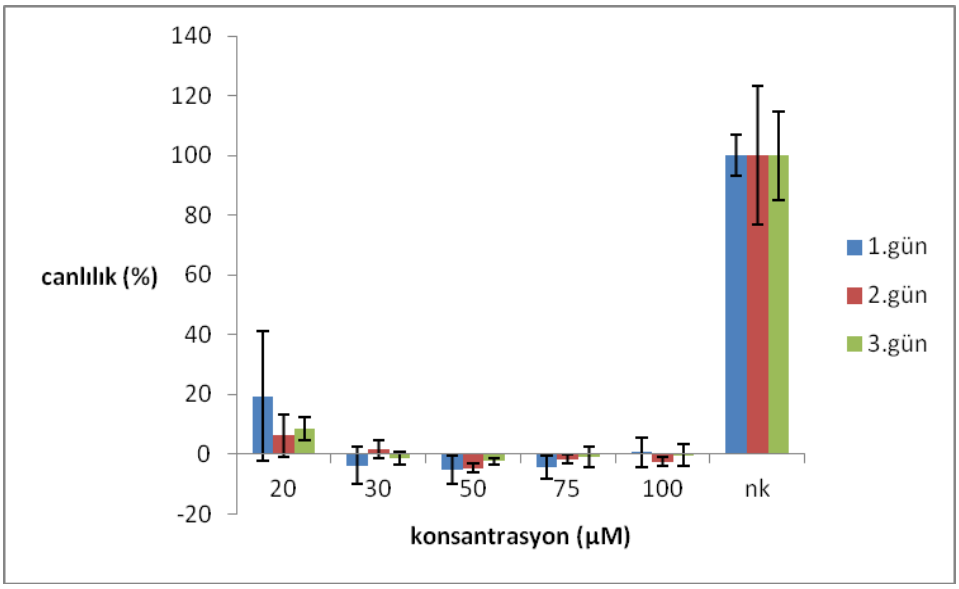
Şekil 1. 1.bileşiğin SHSY5Y üzerindeki etkisi; nk:negatif kontrol



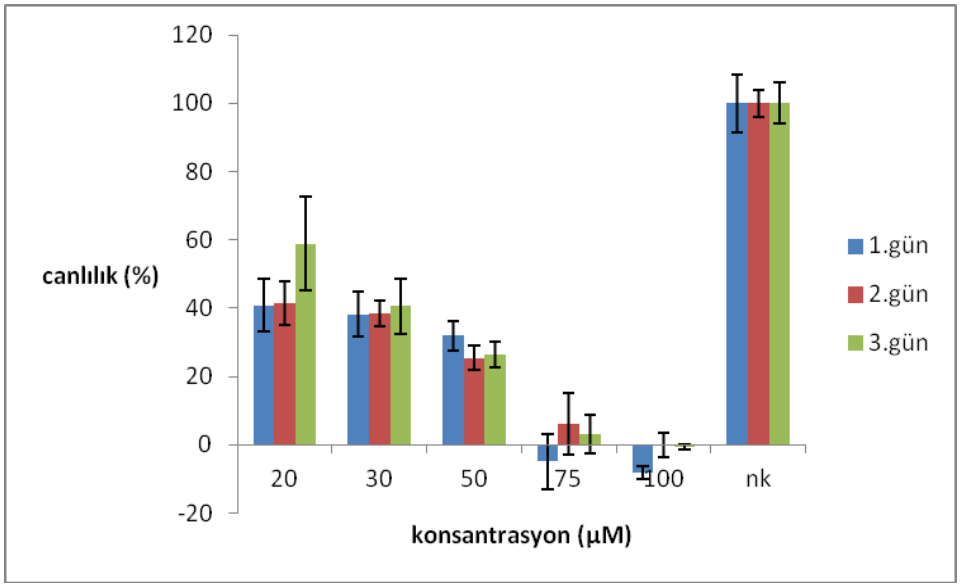
Şekil 2. 1.bileşiğin HEP3B üzerindeki etkisi; nk:negatif kontrol



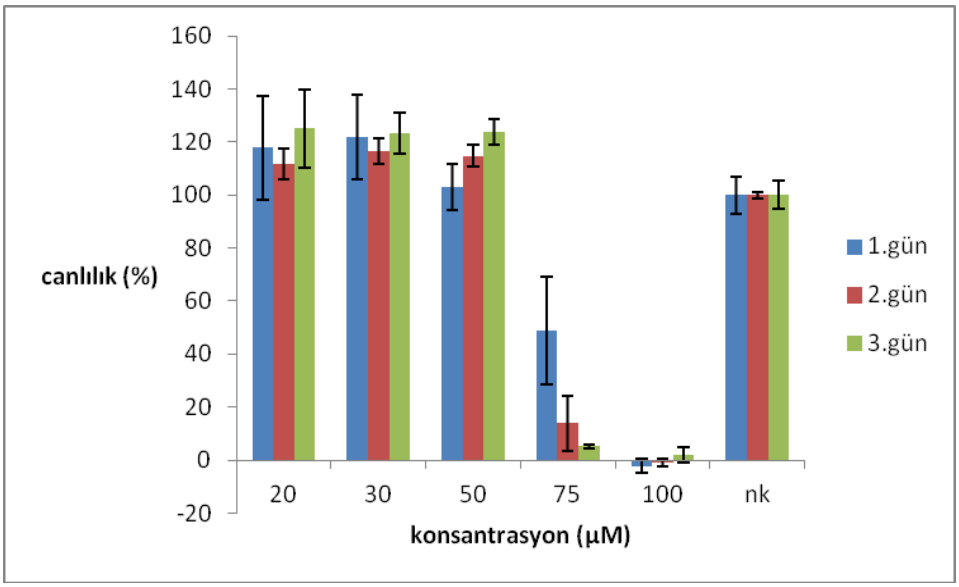
Şekil 3. 1.bileşiğin HF üzerindeki etkisi; nk:negatif kontrol



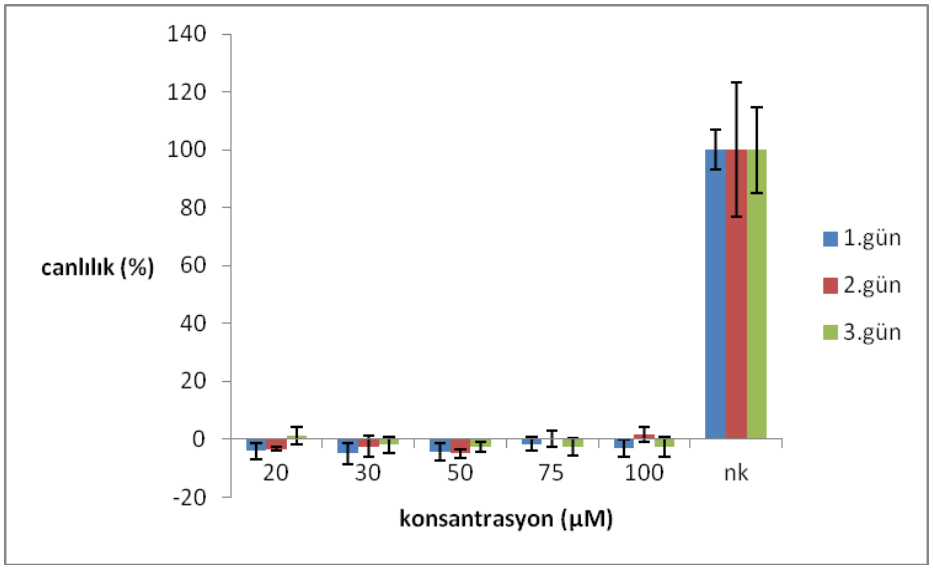
Şekil 4. 2.bileşiğin SHSY5Y üzerindeki etkisi; nk:negatif kontrol



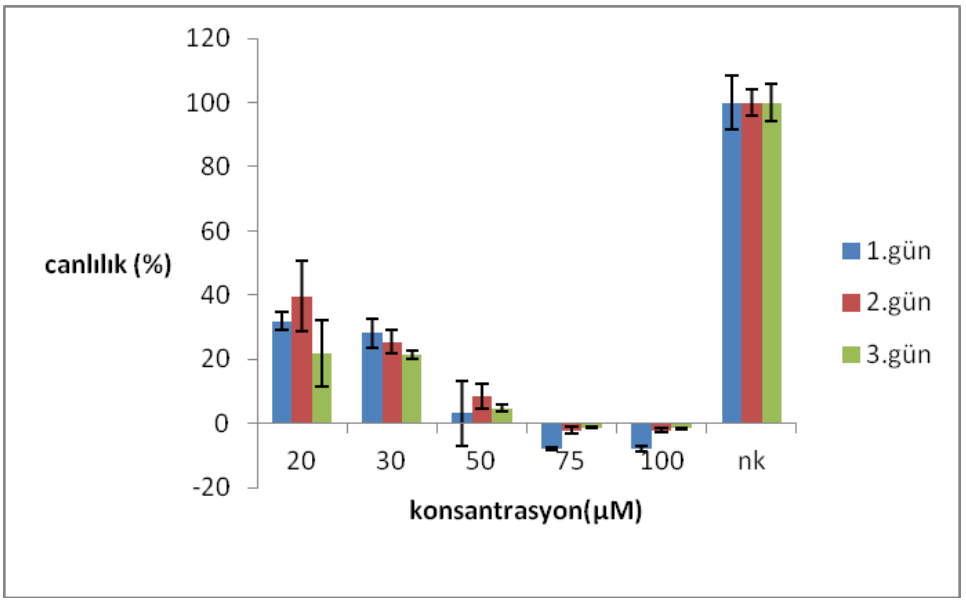
Şekil 5. 2.bileşiğin HEP3B üzerindeki etkisi; nk:negatif kontrol



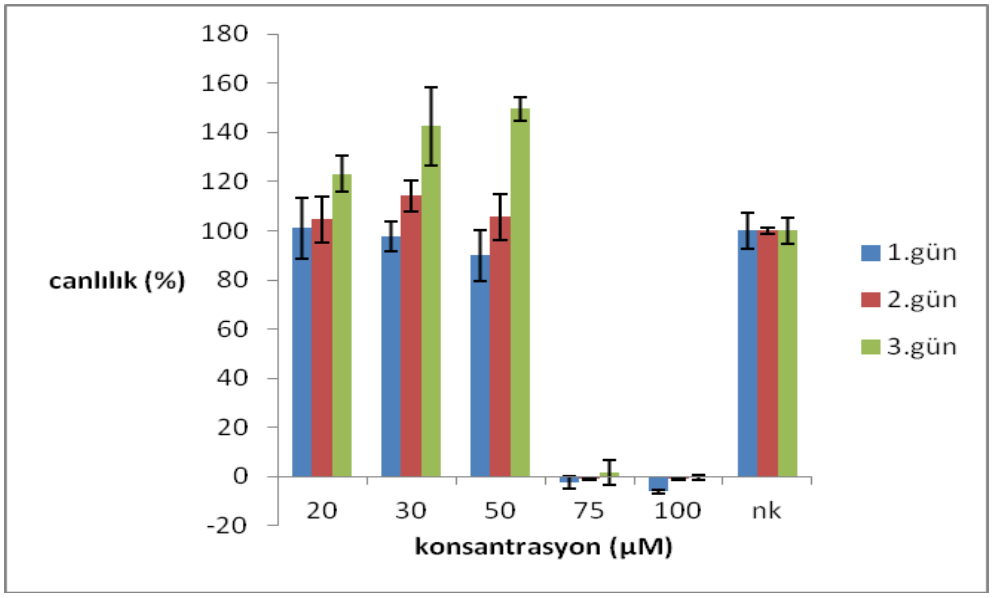
Şekil 6. 2.bileşiğin HF üzerindeki etkisi; nk:negatif kontrol



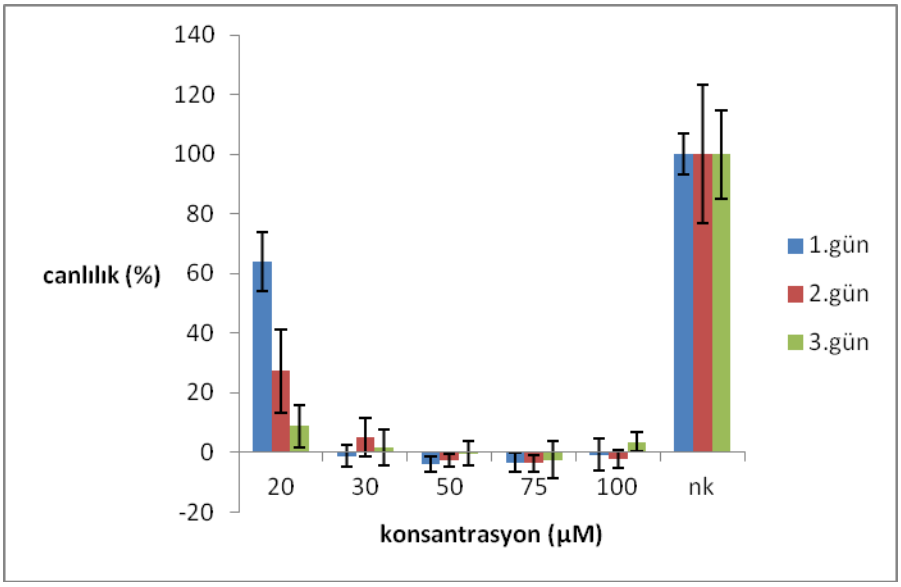
Şekil 7. 3.bileşiğin SHSY5Y üzerindeki etkisi; nk:negatif kontrol



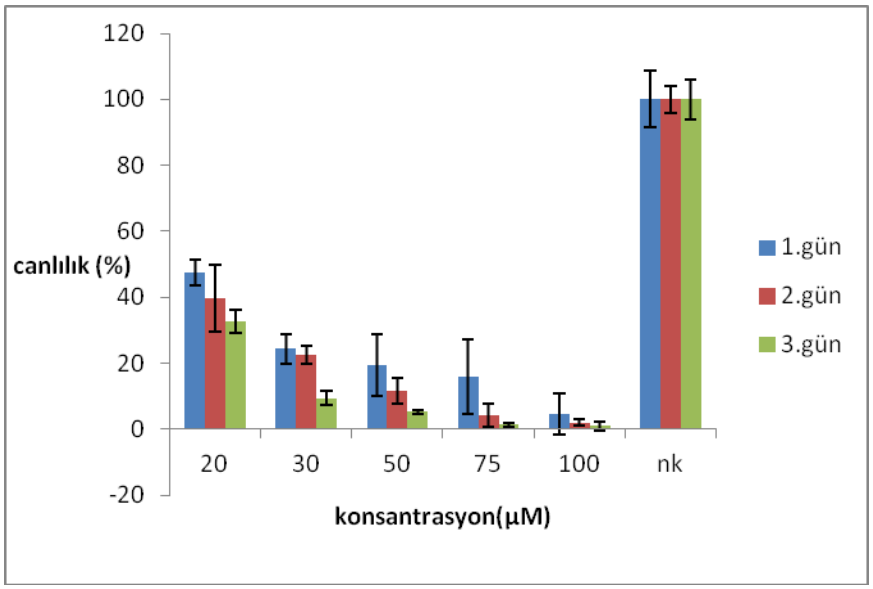
Şekil 8. 3.bileşiğin HEP3B üzerindeki etkisi; nk:negatif kontrol



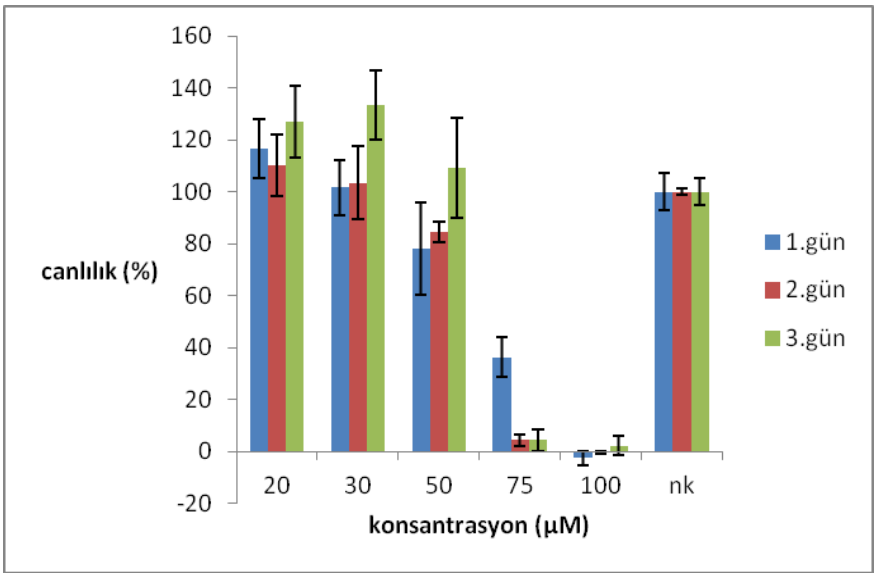
Şekil 9. 3.bileşiğin HF üzerindeki etkisi; nk:negatif kontrol



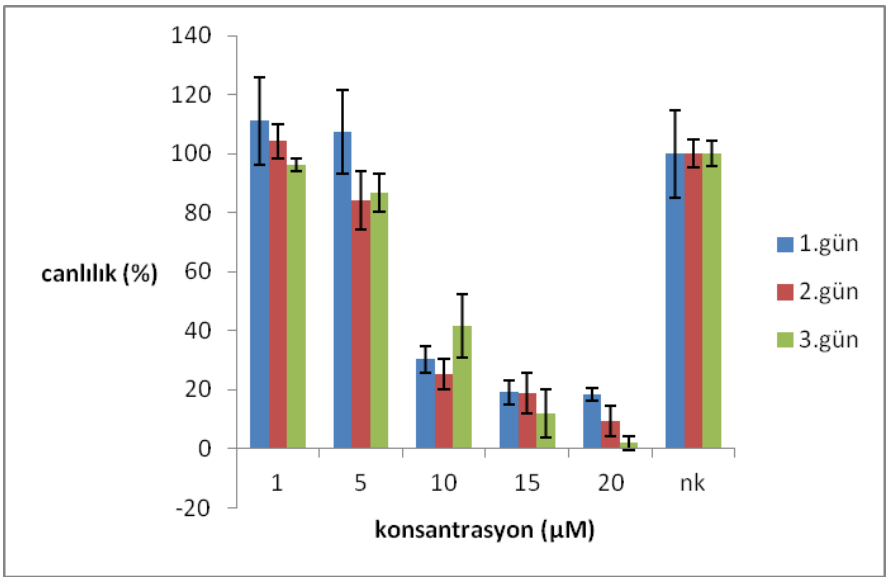
Şekil 10. 4. bileşiğin SHSY5Y üzerindeki etkisi; nk:negatif kontrol



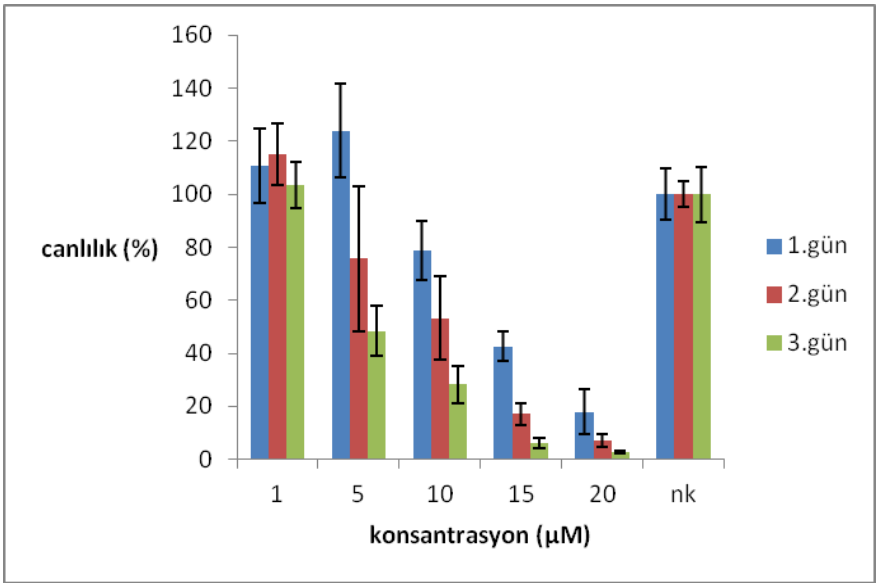
Şekil 11. 4. Bileşiğin HEP3B üzerindeki etkisi; nk:negatif kontrol



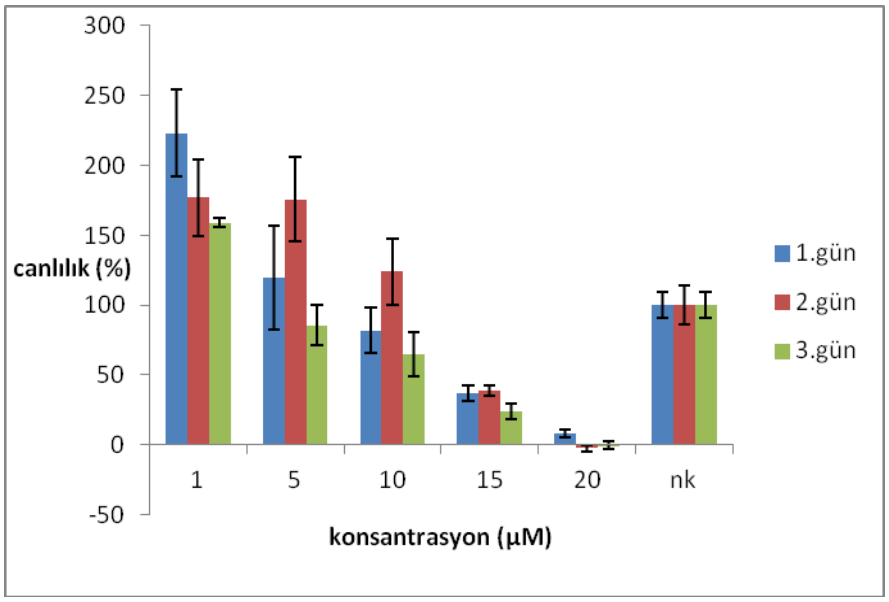
Şekil 12. 4.bileşiğin HF üzerindeki etkisi; nk:negatif kontrol



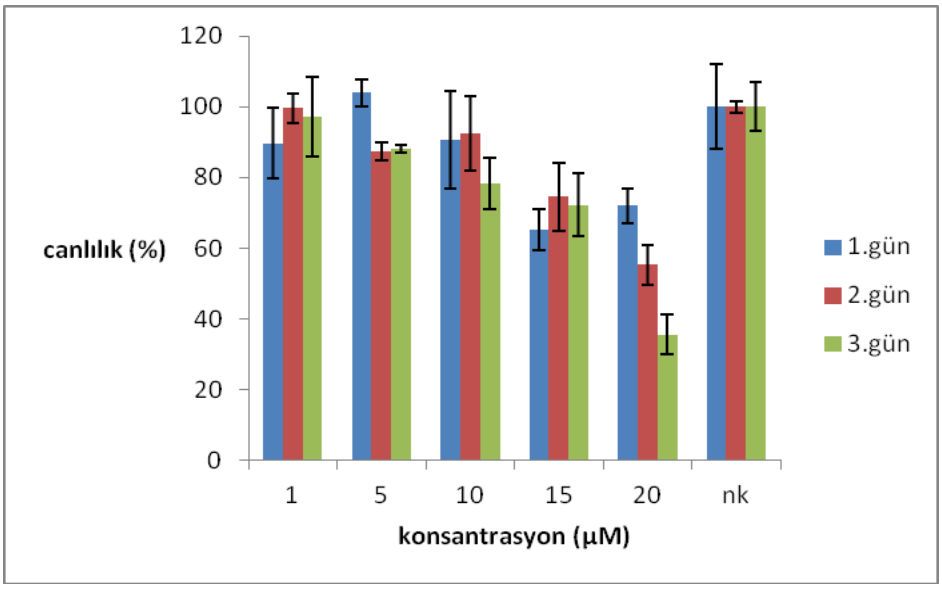
Şekil 13. 5.bileşiğin SHSY5Y üzerindeki etkisi; nk:negatif kontrol



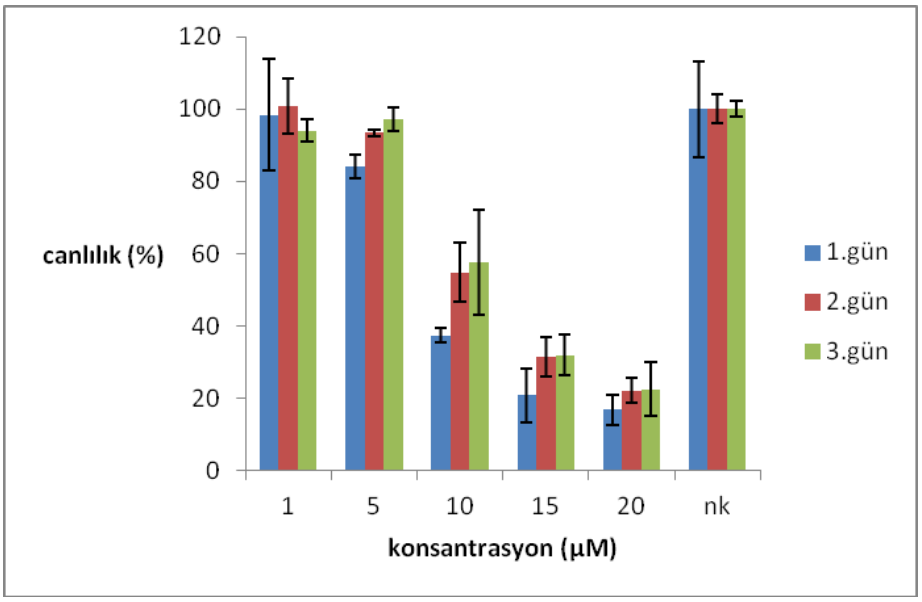
Şekil 14.5.bileşiğin HEP3B üzerindeki etkisi; nk:negatif kontrol



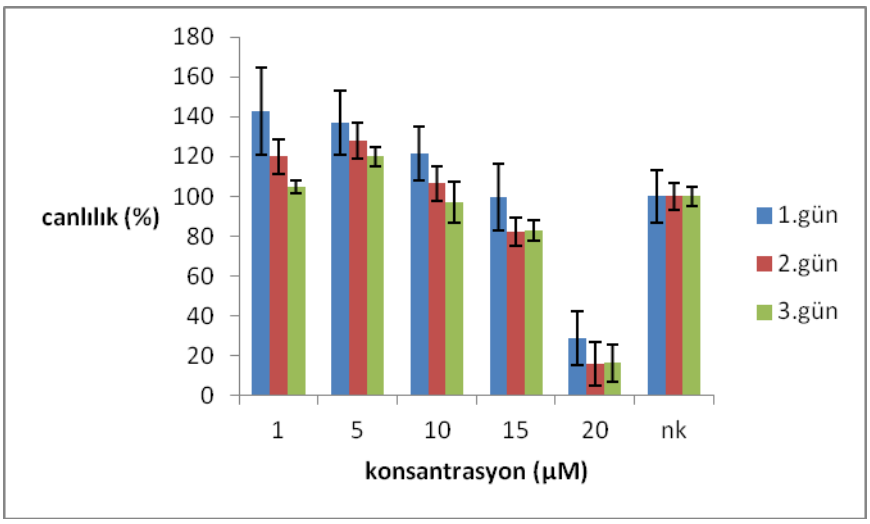
Şekil 15. 5.bileşiğin HF üzerindeki etkisi; nk:negatif kontrol



Şekil 16. 6.bileşiğin SHSY5Y üzerindeki etkisi; nk:negatif kontrol



Şekil 17. 6.bileşiğin HEP3B üzerindeki etkisi; nk:negatif kontrol



Şekil 18. 6.bileşiğin HF üzerindeki etkisi; nk: negatif kontrol

Ag (I)-NHC komplekslerinin Antimikrobiyal Sonuçları

Sentezlenen Ag komplekslerinin antimikrobiyal aktiviteleri aşağıdaki tablo 1 de verilmiştir.

Tablo 1. Ag-NHC Komplekslerinin Antimikrobiyal Aktivite Verileri (µg/ml)

Ag-NHC	**E.coli**	**S.aureus**	**E.faecalis**	**P.aeruginosa**	**C.albicans**	**C.tropicalis**
1.bileşik	50	50	25	25	25	25
2.bileşik	200	200	400	400	100	100
3.bileşik	50	50	50	50	50	25
4.bileşik	50	50	25	25	12.5	6.25
5.bileşik	25	25	25	25	12.5	12.5
6.bileşik	25	25	25	25	25	12.5
Ampisilin	3.12	3.12	1.56	-	-	-
Siprofloksasin	1.56	0.39	0.78	3.12	-	-
Flukonazol	-	-	-	-	3.12	3.12

Bulunan sonuçlar aşağıda özetlenmiştir:

-Ag karben kompleksleri 12.5-400 µg /ml aralığında MİK değerine sahiptir.

-4. kompleksinin mantarlara karşı daha etkili olduğu gözlenmiştir.

-Bileşiklerin antifungal etkileri antibakteriyel etkilerine göre dah yüksek bulunmuştur (12.5-100 µg /ml)

-3, 4 ve 6 nolu bileşiklerin *C.tropicalis*'e karşı etkileri *C.alibicans*'a göre daha fazladır.

-Antifungal etkileri açısından en etkili bileşikler 4, 5 ve 6 numaralı olanlardır.

-Antibakteriyel etkileri açısından en etkili bileşikler 5 ve 6 numaralı olanlardır.

TARTIŞMA

Kanser gerek neden olduğu can kayıpları, gerekse yaşam kalitesi ve iş gücü nedeni ile oldukça önemli morbidite ve mortalitesi yüksek endemik ve metastatik bir hastalıktır (Kutluk ve Kars, 1994). Dünyada her yıl 11 milyon yeni hasta kanserle mücadele etmekte, bu sayı Türkiye'de yıllık 170 bin yeni vaka olmakta ve bu oran gün geçtikçe artmaktadır. Toplum sağlığı açısından bu nedenli önemli bir hastalığa karşı batı tıbbı ve doğu tıbbı sentetik ve doğal birçok ajanla tedavi protokolleri denemekte; ancak tam anlamı ile başarı sağlanamadığından konuyla ilgili çalışmalar dünya sağlığı açısından önemini korumakta hatta gün geçtikçe önemi artmaktadır.

Günümüze kadar metastatik hücre çoğalmasının önüne geçilmesi amacıyla gerek flavonoid, monoterpen, isoterpen, epotilonlar, takkalonoitler, alkaloitler gibi doğal bileşikler, gerekse de metal bileşikleri gibi sentetik bileşikler denenmiş ve bunlardan Vinkristin ve sisplatin gibi ilaca dönüşenler olmuştur (Devita, Hellman ve Rosenberg 1989). Ancak hali hazırda bulunan kemoterapotiklerin neden olduğu yan etkiler sebebi ile her geçen gün yeni bileşikler sentezlenerek daha aktif kanser ajanları bulunmaya çalışılmaktadır.

Karben bileşikleri nötral, metale iki elektron sunabilen, sert ve yumuşak metaller ile güçlü bağ oluşturabilen, sentezi, fonksiyonlaştırılması ve metale bağlanması fosfin ligantlarına göre daha kolay, güçlü ve

kararlı bağları olan ligant özelliğine sahip bileşikler olup DNA'ya bağlanma ve kanserli hücrede DNA transkripsiyonunu durdurarak hücre ölümüne sebep olmaktadır (Valentina ve diğerleri, 2013). Antibakteriyel açıdan ise gümüş iyonlarının hücre yüzeyine bağlanarak, hücre duvarı sentezi için protein ve enzimlerin birbirleriyle etkileşmesinde rol oynadığı bilinmektedir (Rosenani ve diğerleri,2013). Yapılan çalışmalarda rutenyum, altın, palladyum gibi çeşitli karben bileşiklerinin sitotoksik etkinlik gösterdiği tespit edilmiştir (Zhang ve diğerleri,2011).

Günümüze kadar gümüş bileşiğinin çeşitli kompleksleri tıbbi açıdan incelenmiş olsa da gümüşün düşük çözünürlüğü ve sentezlenmesindeki ekonomik maliyet tıbbi açıdan araştırılmasına engel olmuştur (Muhammad ve diğerleri, 2013). Bu sebeple çalışmada yeni sentezlenmiş ve daha önce hiçbir farmakolojik aktivitesi tespit edilmemiş olan 6 adet gümüş karben bileşiğinin, HEP3B ve SHSY5Y hücre hatlarında, HF hücreleriyle karşılaştırmalı olarak sitotoksik aktiviteleri belirlendi. Ayrıca, mantar ve bakteri suşları kullanılarak da antimikrobiyal aktivitelerinin tayini yapıldı. Literatür incelendiğinde antitümör aktivite çalışmalarının çoğunun imidazol ligandı içeren NHC kompleksleriyle yapıldığı, benzimidazol ligantıyla ilgili çalışmaların çok sınırlı sayıda olduğu görülmektedir(Wojciech ve diğerleri, 2014). Farmakolojik, katalitik ve biyolojik açıdan aktif olan benzimidazol türevleri önemli sentetik bileşiklerdir. Ayrıca benzimidazol halkası üzerinde yapılan farklı sübstitüsyonlarla pek çok değişik farmakolojik etkinin ortaya çıkabileceği bildirilmektedir (Rosenani ve diğerleri, 2013). Bu nedenle yapılan çalışmada yeni benzimidazol türevleri sentezlenmiş ve sentezlenmiş olan benzimidazol türevleri denenmiştir.

Denenen altı adet gümüş NHC kompleksinin yan dallarına bağlı olan R (alkil) grupları birbirinden farklı tutuldu. Böyle bir farklılığın aktivitede değişiklik oluşturabileceği düşünüldü ve sonuçta gruptaki farklılığın etkide değişiklik oluşturduğu saptandı. Şöyleki, beyin kanseri hücre hatlarında en aktif olan bileşiğin en düşük konsantrasyon olan 15 µM da bile etkin olan 6 nolu bileşik olduğu belirlendi. Bununla birlikte diğer bileşiklerde daha yüksek konsantrasyonlarda beyin kanseri hücre hatlarında etki tespit edildi. Bu durum aktivite açısından benzen halkası üzerinde sübstitüent bulunmasının gerekli olduğu ve benzen halkasının aktiviteyi artırdığını göstermektedir. Aynı zamanda sübstitüent taşıyan benzen halkaları içinde de orto ve meta konumlarında sübstitüent içermeyen türevlerin daha aktif olması (3 ve 6) ve tüm konumları dolu olan 5. numaralı bileşiğin ise inaktif olması, bileşiklerin kanser hücreleriyle etkileşmelerinin orto ve meta konumlarından gerçekleşebileceğini düşündürmektedir. Benzen halkası üzerinde para konumunda dallanmış alkil zinciri içeren 6 nolu bileşiğin en aktif bileşik olması dallanmanın da aktivite üzerinde etkili olabileceğini akla getirmektedir. Bunun aksine gümüş kompleksleri hazırlanan bileşiklerde halojen olarak brom veya klorün kullanılmasının aktivitede herhangi bir değişikliğe sebep olmadığı saptandı.

Tüm bu sonuçlara ek olarak 1,2,3 ve 4 numaralı bileşiklerinde SHSY5Y hücre hattında 50 µM dozunda %100'e varan hücre ölümlerine neden olduğu belirlendi. Aynı bileşiklerin 20 ve 30 µM dozlarında da %70 hücre ölümü yaptığı çalışma sonuçlarında görüldü. Anılan bileşiklerin beyin kanseri hücre hattındaki en etkin dozunun 50 µM olduğu tespit edildi.Beyin kanseri hücre hattında gümüş, altın, rutenyum ve diğer metal kompleksleriyle ilgili yapılan antitümöral çalışmaların literatürde var olduğu ancak, özellikle Ag-NHC bileşikleriyle ilgili beyin kanseri hücre hatlarında yapılan herhangi bir araştırmanın olmadığı bu nedenle çalışmanın sonuçlarının literatürde bir ilk olacağı görüldü.

Yapılan çalışmada HEP3B hücre hattında yeni sentezlenen Ag-NHC bileşiklerinin sitotoksik açıdan aktif olduğu ve kanserli hücrelerde ölüme sebebiyet verdiği belirlendi. Bu hücre hatlarında en aktif bileşiğin 4.bileşik olduğu ve 50 µM dozda hücrelerin % 95 inde ölüm oluşturduğu saptandı. Bununla birlikte diğer bileşiklerinde anlamlı düzeyde sitotoksik etki gösterdiği belirlendi. 4. bileşikten sonra en aktif bileşiklerin 1 ve 2 nolu bileşikler olduğu tespit edildi. Prateek ve arkadaşları (2015) nikel ve çinko komplekslerini karaciğer kanseri hücre hattında 10 µM konsantrasyonda sitotoksik etkili olduğunu, göstermişlerdir. Ari ve arkadaşları (2013) tarafından platin ve paladyum metallerini, karaciğer kanseri hücre hatlarında daha yüksek konsantrasyon olan 200 µM da etkili olduğu tespit edildi. Literatürdeki bu sonuçlar yaptığımız çalışmayla paralellik göstermektedir. Şöyleki denediğimiz 15, 20 ve 50 µM dozların etkinliği yukarıdaki çalışmalarla örtüşmektedir. Karaciğer kanseri hücre hattında Ag-NHC bileşikleri ile ilgili çalışma bulunmaması çalışmamızın özgünlüğü pekiştirmektedir.

Metal karben bileşikleri ile ilgili farklı hücre hatlarında yapılmış çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar yapılan çalışma ile genellikle paralellik göstermektedir. Muhammed ve arkadaşları, Ag-NHC komplekslerinin

(HCT116) insan kolon kanseri hücre hattı ve (HL-60) lösemi hücre hattında 1.5 -100 µM konsantrasyon aralığında sitotoksik etkili olduğunu belirlemişlerdir (Muhammed ve diğerleri,2013). Aynı şekilde yapılan çalışmada da bileşiklere bağlanılan grupların, yerlerinin sitotoksisiteyi etkilediği tespit edildi. Beyin kanserli hücre hatlarında en etkin bileşik olan 6 nolu bileşiğin orto ve meta konumlarında, yan grupların bulunduğu ve etkinliğin böylece oluştuğu saptandı. Bu sonucu destekler şekilde Iqbal ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada da, orto, meta ve para konumlarının sitotoksisiteyi düzenlediği belirlenmiştir (Iqbal ve diğerleri,2013b). Tüm bu sonuçlar ışığında orto, meta ve para konumlarının biyolojik olarak bileşiğin aktvitesini artırdığını iddia edebiliriz.

Gümüş kompleksleri ile ilgili olarak, akciğer (A-549), göğüs (MCF-7), kolon (HCT-15), melanoma (A375), servikal (HeLa) kanser hücre hatlarında yapılan çalışmada, bakır kompleksleri gümüş kompleksleri ile kıyaslanmış ve bakır komplekslerinin daha etkin olduğu saptanmıştır (Santini ve dğerleri, 2011). Aynı çalışma Ag komplekslerinin standart olarak denenen, sisplatine göre daha etkin olduğunu da ortaya koymuştur. Sisplatine göre etkinlik çalışmamızla örtüşmektedir. Bakırın daha etkin bulunması tüm metallerin sitotoksik etkinliği mekanizması olan DNA'ya bağlanmayla ilgili olduğu ve bakırın DNA'ya, gümüşten daha iyi bağlanmasından dolayı bu sonucun çıktığı düşünülmektedir. Ancak gümüş komplekslerinin orto ve meta gruplarında değişiklik yapılmasıyla, gümüşün bakırdan etkili olabileceği göz ardı edilmemelidir.

Bileşiklerin orto ve meta konumlarındaki değişiklik sitotoksisiteyi doğrudan etkilerken, bileşikteki simetri sitotoksik etkide herhangi bir değişiklik yapmamaktadır. Şöyleki Rosenani ve arkadaşları tarafından 2013 yılında benzimidazol grubu karbenlerin kolon kanseri hücre hatlarında etkili olduğunu ve bu bileşiklerin simetrik olanları ile simetrik olmayanlarının farklılık göstermediği belirlendi (Rosenani ve diğerleri, 2013). Çalışmamızda 6 numaralı bileşiğinde 15 µM konsantrasyonda simetrik olmadığı halde en etkin bileşik olduğu saptandı ve simetrinin sitotoksik etkinlik açısından önemsiz olduğunu destekledi.

Yapılan çalışmalarda sitotoksik etkili olan metal bileşiklerinin bu etkilerinin hücre içine metalin transferi sonrası, hücresel solunumun engellenmesi ile ilgili olduğu iddia edilmektedir (Che ve Zou,2014). Sonuçlarımıza göre kanserli hücrelerin, sağlıklı hücrelere göre metal iyonlarından daha fazla etkilendiği tespit edildi. Bilindiği gibi kanserli hücrelerde mitoz bölünme ve metabolizma normal hücrelere göre daha hızlı olmaktadır. Bu nedenle kanserli hücrelerin hücre membran permeabilitesi sağlıklı hücrelere göre daha fazladır. Metal iyonları permeabilitesi artmış olan bu hücrelere daha kolay ve fazla girmekte, böylece sitotoksik etki oluşturmaktadır. Oluşan sitotoksik etkinin apoptotik olduğu ve düzenli hücre ölümüne sebebiyet verdiği düşünülmektedir. Che ve arkadaşları bu düşüncemizi destekler nitelikte olan ve altın bileşiklerinde yaptıkları çalışmada, altının antitümör aktivitesinin hücre proliferasyonu,tiyoredoksin redüktaz enziminin inhibe edilmesiyle oluştuğunu tespit etmişlerdir (Che ve Zou,2014). Tiyoredoksin redüktaz enzimi tiyoredoksinin indirgenmesini katalizleyen bir flavoenzim olup, sitozol, mitokondri ve testiste bulunur. Adı geçen enzim DNA sentezi, antioksidatif savunma ve apoptozun düzenlenmesinde önemli fonksiyonlara sahiptir. Che ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada bu enzimin değişimiyle altının apoptotik etkisi ilişkilendirilmiştir. Aynı şekilde Federico ve Arnaud karben bileşiklerinin hücrede mitokondri ve proteinleri etkileyerek kaspaz, tiyoredoksin redüktaz ve apoptozu tetikleyici faktörü, ROS'u ve mitokondriyel dış membran geçirgenliğini değiştirerek sitotoksik etki oluşturduğunu ortaya koymuşlardır (Federico ve Arnaud, 2013).

Bununla birlikte hücrenin apoptoza gittiğini net olarak gösterebilmek için apoptotik gen ekspresyonlarının tespiti gerekmektedir. İleride gerçekleştireceğimiz çalışmalarda apoptotik gen düzeyleri tespit edilerek etki yolağı net bir şekilde ortaya konulmaya çalışılacaktır.

Çalışma sonuçları mikrobiyolojik açıdan değerlendirildiğinde Ag-NHC karben bileşiklerinin antimikrobiyal etkili olduğu belirlendi. Ag-NHC bileşiklerinin antibakteriyel ve antifungal etkileri *Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Candida albicans, Candida tropicalis* bakteri ve mantar türlerinde saptandı. Yapılan analizler sonucunda 4, 5 ve 6 numaralı Ag-NHC bileşiklerinin antifungal etkili olduğu, bununla birlikte 5 ve 6 numaralı bileşiklerin ise antibakteriyel etkinliğinin daha ön planda olduğu tespit edildi. Benzer şekilde gümüş ve diğer karben komplekslerinin antibakteriyel ve antifungal etkileri olduğunu gösteren çalışmalar literatürde bulunmaktadır (Almalioti ve diğerleri, 2013). Şöyleki Almoliati ve arkadaşları Ag ve Ag-NHC komplekslerinin *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis, Candida albicans* suşlarında antibakteriyel ve antifungal etkiye

sahip olduğunu tespit etmişlerdir. Buna ilaveten Abdulkareem ve arkadaşları, imidazol grubu taşıyan gümüş karbenlerinde antimikrobiyal etkili olduğunu savunmuşlardır (Abdulkareem ve diğerleri, 2004). Tarafımızca yapılan çalışmada Ag-NHC bileşikleri benzimidazol grubu taşımakta ve bu açıdan Abdulkareem ve arkadaşlarının çalışmasıyla farklılık arz etmektedir. Bu durum Ag bileşiklerinin antimikrobiyal etkisinin yan gruplarından kaynaklanmadığını, tamamen metalle ilgili olduğunu göstermektedir.

Etki mekanizması kesin olarak ortaya konulmamakla birlikte, Ag-NHC bileşiklerinin hücre duvarında bulunan tiyol (SH) gruplarıyla etkileştiği ve böylece solunum enzimlerini inhibe ederek mikroorganizmaları yok ettiği iddia edilmektedir(Rai, Yaday ve Gade, 2009; Bozoğlu, 2010). Aynı şekilde Liau ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada tiyol grubu içeren ve içermeyen aminoasitlere karşı, Ag iyonlarının bağlanma düzeyleri incelenmiş ve tiyol grubu içerenlere gümüş bileşiklerinin yüksek miktarda bağlandığı ortaya konmuştur (Liau ve diğerleri, 1997). Bu durum Ag-NHC komplekslerinin tiyol grupları üzerinden hücre duvarındaki etki mekanizmasını açıklamaktadır.

Çalışmada yapılan tüm sonuçlar değerlendirildiğinde tarafımızca yeni sentezlenen benzimidazol grubu taşıyan Ag-NHC komplekslerinin beyin ve karaciğer kanseri hücre hattında güçlü antitümoral aktiviteye sahip olduğu, ayrıca güçlü antimikrobiyal aktivite gösterdiği net bir şekilde ortaya konuldu. Mikrobiyolojik açıdan kimyasal yapıdaki yan dallar etkisizken, yan dalların sitotoksik açıdan büyük önem arz ettiği saptandı. Şöyleki, orto, meta konumlarında sübstitüent taşıyan 3 ve 6 numaralı bileşiklerin kimyasal yapı nedeniyle en aktif bileşikler olduğu tespit edildi. Bununla birlikte bileşiklerin brom ve klor taşımasının aktiviteyi değiştirmediği belirlendi. Sitotoksik etkinin etki şiddeti hariç dokuya özgü olmadığı, bileşiklerin hem karaciğer hem de beyin kanserli hücrelerinde etkili olduğu saptandı. Ancak bu etkinin beyin kanserli hücrelerde daha düşük konsantrasyonlarda açığa çıktığı görüldü. Bu özellikleri nedeniyle Ag-NHC bileşiklerinin insan sağlığında antimikrobiyal ve antineoplastik ilaç geliştirme çalışmalarında araştırılma potansiyelinin olduğu tarafımızca iddia edilmektedir. Bunun için anılan bileşiklerin daha fazla türevlendirilerek in vivo kanser modellerinde denenmesi gelecekteki çalışmalarımızın temelini oluşturacaktır.

KAYNAKLAR:

1)Çetingöz, R., Kentli, S., Uruk, Ö., Demirtaş,Ç, Eyiler, F., Kınay, M. (2002).Turkish People's Knowledge of Cancer and Attitudes Toward Prevention and Treatment. Journal of Cancer Education, 17, 55-58.

2)Turgay, A., Sarı, D. ve Türkistanlı , Ç. (2004). Knowledge, Attitudes, Risk Factors, and Early Detection of Cancer Relevant to the Schoolteachers in İzmir, Turkey. Preventive Medicine, 40, 636-641.

3) Tuncer, A. M. (2007). Kanserin Ülkemiz ve Dünyada Önemi, Hastalık Yükü ve Kanser Kontrol Politikaları. Türkiye'de Kanser Kontrolü. Ankara: T.C Sağlık Bakanlığı Yayınları No: 707.

4)Kutluk, T. ve Kars, A. (1994). Kanser Konusunda Genel Bilgiler. Ankara: Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Yayınları.

5)Özdemir, İ.(1995).Azot üzerinde işlevsel grup taşıyan tetraaminoalkenler ve bunlardan türeyen karben kompleksleri.Doktora Tezi, İnönü Üniversitesi.

6)Iqbal, MA., Haque, RA., Budagumpi, S., Ahamed, MBK., Abdul Majid, AMSA (2013a). Short metal-metal seperations and in vitro anticancer studies of a new dinuclear silver (I)-N-heterocyclic carbene complex of para-xylyl- linked bis-benzimidazolium salt. Inorganic Chemistry Communications, 28, 64-69.

7)Santini, C., Pellei, M., Papini, G., Morresi, B., Galassi, R. ve diğerleri (2011). In vitro antitumour activity of water soluble Cu (I), Ag (I) and Au (I) complexes supported by hydrophilic alkyl phosphine ligands. Journal of Inorganic Biochemistry 105, 232-240

8) Iqbal, M.A., Haque, RA., Nasri, SA., Majid, AA., Ahamed, MBK., Farsi, E., Fatima T (2013b). Potential of silver against human colon cancer: (synthesis, characterization and crystal srtuctures of xylyl (ortho, meta,& Para) linked bis-benzimidazolium salts and Ag(I)-NHC complexes: In vitro anticancer studies. Chemistry central journal, 7:27.

9)Pellei, M., Gandin, V., Marinell,i M., Marzano, C., Yousufuddin, M., Dias, HVR., Santini, C (2012). Sythesis and biological activity of ester- and Amide-Functionalized Imidazolium and related water-soluble coinage metal N-heterocyclic carbene complexes. Inorganic Chemistry, september 4.

10)Damek, DM. ve Hochberg, FH. (1997). Clinical aspects of brain tumor. Current Opinion in Neurology, 10, 452-458

11) Abbasoglu,U. (1996). Antimikrobiyal aktivite araştırma yöntemleri. fabad j.pharm.sci.22,111-8.

12)Devita, VT., Hellman, S. ve Rosenberg, SA.(1989). Cancer, Principles and Practice of Oncology. JB Lippincott Co., Philadelphia.

13) Valentina, G., Maura, P., Marika, M., Cristina, M., Alessandro, D., Marco, G., Carlo, S. (2013). Synthesis and in vitro antitumor activity of water soluble sulfonate- and ester-functionalized silver(I) N-heterocyclic carbene complexes Journal of Inorganic Biochemistry, 129, 135–144.

14)Rosenani, A. H., Abbas, WS., Srinivasa, B., Amirul, A.A., Zena, A., Abdul, HA., Amin, M. S., Abdul, M.(2013). Silver(I)-N-heterocyclic carbene complexes of bis-imidazol-2-ylidenes having different aromatic-spacers: synthesis, crystal structure,and in vitro antimicrobial and anticancer studies.. Applied organometallic chemistry, DOI 10.1002/aoc.3008.

15) Zhang, J., Li, Luwei., Ma, Lili., Zhang, F., Zhang, Z., Wang, S. (2011).Synthesis, characterization and cytotoxicity of mixed-ligand complexes of palladium (II) with 2,2-biquinoline/ 1,4-diaminobutane and 4-toluenesulfonyl-L-amino acid dianion. European Journal of Medicinal Chemistry, 46, 5711-5716

16)Muhammad, A.I., Rosenani, A.H., Srinivasa, B., Mohamed, BKA, Amin, M.S., Abdul, M. (2013). Short metal-metal separations and in vitro anticancer studies of a new dinuclear silver (I)-N-Heterocyclic carbene complex of para- xylyl-linked bis-benzimidazolium salt. Inorganic Chemistry Communications, 28, 64-69.

17)Wojciech, S., Jennifer, Cassidy., Frauke, H., Helge, MB.,Francesca, P. (2014). Matthias Tacke Synthesis, cytotoxic and antibacterial studies of p- benzyl-substituted NHC silver(I) acetate compounds derived from 4,5-di- pdiisopropylphenyl-or 4,5-di-p-chlorophenyl-1H-imidazole. Journal of Organometallic Chemistry, 749, 88-99.

18) Prateek, T., Sulekh, C., B.S. Saraswat ,Prateek Tyagi, Sulekh Chandra, B.S. Saraswat. Ni(II) and Zn(II) complexes of 2-((thiophen-2- ylmethylene)amino)benzamide: Synthesis, spectroscopic characterization, thermal, DFT and anticancer activities. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy 134 (2015) 200–209.

19) Ari, F., Aztopal, N., Icsel, C.,Yilmaz, V., Guney, E., Buyukgungor, O., Ulukaya, E.(2013).Synthesis, structural characterization and cell death- inducing effect of novel palladium(II) and platinum(II) saccharinate complexes with 2-(hydroxymethyl) pyridine and 2-(2-hydroxyethyl)pyridine on cancer cells in vitro. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 21, 6427–6434.

20)Che, C. Ve Zou, T. (2014). Novel gold(III) bis-azolatopyridine complexes containing N-heterocyclic carbene ligands, synthesis, and their applications in cancer treatment and thiol detection, From PCT Int. Appl.

21)Federico, C. ve Arnaud, G. (2013). Metal/N-Heterocyclic Carbene Complexes:Opportunities for the Development of Anticancer Metallodrugs. Angewandte Highlights, Angew. Chem. Int, 52, 11976 – 11978.

22) Almalioti, F., MacDougall, J., Hughes, S., Hasson, MM., Jenkins, RL., Ward, BD., Tizzard, GJ., Coles, SJ., Williams, DW., Bamford, S., Fallis, IA., Dervisi, A. (2013). Convenient syntheses of cyanuric chloride-derived NHC ligands, their Ag(I) and Au(I) complexes and antimicrobial activity. Dalton Trans,Sep 14;42(34):12370-80. doi: 10.1039/c3dt51400e. Epub 2013 Jul 16.

23)Abdulkareem, M., Ricahard, S.S., Amy, M., Francesco, P., Chrys, W., Claire, A.T., Wiley, J.Y.(2004). Formation of Water-Soluble Pincer Silver (I)- Carbene Complexes: A Novel Antimicrobial Agent. J.Med.Chem, 47,973- 977.

24)Rai, M., Yadav, A. ve Gade, A. (2009). Silver Nanoparticles as a New Generation of Antimicrobials,Biotechnology Advances, 27, p. 76-83

25)Bozoğlu, A. (2010). Türkiye'de Çıkan Doğal Zeolitin Bebek Bezlerinde Antimikrobiyal Madde olarak Kullanılması, Yüksek Lisans Tezi İstanbul Teknik Üniversitesi.

26) Liau, SY., Read,DC., Pugh, WJ., Furr, JR., Russell, AD. (1997). Interaction of silver nitrate with readily identifiable groups: relationship to the antibacterial action of silver ions. Lett Appl Microbiol,

Presentation ID / Sunum No= 292

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Kronik Anal Fissürün Tedavisinde Lateral İnternal Sfinkterotomi İle Botilinum Toksininin Karşılaştırılması

Dr. Yücel Gültekin[1] , Prof.Dr. Kemal Memişoğlu[2] , Prof.Dr. Adnan Giral[3]
[1]Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Cerrahi Yoğun Bakım
[2]İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü
[3]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği

Amaç: Lateral internal sfinkterotomi kronik anal fissür için altın standart tedavi olmasına rağmen, botulinum toksininin intrasfinkterik enjeksiyonu güvenilir bir yeni seçenek gibi görünmektedir. Bu çalışmanın amacı, kronik anal fissürlü hastalarda lateral internal sfinkterotomi ve botulinum toksin enjeksiyon tedavilerinin sonucu ve anal sfinkter basınçlarının azalması üzerindeki etkisini karşılaştırmaktır.

Materyal ve Metod: Bu çalışmaya 2000-2001 yılları arasında PTT Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran ve kronik anal fissür tanısı konulan 30 hasta dahil edildi. Hastalar lateral internal sfinkterotomi ve botilinum toksin grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı. Anal manometri ile tedaviden önce ve tedaviden sonra maksimum dinlenme basıncı ve maksimum sıkma basıncı ölçümleri yapıldı. Hastalar en az 3 ay süre ile takip edildi.

Bulgular: Lateral internal sfinkter uygulanan grupta preop ve postop anal manometrik ölçümlerde istirahat basıncında anlamlı azalma görüldü ($p<0.01$), sıkma basıncında anlamlı azalma olmadı ($p>0.05$). Botilinum toksin grubunda ise hem istirahat hem de sıkma basıncında preop ve postop azalma anlamlı idi ($p<0.01$). Her iki grupta da fiziksel bulgulara göre iyileşme postop anlamlı idi.

Sonuç: Kronik anal fissürün tedavisinde hem lateral internal sfinkterotomi hem de botilinum toksin enjeksiyonu faydalıdır.

Giriş

Kronik anal fissürlü (KAF) hastalarda istirahat anal basıncındaki (İAB) artışlar gösterilmiştir ve majör bir patofizyolojik faktör olarak kabul edilmiştir. Fissür iyileşmesini sağlamak için anal sfinkter basınçlarını azaltan tedaviler kullanılmıştır. Lateral internal sfinkterotomi (LIS), KAF için en yaygın tedavidir [1] ve vakaların yüzde 90'ından fazlasında etkili olabilir, ancak genel veya lokal anestezi gerektirir [2]. Bu cerrahinin temel dezavantajı, hastaların yüzde 8 ile 30'unda kalıcı olan ve apse ve anal deformite ile ilişkili olabilen gaz, mukus veya ara sıra dışkı inkontinansına neden olma potansiyelidir [3-8]. Botulinum toksininin (BT) intrasfinkterik enjeksiyonu, komplike olmayan KAF tedavisinde güvenilir ve etkili yeni bir seçenektir. Bu yöntem ilk olarak Jost ve Schmrigk [9] tarafından tanımlanmış ve plasebo ile karşılaştırıldığında etkili bir tedavi olduğu bulunmuştur [10]. Ayrıca BT, başka bir tedavi seçeneği olan topikal nitrattan daha etkiliydi [11] ve BT ile tedavi edilen hastalarda kontinans mekanizmasında kalıcı bir hasar saptanmadı [10,12,13]. Bu çalışmanın amacı, KAF'de BT enjeksiyonu ve LIS'in terapötik etkinliğini ve anal sfinkter basınçlarının azaltılması üzerindeki etkilerini karşılaştırmaktır.

Materyal ve metod

Bu çalışmaya 2000-2001 yılları arasında PTT Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran 31 hasta dahil edildi. Sistemik hastalığı bulunan, başka bir hastalık nedeni ile tedavi edilen, gebelik ve pueperal dönemde olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. 18 ve 70 arası hastalar çalışmaya alındı. Bir hasta çalışmaya uyum sağlayamadığından çalışma dışı bırakıldı ve 30 hasta çalışmada değerlendirildi. Hastalar iki gruba ayrıldı. Hastalara yapılacak işlemler ve olası komplikasyonlar anlatıldı. Çalışmanın her aşamasında çalışmadan çekilebilecekleri ifade edildi.

Her iki grup hastada işlem öncesi ve uygulamadan bir hafta sonra Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Motilite Laboratuvarında anal basınç ölçümü yapıldı. Su perfüzyonlu manometre sisteminde 5 mm mesafe ve 45 derece açı bulunan 8 kanallı anal manometre katateri (Andorfer) ile ölçümler yapıldı. İAB her iki ölçme kanalından elde edilen en yüksek değerlerin ortalaması olarak alındı. Maksimal sıkma basıncı (MSB) ise, hastadan 30 sn boyunca makatını sıkmasını istenerek, bu yolla elde edilen basıncın, istirahat basıncı ile arasında ki fark olarak tanımlandı.

Teknik

LİS yönteminde, hastalara genel anestezi altında litotomi pozisyonunda saat 3 hizasında mukakütanöz alandan yaklaşık 1 cm'lik insizyon yapıldı. Bu insizyondan internal sfinkter klemp yardımı ile dışarı alınarak koter ile kesildi ve insizyon 2/0 ipek sütür ile kapatıldı.

Botox (Botilinum toksin Tip A, 100Ü/flakon) steril şartlarda 2,5 ml distile su ile sulandırıldı. Geno-pektoral pozisyonda fissürün her iki yanına internal sfinktere 10'ar ünite toplam 20 ünite botilinum toksini uygulandı.

Hastalar 30, 60, 90. gün kontrollere çağrıldı ve fizik muayene sonuçları ve subjektif şikayetleri değerlendirildi ve kayıt altına alındı. Semptom ve bulguların tamamen kaybolması iyileşme olarak kabul edildi.

İstatistik

Sonuçlar ortalama ± SD olarak ifade edildi. Manometrik veriler gruplar arasında, verilerin dağılımına göre Student t-testi ve Mann-Whitney testi kullanılarak karşılaştırıldı. Yüzdelik farklılıklar, ki-kare testi kullanılarak analiz edildi. 0.05'ten küçük olasılık değerleri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

LİS grubunda 15 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 7'si (%46,7)erkek ve 8'i (%53,3)kadın idi. BT grubundada 15 hasta değerlendirildi. Hastaların 9'u (%60) erkek ve 6'sı (%40) kadın idi. Hastaların demografik dağılımı Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1 : çalışma gruplarının demografik özellikleri

		LİS (%)		BOTİLİSMUS (%)	
HASTA SAYISI		15	(%50)	15	(%50)
CİNS	KADIN	8	(%53.3)	6	(%40.0)
	ERKEK	7	(%46.7)	9	(%60.0)
YAŞ	KADIN	19-65	ort. 36	21-50	ort. 37
	ERKEK	26-55	ort.37	34-61	ort. 44

Grupların yaş ve cinsiyet dağlımında dağılımı istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

LİS grubunda preop ve postop anal basınç değişimleri tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2 : LİS preop ve postop sfinkter basınç düzeyi arasındaki değişim

	Fark Ort ± Std. Sapma	p
LİS Preop İ.B-Postop İ.B	14.21 ± 17.39	p<0.01
LİS Preop S.B-Postop S.B	7.52 ± 31.32	p>0.05

İ.B;istirahat basıcı, S.B; sıkma basıncı

BT grubunda ise uygulama öncesi ve sonrası basınç ölçümleri Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3 : Botox Grubunda uygulama Öncesi ve Sonrası Sfinkter Basınç Değişimleri

	Fark Ort ± Std. Sapma	p
Botox (istirahat basıncı) Uyg.öncesi –Uyg.sonrası	14.08 ± 15.54	p<0.01
Botox (sıkma basıncı) Uyg.öncesi-Uyg.sonrası	42.05 ± 33.78	p<0.01

Fiziksel bulgulara göre tedavi sonuçları Tablo 4'te sunulmuştur.

Tablo 4 : Fiziksel Bulgulara Göre Tedavi Sonuçları

FİZİKSEL BULGULARA GÖRE TEDAVİ SONUÇLARI				
SONUÇ	LİS GRUBU (%)		BOTOX GRUBU (%)	
İYİLEŞME (+)	13	86.6	11	73.3
İYİLEŞME (-)	2	13.4	4	26.6

Tartışma

Bu çalışmada LİS tedavisinin kronik anal fissür tedavisinde etkin olduğu ve halen güncelliğini koruduğu ortaya koyulmuştur. BT enjeksiyonunda cerrahiye alternatif olabileceği tespit edildi.

Kronik anal fissürlü hastalarda anal sfinkter istirahat basıncı 30 mmHg daha yüksek bulunmuştur (14). LİS tedavisinde anal kanaldaki basıncı düşürmek hedeflenir. Anal kanal basıncı yüksek olan hastalarda sfinkterotomiden sonra %40-50 oranında basıncın düştüğü saptanmıştır (15). Çalışmamızda 15 hastaya uygulanan LİS yöntemimizde de postop anal istirahat dinlenim basıncı preop döneme göre anlamlı olarak azalmıştır.

LİS ile anal sfinkter tonusunda azalma 1-2 hafta içinde %90 iyileşme sağladığı belirtilmektedir (14). LİS'te anal basınçta ortaya çıkan azalma kalıcıdır . Bu çalışmada da 15 hastanın 13'ünde iyileşme sağlanmıştır. Diğer 2 hastamızda tam iyileşme olmamıştır ancak semptomlarda gerileme görülmüştür.

Cerrahi tedavinin kendisi ile ilgili genel (kanama, enfeksiyon, fistül gelişimi vb.) ve sfikterotomi sonucu gaz ve gaita inkontinansı gibi komplikasyonları görülebilir. Bazı yayınlarda gaz kontinansının %30 ve daha fazla olabileceği belirtilmektedir . Posterior sfinkterotomide ise bu oranın %40 olduğu ifade edilmektedir (16). Çalışmamızda LİS grubunda postop gaz ve gaita inkontinsı görülmedi.

Düşük doz BT enjeksiyonu ile %60-76 arası iyileşme sağlanırken, daha yüksek doz uygulamanın uzun süreli iyileşmede komplikasyonsuz olarak daha etkili olduğunu rapor eden çalışmalarda mevcuttur (17). Brisinda ve ark. Kronik anal fissüre uyguladıkları BT çalışmasında %96 iyileşme tespit etmişlerdir (18). BT çalışma grubumuzda 15 hastanı 11'inde iyileşme görüldü. İyileşme oranımız %73 idi. Botilinum toksini uygulanan hastalarda komplikason görülmedi.

Botilinum toksinin internal anal sfinkter içerisine enjeksiyonundan sonra, anal sıkma basıncı değişmeden kaldığı halde, anal istirahat basıncında düşme oluşu toksinin muhtemelen internal sfinkteri zayıflatırken eksternal anal sfinktere etki yapmadığını göstermektedir. Maria ve ark. BT enjeksiyonundan sonra eksternal sfikterde değişme görmemişler (14).

Çalışmamızda BT grubunda uygulama sonrası internal sfinkter dinlenim basıncı uygulama öncesine göre anlamlı olarak düşük bulundu. Ancak literatürden farklı olarak anal sfinkter maksimal sıkma basıncı uygulama öncesine göre düşük bulunmuştur. Bu olay muhtemelen internal sfinktere yapılmak istenen enjeksiyonun eksternal sfinktere yapılmasından kaynaklanmaktadır. Bununla beraber Jost botox uygulamalarını eksternal sfinktere yapmış ve eksternal sfinkterinde patogenezde rol oynadığını ileri sürmüştür (17).

Sonuç olarak anal sfinkter basıncı her iki grupta da anlamlı olarak düşmüştür. İyileşme oranları açısından iki grup arası fark tespit edilmedi. BT enjeksiyonu uygun vakalarda cerrahiye iyi bir alternatiftir.

Kaynaklar

1.Jonas M, Scholefield JH: Anal Fissure. Gastroenterol Clin North Am

2001, 30:167-181.

2.Oh C, Divino CM, Steinhagen RM: Anal fissure: 20-year experience. Dis Colon Rectum 1995, 38:378-382.

3.Abcarian H, Lakshmanan S, Read DR, Roccaforte P: The role of internal sphincter in chronic anal fissure. Dis Colon Rectum 1982, 25:525-528.

4.Pernikoff BJ, Eisenstat TE, Rubin RJ, Oliver GC, Salvati EP: Reappra- sial of partial lateral internal sphincterotomy. Dis Colon Rectum 1994, 37:1291-1295.

5.Lund JN, Scholefield JH: Aetiology and treatment of anal fissure.

Br J Surg 1996, 83:1335-1344.

6.Garcia-Aguilar J, Belmonte Montes C, Perez JJ, Jensen L, Madoff RD, Wong WD: Incontinence after lateral internal sphincterot- omy: anatomical and functional evaluation. Dis Colon Rectum 1998, 41:423-427.

7.Hsu TC, MacKeigan JM: Surgical treatment of chronic anal fis- sure: a retrospective study of 1753 cases. Dis Colon Rectum 1984, 27:475-478.

8.Madoff RD, Fleshman JW: AGA technical review on the diagno- sis and care of patients with anal fissure. Gastroenterology 2003, 124:235-245.

9.Jost WH, Schimrigk K: Use of botulinum toxin in anal fissure. Dis Colon Rectum 1993, 36:974.

10.Maria G, Cassetta E, Gui D, Brisinda G, Bentivoglio AR, Albanese A: A comparison of botulinum toxin and saline for the treat- ment of chronic anal fissure. N Engl J Med 1998, 338:217-220.

11.Brisinda G, Maria G, Bentivoglio AR, Cassetta E, Gui Albanese A: A comparison of injections of botulinum toxin and topical nitroglycerin ointment for the treatment of chronic anal fissure. N Engl J Med 1999, 341:65-69.

12.Jost WH: One hundred cases of anal fissure treated with bot- ulinum toxin. Early and long term results. Dis Colon Rectum 1997, 40:1029-1032.

13.Gui D, Cassetta E, Asastasio G, Bentivoglio AR, Maria G, Albanese A: A comparison of botulinum toxin and saline for the treat- ment of chronic anal fissure. Lancet 1994, 344:1127-1128.

14. Maria G, Causetta E, Gui D, et al. A comparison of botilinum toxin and saline for the treatment of chronic anal fissure. N Engl J Med 1998; 338:217-220.

15. Boulos PB, Araujo JGC. Adequate internal sphincterotomy for chronic anal fissure: Subcutaneous or open technique. Br J Sung 1984;71:360-62

16. Allingman W. Disease of rectum. 2nd ed. London Bailliere, Tindall and Cox 1973.

17. Jost WH, Schimrigk K. Terapy of anal fissure using botilinumtoxin. Dis Colon Rectum 1994; 37:1321-4.

18. Brisinda G, Maria G, Bentivoglio AR, et al. A comparison of injections of botulinum toxin and topical nitroglycerin ointment for the treatment of chronic anal fissure. N Engl J Med 1999;341(2):65-9.

Presentation ID / Sunum No= 221

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Venöz Yetmezliği Tedavisinde Endo Venöz Lazer Ablasyon; Vaka serisi

Assoc. Prof. Dr. Zafer Cengiz Er[1] , Assoc. Prof. Dr. Fethi Sada Zekey[1]

[1]Bozok Üniversitesi

Özet

Amaç: Kronik venöz yetmezlik nedenli vena saphena magna'da (VSM) Endo Venoz Lazer Ablasyon tedavisi uyguladığımız hastaların sonuçlarının incelenmesidir.

Materyal ve metot: Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesinde 2016 ile 2020 tarihleri arasında kronik venöz yetmezlik nedenli (KVY) safen ven lazer ablasyonu uyguladığımız hastalar çalışmaya dahil edildi. Renkli dopler ultrasonografi (RDUS) ile VSM çapı 5,5 mm üzeri ve safeno femoral reflü süresi 0,5 sn. den daha uzun olan 126 hastada 137 ekstremiteye Endo Venöz Lazer Ablasyon (EVLA) uyguladık. Hastaların işlem sonrası onuncu gün poliklinik muayenesi birinci ve altıncı aylarda RDUS tetkikiyle kontrolleri yapılarak değerlendirildi. Preop dönemde hastaların semptomları soruldu. Operasyon sonrası altıncı aydaki kontrollerinde semptomları tekrar sorularak, oluşan değişim için; iyileşme, hafif iyi, aynı ve artma tarzında bildirilen anket uygulandı. Uygulanan tedavini hastaların şikâyetlerindeki değişim ve dolayısıyla memnuniyetleri değerlendirilmeye çalışıldı.

Bulgular: Yaş ortalaması 39,4±11,6 ve ortalama safen çapı 7,85±2,6 idi. İşlem süresi ortalama 35±8,6 dk. ve işlem sonrası ortalama taburculuk zamanı 89,17±12 dk. oldu. Altı aylık takipte tam oklüzyon oranımız %96,36 olarak sonuçlandı. Postop birinci ay VSM'nın RDUS kontrolünde 2 hastada (%1,45) parsiyel rekanilizasyon, altı aylık sonraki RDUS kontrolünde 5 vakada (%3,64) VSM' da parsiyel rekanalizasyon oluştu. Vakalarımızda görülen komplikasyonlar 46 vakada ekimoz %33,57 ve 17 vakada %12,40 hematomdu. Derin ven trombozu ve pulmoner emboli gelişen hastamız olmadı. Dermatolojik hassasiyeti olan bir hastamızda işlem sonrası hafif cilt yanığı, 7 hastada (%5,10) selüllit, 10 hastada(%7,29) flebit gelişip medikal olarak tedavisi sağlandı olup medikal tedavi ile geçti. Altı ay sonraki kontrolde, en fazla iyileşmede %63,50 ile 87 vakada ağrı hissinde tamamen geçme olarak tarif ederlerken, onu sırasıyla %59,09 ile kramp, %42,10 karıncalanma, %40,21 şişlik takip etti

Sonuç: Endovenöz tekniklerin gelişmesi ile EVLA yüksek oklüzyon düşük komplikasyon oranları, kısa işlem ve taburculuk süresiyle, konvansiyonel cerrahiye önemli alternatif olmuştur. KVY tedavisinde hasta memnuniyetini sağlamakta, gelişen teknolojiye rağmen sahada olan kısıtlılıkların ve komplikasyonların azaltılmasında uygun teknikle hasta seçimi, hasta eğitimi hâlihazırda önemini korumaktadır.

Anahtar Sözcükler: Endo Venöz Lazer Ablasyon, Venöz Yetmezlik

GİRİŞ

Kronik venöz yetmezlik sık görülen bir hastalık olup erişkin popülasyonunda %25-50 oranlarında saptanmaktadır.(1) KVY en sık olarak VSM de %60 oranında görülmektedir.(2) KVY'nin en çok görülen semptomları bacakta ağrı, yorgunluk, yanma hissi, şişlik, kaşıntı ve karıncalanmadır ve bu semptomlar hastaların hayat kalitesini belirgin derecede bozar. KVY klinikte sadece kozmetik bir sorun olarak ortaya çıkabildiği gibi ülser gibi ciddi cilt problemlerine de neden olabilmektedir.(3,4) Tedavide temel prensip VSM 'ya olan reflüyü önleyerek, alt ekstremitede oluşan venöz staz, variköz venler, semptomlar ve kozmetik sorunları önlemektir.

Klasik cerrahi dışında ablasyon, embolizasyon ve köpük skleroterapi olarak çeşitli tekniklerle işlemler yapılmaktadır. EVLA ile yapılan erken dönem VSM obliterasyon oranları %97-%100 arasında olup oldukça başarılı görünmektedir.[5] Çalışmamızda EVLA ile tedavi yapılan hastalarımızın tedavi sonuçlarını komplikasyonları ve hastaların semptomlarda olan değişimi ile olan memnuniyetlerinin aktarmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde Ekim 2016 - Mart 2020 tarihleri içinde KVY tanılı, semptomu olan 126 hastada 137 ekstremite çalışmaya alındı. VSM'de yetersizlik CEAP sınıflamasıyla C2-C6 arasında ve VSM çapı 5,5 mm üzeri, reflü süresi 0,5 sn. veya daha uzun olan, ileri seviyede tortiyoze VSM olmayan vakalara EVLA uygulandı. Vakaların cinsiyet dağılımı kadın 74 (%58,8), erkek 52 (%41,2) ve yaş ortalaması 39,4±11,6 idi. Hastalar preop dönemde RDUS ile reflü varlığı ve VSM çapları açısından incelendi. Vaka demografik bilgiler tablo1 de belirtilmiştir.

	n (%)
CEAP sıralaması	
C2	19(%13,86)
C3	83(%60,58)
C4	32(%23,34)
C5	3(%2,18)
Hasta	126
Kadın	74 (%58,8)
Erkek	52 (%41,2)
Yaş	39,4±11,6
Ekstremite	137
Sağ Bacak	69(%50,36)
Sol Bacak	68(%49,63)

Tablo 1 Demografik vaka verileri

Preop dönemde ağrı, şişlik, yorgunluk, kaşıntı, kramp, karıncalanma, uyuşma ve yanma olmak üzere semptomlar soruldu. Vakaların postop onuncu gün poliklinik muayenesiyle birinci ve altıncı aylarda RDUS tetkikiyle kontrolleri yapıldı. Altıncı ayda preop sorguladığımız semptomlar: İyileşme, hafif iyi, aynı ve artma tarzında bildirilen anket uygulandı. Çalışmada bulunma kriterleri; Yaşın ≥ 17 ile ≤ 80, VSM reflü ≥ 0,5 saniye, VSM damar çapı ≥ 5,5 arası ≤ 16 mm ve CEAP sınıflaması C2 - C5. Çalışma harici olma kriterleri; DVT ve PE öyküsü, Tortiyoze VSM, vasküler genişlemenin 16 mm üzeri, periferik arter hastalığı mevcudiyeti ve gebelik. Cerrahi teknik; İşlem lokal anesteziyle dopler ultrason (DU) rehberliğinde uygulandı.

Genelde işlem kolaylığı nedeniyle iğne ponksiyona diz seviyesinden başlandı. Vazospazm veya diğer nedenlerle vasküler yapıya ulaşılamadığında yaklaşık 6-12 cm proksimalden girişim yapıldı. Başarılı ponksiyon sonrası guide wire VSM da ilerletildi. İğne çıkarılıp, guide wire üzerinden EVLA'nın kılıf aparatı gönderildi. Safeno femoral bileşkenin 2 cm distalinden başlayacak şekilde konumlandırıldı. Ultrason eşliğinde yer tespiti sağlandı. Akabinde lazer fiberi yerleştirildi. DU de yeri görülerek, tümesan anesteziyi oluşturan; epinefrin, bikarbonat ve lidokainden müteşekkil mayi ven etrafına verildi. Tümesan anestezi; ağrıyı azaltmasının yanında venöz damar etrafındaki yapıları korur ve lazerden kaynaklı enerjinin ven duvarındaki temas alanının artmasına katkı sağlar.[6] Aralıklı tetikleme ortalama 0,5 cm. ven uzaklıklarında, 1 sn. süreli 12 W uygulandı. Prosedürün tamamlanması sonrası elastik bandajla alt extremite sarılarak kompresyon sağlandı.

BULGULAR

İşlem yapılan ortalama VSM çapı 7,85±2,6 mm olduğu tespit edildi. Vakaların KVY skorlaması CEAP C2-C5 arasında idi. Ortalama işlem zamanı 35±8,6 dk. Ve işlem sonrası taburculuk zamanı 89,17±12 dk. En fazla görülen komplikasyonlar 46 vakada ekimoz %33,57 ve 17 vakada %12,40 hematomdu. Derin ven trombozu ve pulmoner emboli gelişen hastamız olmadı. Dermatolojik hassasiyeti olan bir hastamızda işlem sonrası hafif cilt yanığı, 7 hastada (%5,10) selüllit, 10 hastada(%7,29) flebit gelişip medikal olarak tedavisi sağlandı. İşlem sonrası onuncu gün kontrolünde rekanlize ven yoktu. İşlem sonrası birinci ayda 2(%1,45) hastada parsiyel rekanilize VSM, altı aylık sonraki RDUS kontrolünde 5 vakada (%3,64) VSM 'de parsiyel re kanalizasyon oluşmuştu. Bulgular ve komplikasyonlar tablo 2 de görülmektedir.

	n, (%)
VSM işlem endikasyon çap Ort. (mm)	7,85±2,6
Reflü süresi (sn.)	3,5±1,2
İşlem süresi Ort. (dk.)	35±8,6
Hematom	17(%12,40)
Flebit&Tromboflebit	10(%7,29)
Selüllit	7 (%5,10)
Lokal apse	3 (%2,18)
Yanık	1 (%0,72)
Ekimoz	46(%33,57)
Parestezi	12(%8,75)
Rekanalize ven	5 (%3,64)

Tablo 2 Bulgular ve komplikasyonlar

İşlem öncesi semptomlar sorgulandığında vakaların tamamında ağrı olduğu tespit edildi. Kramp şikâyeti % 80,29 ile 65 hastada şişlik ise % 67,15 ile 92 hastada mevcuttu. Altı ay sonunda yapılan kontrol muayenesinde, preop dönemde sorulan sekiz semptom karşılaştırıldığında, hasta şikâyetlerinde bariz azalma olduğu anlaşıldı. En fazla iyileşme %63,50 ile 87 vakada ağrı hissinde tamamen geçme olarak hastalar tarif ederlerken, onu sırasıyla %59,09 ile kramp, %42,10 karıncalanma, %40,21 şişlik takip etmekteydi. Kısmen iyileştiğini belirtikleri semptomlarda ise % 58,33 uyuşma hissi en fazla olurken onu sırasıyla %52,17 ile şişlik takip etmekteydi. İki hasta kaşıntı ve bir hastada kramp şikâyetinin artığını bildirdi. Bu vakalardan krampın hastada aynı zamanda mevcut olan bel fıtığına, kaşıntının ise diyabete sekonder tineal enfeksiyona sekonder geliştiği yapılan araştırma sonucu anlaşıldı. Semptomlar ve iyileşme oranları tablo3 de görülmektedir.

Preop Semptomlar n (%)	Postop 6. Ay Tam İyileşme n (%)	Postop 6. Ay Parsiyel İyileşme n(%)	Postop 6. Ay Farksız n(%)	Postop 6. Ay Artma n(%)
Ağrı 137(%100)	87 (%63,50)	43(%31,38)	7(%5,10)	-
Kramp 110(%80,29)	65 (%59,09)	32(%29,09)	12(%10,90)	1(%0,90)
Şişlik 92(%67,15)	37(%40,21)	48(%52,17)	7(%7,60)	-
Kaşıntı 39(%28,46)	14(%35,89)	9(%23,07)	14(%35,89)	2(%5,12)
Yorgunluk 57(%41,60)	20(%35,08)	22(%38,59)	15(%26,31)	-
Karıncalanma 19(%13,86)	8(%42,10)	5(%26,31)	6(%31,57)	-
Yanma 26(%18,97)	5(%19,23)	12(%46,15)	9(%34,61)	-
Uyuşma 12(%8,75)	2(%16,66)	7(% 58,33)	3(%25,00)	-

Tablo 3 Semptomlar ve iyileşme oranları

TARTIŞMA

KVY toplumda sık görülen morbidite ve iş gücü kaybına yol açan bir hastalıktır. [7] Günümüzde tedavide konvansiyonel cerrahiye alternatif olarak minimal invaziv teknikler kullanımı yaygınlaşmaktadır. EVLA tedavisi cerrahi tedaviye göre uygulama kolaylığı, postop dönemde iş gücüne kayıp süresinin az olması nedenli tercih edilmektedir. Vaka serimizde işlem süresi ortalama 35±8,6 dk. taburculuk zamanı 89,17 dk. olup hastaların % 98'i aynı gün taburcu edildi. Kliniğimize başvurup, KVY' li operasyon endikasyonu olan hastaların önemli bir kısmında, lazerle opere olma talebi gözlemlenmiştir. Bununla beraber, EVLA'nın kateter aracılı bir işlem olması, ileri derecede tortiyoze vakalarda kullanımını kısıtlamaktadır. Seçilmiş vakalarda, tedavi etkinliği açısından başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Van den Bremer'ın 323 vakada 403 alt ekstremitede yapılan EVLA işleminde 6 haftalık takibin sonucunda, VSM'de %93,7 oranın da tam oklüzyon, %4 oranın da kısmi oklüzyon ve %2,3 oranın da ise rekanalizasyon bildirmiştir.[8] Vaka serimizde operasyon sonrası 4 hafta sonraki takip sonucunda 2 hastayla %1,45 parsiyel rekanilize VSM, altı aylık sonraki RDUS kontrolünde 5 vakada %3,64 VSM 'de parsiyel rekanalizasyon saptandı. VSM'nin Endovenöz termal ablasyonuna bağlı komplikasyonlar nadir olsada görülmektedir. DVT görülme sıklığı (%1-3), tromboflebit görülme sıklığı (%1-2) duyu sinirlerinde hasar oluşma sıklığı (%1-3), ciltte hiperpigmentasyon oluşma sıklığı (%1-2), cilt yanığı oluşma sıklığı (%1'in altında) olarak bildirilmiştir.[9] Bizim komplikasyonlarımızda, pulmoner emboli, DVT gelişmedi. EVLA işleminde tatbik edilmesi gereken enerji seviyesiyle ilgili farklı görüşler mevcuttur. Theivacumar ve ark. yaptığı çalışmada, verilen enerjinin ort. seviyesi 48 J/cm olduğunda 599 adet VSM'de tam oklüzyon, 37 J/cm ortalama enerji seviyesi verildiğinde 45 VSM'de parsiyel obliterasyon yada rekanalize damar tespit ettiler.[10,11]Enerji

miktarının VSM'nın oklüzyon ile tedavisinin başarısında temel faktör olduğu, 60 J/cm üzerinde enerji ile en iyi sonucun elde edileceğini bildirdiler. Vaka serimizde uygulanan enerji miktarı ort. 91,7 J/cm (65-119 J/cm) oldu. Bunula beraber hassas dermal yapısı olan bir hastada, minör cilt yanığı gelişti. Medikal tedavi ile düzeldi. EVLA tedavisinde oluşan minör komplikasyonlar olan ekimoz ve cilt yanığının önlenmesinde uygulanan enerji gücünün bireyselleştirmenin faydalı olduğunu düşünmekteyiz.

En sık görülen işlem sonraki ilk iki hafta süresince görülen komplikasyonlar 46 vakada ekimoz %33,57 ve 17 vakada %12,40 hematomdu. Altı aylık takipte tam oklüzyon oranımız %96,36 olarak sonuçlandı. Hastalar açısında tedaviye karar verirken kozmetik sorunlar ve semptomlar önemli yer tutmaktadır.[12] Çalışmamızda işlem öncesi ve sonrası yaptığımız semptom sorgulamasında en fazla görülen şikâyet ağrı olup hemen tüm vakalarda mevcuttu. Altı ay sonraki kontrolde, en fazla iyileşmede %63,50 ile 87 vakada ağrı hissinde tamamen geçme olarak tarif ederlerken, onu sırasıyla %59,09 ile kramp, %42,10 karıncalanma, %40,21 şişlik takip etti. İki hasta kaşıntı ve bir hastada kramp şikâyetinin artığını bildirdi. Bu vakalardan krampın hastada aynı zamanda mevcut olan bel fıtığına, kaşıntının ise diyabete sekonder tineal enfeksiyona sekonder geliştiği yapılan araştırma sonucu anlaşıldı. Hasta memnuniyetinin saptanmasında semptomların kaynağının belirlenerek hastaların aydınlatmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz. Zira KVY hasta grubunun önemli bölümünde obesiteye bağlı metabolik sendromun getirdiği mix hastalıklar beraber seyredebilmektedir. Bu hastalarda romatolojik, diyabetik yada muskuler ağrı ve şikâyetler venöz yetmezlikle ağrıları ile karışmaktadır. Hastaların tüm şikâyetlerinin işlemle ortadan kalkacağı beklentisinin sağlanamaması, hayal kırıklığı ve memnuniyet azalmasına yol açabilmektedir. Biz hastaların operasyon öncesi, bu konuda bilgilendirerek operasyon kararının alınmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz.

SONUÇ

Endovenöz tekniklerin gelişmesi ile EVLA yüksek oklüzyon düşük komplikasyon oranları, kısa işlem ve taburculuk süresiyle konvansiyonel cerrahiye önemli alternatif olmuştur. KVY tedavisinde hasta memnuniyetini sağlamakta, gelişen teknolojiye rağmen sahada olan kısıtlılıkların ve komplikasyonların azaltılmasında uygun teknikle hasta seçimi, hasta eğitimi hâlihazırda önemini korumaktadır.

Kaynaklar

1)Kelleher D, Lane TR, Franklin IJ, Davies AH. Treatment options, clinical outcome (quality of life) and cost benefit (quality-adjusted life year) in varicose vein treatment. Phlebology 2012; 27: 16-22.

2) Scott TE, La Morte WW, Gorin DR, Menzoian JO. Risk factors for chronic venous in sufficiency: a dual case-con trol study. J Vasc Surg 1995;22(5):622-8.

3) Chiesa R, Marone EM, Limoni C, Volontè M, Petrini O. Chronic venous disorders: correlation between visible signs, symptoms and presence of functional disease. J Vasc Surg 2007; 46:322.

4) Demirdaş E, Atılgan K, Çiçekçioğlu F, Erkoç MF. The Radiofrequency Ablation Therapy Results of our Newly-Established Bozok University Medicine Faculty Cardiovascular Surgery Centre Bozok Med J 2017;7(3):67-72

5) Proebstle TM, Gul D, Lehr HA, Kargl A, Knop J. Infrequent early recanalization of greater saphenous vein after endovenous laser treatment. J Vasc Surg 2003;38(3):511-6.

6) Van Den Boss RR, Kockaert MA, Neumann HA, Nijsten T. Technical review of endovenous laser therapy for va ricose veins. Eur J Vasc Endovasc Surg 2008;35:88-95.

7) Jeanneret C, Karatolios K. Varicose veins: A critical review of the definition and the therapeutical options.Vasa 2011; 40: 344-58.

8) Van den Bremer J, Joos ten PP, Hamming JF, Moll FL. Implementation of endovenous laser ablation for varicose veins in a large community hospital: the first 400 pro ce du res.Eur J Vasc Endovasc Surg 2009;37(4):486-91.

9) Gale SS, Lee JN, Walsh ME, Wojnarowski DL,Comerota AJ. A randomized, controlled trial of endovenousthermal ablation using the 810-nm wavelength laser and the ClosurePLUS radiofrequencyablation methods for superficial venous insufficiencyof the great saphenous vein. J Vasc Surg 2010;52: 645-50.

10) Theivacumar NS, Dellagram maticas D, Beale RJ, Mavor AI, Gough MJ. Factors influencing the effectiveness of endovenous la serablation (EV LA) in thetrea ment of great saphenous vein reflux. Eur J Vasc Endovasc Surg 2008;35(1):119-23.

11) Bozoğlan O. ve ark Büyük Safen Ven Varislerinin Tedavisinde Endovenöz Lazer Ablasyon: Üç Yıllık Deneyimlerimiz

12)Basel H, Aydın C, Ay Y,İnan B, Ekim H, Goya C, Bilgin M. Endovenous laser ablation (EVLA) versus high ligation and striping (HL/S): Two-years follow up Eastern Journal of Medicine 17 (2012) 83-87

Presentation ID / Sunum No= 314

Oral Presentation / Sözlü Sunum

İlk Prostat İğne Biyopsilerinde İzole Yüksek Dereceli İntraepitelyal Neoplazi Saptanan 6 ve 12 Kor Biyopsili Olguların Tekrar Biyopsilerinin Karşılaştırmalı Analizi

Gupse Turan[1], Bahar Müezzinoğlu[2], Sevgiye Kaçar Özkara[1], Umay Kiraz[1]

[1]Dr. Öğretim Üyesi, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye.
[2]Prof. Dr., İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.
[1]Prof. Dr., Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye.
[1]Arş. Gör. Dr., Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye.

ÖZET

Amaç:

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1996-2005 yılları (6 korlu) ve 2006-2018 yılları (12 korlu) arasında değerlendirilen ilk prostat iğne biyopsilerinde, izole yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (YDPİN) tanısı alan ve en az bir tekrar biyopsisi olan olguların, tekrar biyopsilerinde karsinom saptanma oranı ve YDPİN'in histopatolojik özelliklerinin karsinom gelişimiyle ilişkisinin araştırılması; iki dönemin karşılaştırmalı analizi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem:

Çalışmaya 6 korlu 64 (1.grup) ve ≥12 korlu 50 (2 grup); toplam 114 izole YDPİN olgusu alındı. İlk ve takip biyopsilerinde YDPİN görülen kor sayıları, lateralite, YDPİN'li bez içi PİN yaygınlığı, yapısal PİN alt tipleri, YDPİN'li bezlerdeki belirgin nükleer pleomorfizm, nükleol belirginliği, komşuluğunda atrofik bezlerin, eşlik eden yangı, musin, kristaloid varlığına bakıldı. Takip biyopsilerinin sonuçlarıyla klinikopatolojik bulguların ilişkisi, Monte Carlo ki-kare ve bağımsız t-testleriyle istatistiksel olarak değerlendirildi; 6 ve 12 kor biyopsili olgular karşılaştırıldı.

Bulgular:

İlk gruptaki (6 korlu) olguların 10'unda (%15.6), oniki kor biyopsili olguların ise 12'sinde (%24) tekrar biyopsilerinde karsinom saptandı ($p= 0.006$). YDPİN görülen kor sayıları ≥2 olan olgularda, takip biyopsilerinde karsinom saptanma oranı, tek korda YDPİN izlenen olgulardan anlamlı derecede yüksek bulundu ($p= 0.007$). Multifokal ve bilateral YDPİN olgularında, unifokal ya da multifokal ancak unilateral olgulara kıyasla, karsinom ve kalıcı YDPİN saptanma oranları da daha yüksekti ($p= 0.018$). Hem 6 hem de 12 korlu biyopsi gruplarında, YDPİN'li bezlerde belirgin nükleer pleomorfizm varlığı, karsinom saptanan olgularda anlamlı derecede sıktı ($p= 0.02$). Diğer histopatolojik bulgularla anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).

Sonuç:

İki çalışma grubu karşılaştırıldığında, izole YDPİN'li ≥12 kor biyopsili olgularda tekrar biyopsilerde karsinom saptanma oranı, 6 korlu olgulardan anlamlı derecede yüksek bulundu. İlk prostat iğne biyopsilerinde izole YDPİN saptanan olgularda, ≥2 YDPİN'li kor sayısı, bilateralite ve YDPİN'li bezlerde belirgin nükleer pleomorfizm varlığının, tekrar biyopsilerinde karsinom saptanabilecek hastaları öngörmede yardımcı

histopatolojik belirteçler olduğu görüldü. Bu hastaların klinik parametrelerin yanı sıra, tekrar biyopsilerle yakın takibi önerildi.

Anahtar Kelimeler: Prostat, yüksek dereceli PİN, karsinom, multifokal, bilateral, pleomorfik.

Comparative Analysis of Repeat Biopsies of 6 and 12 Core Biopsy Patients with Isolated High-Grade Intraepithelial Neoplasia in First Prostate Needle Biopsies

ABSTRACT

Aim:

To investigate the relationship between carcinoma detection rate in repeat biopsies and histopathological features of isolated high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) in cases with HGPIN and at least one repeat biopsy in the first prostate needle biopsies evaluated between 1996-2005 (6 cores) and 2006-2018 (12 cores) at Kocaeli University Faculty of Medicine, Department of Medical Pathology and comparative analysis of the two periods was aimed.

Materials and Methods:

64 with 6 cores (1st group) and 50 with 12 cores (2 groups); a total of 114 isolated HGPIN cases were included. In the first and follow-up biopsies, the number of cores, laterality, intraglandular PIN with HGPIN, structural PIN subtypes, prominent nuclear pleomorphism in the glands with HGPIN, nucleolus prominence, neighboring atrophic glands, accompanying inflammation, mucin, and crystalloid were examined. The relationship between the results of follow-up biopsies and clinicopathological findings was evaluated statistically by Monte Carlo chi-square and independent t-tests; cases with 6 and 12 core biopsies were compared.

Results:

Carcinoma was found in repeat biopsies in 10 (15.6%) of the cases in the first group (with 6 cores) and in 12 (24%) of the cases with 12 core biopsies ($p = 0.006$). In cases with ≥2 cores with HGPIN, the rate of carcinoma detection in follow-up biopsies was found to be significantly higher than cases with a single core of HGPIN ($p = 0.007$). In multifocal and bilateral HGPIN cases, compared to unifocal or multifocal but unilateral cases, the rates of carcinoma and permanent HGPIN were higher ($p = 0.018$). In both 6 and 12-core biopsy groups, the presence of prominent nuclear pleomorphism in the glands with HGPIN was significantly more common in cases with carcinoma ($p = 0.02$). There was no significant relationship with other histopathological findings ($p > 0.05$).

Conclusion:

When the two study groups were compared, it was found that the rate of carcinoma detection in repeat biopsies in cases with 12 core biopsies with isolated HGPIN was significantly higher than cases with 6 cores. In cases with isolated HGPIN in the first prostate needle biopsies, the number of cores with ≥2 HGPIN, bilaterality and the presence of prominent nuclear pleomorphism in the glands with HGPIN were found to be helpful histopathological markers in predicting the patients with carcinoma in repeat biopsies. In addition to clinical parameters, close follow-up of these patients with repeat biopsies was recommended.

Keywords: Prostate, high grade PIN, carcinoma, multifocal, bilateral, pleomorphic.

GİRİŞ

Prostat kanseri erkeklerde görülen ikinci en sık kanser olup; erkeklerdeki kanserden ölüm nedenlerinde beşinci sıradadır (**Bray, 2018**). Görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Dijital rektal muayene (DRM) prostat kanseri taramasında sıklıkla önerilen bir yöntemdir; ancak erken dönemdeki hastalığı yakalamada duyarlı değildir. Serum prostat spesifik antijen (sPSA) taraması da yaygın kabul görmekle birlikte; serum PSA düzeylerinin yaşla birlikte artış göstermesi, düşük serum PSA düzeylerine sahip erkeklerde de prostat kanseri görülebilmesi gibi nedenlerden ötürü, prostat kanseri için yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip değildir (**Epstein, WHO 2016**). Prostat kanserini saptamadaki standart yöntem transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde yapılan prostat iğne biyopsisidir.

Prostatik intraepitelyal neoplazi (PİN), prostat kanserine eşlik eden ve kanser öncülü olarak kabul edilen histopatolojik bir lezyondur. Prostatın duktal-asiner sistemine ait salgı yapan hücrelerin bez içinde sınırlı proliferasyonu şeklinde tanımlanmakta olup, atipik sitolojik özelliklerin varlığıyla karakterizedir. İlk kez 1965'te McNeal, bu proliferatif değişikliğin olası malignite öncülü doğasını vurgulamış ve 1986'da Bostwick'le birlikte tanı kriterlerini tanımlamışlardır (**Mc Neal, 1986**). PİN yüksek dereceli ve düşük dereceli olmak üzere iki grup halinde derecelendirilmiş olup, yalnızca yüksek dereceli PİN (YDPİN) prostatik adenokarsinomla ilişkilidir (**Tosoian, 2017**). Biyopsi örneklerindeki varlığı, eşzamanlı ya da daha sonra saptanabilecek karsinom olasılığı açısından uyarıcı kabul edilmektedir. Palpe edilebilir bir kitle yapmamakta, ultrasonografi ile tespit edilememektedir; YDPİN'in tek tanı yöntemi histopatolojik incelemedir.

İlk biyopsilerdeki izole YDPİN insidansı % 0.6 - 24.6 arasında değişmektedir **(Botswick 1995, Bishara 2004, Gokden 2005, Girasole 2006, Kim 2015, Ongün 2016**). İzole YDPİN tanısının prostat kanserini öngörmedeki etkinliği üzerine yapılan çalışmaların çoğunluğu 6 kor biyopsi protokollerini içermektedir. Altılı kor biyopsi tekniği uygulanan olgularda YDPİN sonrası yapılan tekrar biyopsilerde prostat kanseri saptama olasılığı % 25 - 79 arasında değişmektedir (**Kronz 2001, Bishara 2004, Dovey 2005, Eggener 2005, Gokden 2005, Joniau 2005, Moore 2005, Epstein 2006, Ongün 2016**). Klasik altı kadran biyopsilerin yerini daha çok örneklemeye dayanan biyopsi protokolleri almaya başladıkça, YDPİN sonrası tekrar biyopsilerde kanser belirleme oranları genel olarak düşmüştür. Güncel serilerde 10 kor ve üzeri örneklemelerle prostat biyopsisi yapılan ve YDPİN tanısı alan hastalarda, tekrar biyopsiler sonucunda prostat kanseri saptama olasılığı %20 civarında bulunmuştur (**Bishara 2004, Ongün 2016**).

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda, 6 kor protokolünün uygulandığı 1996-2005 yılları ile 12 kor protokolünün uygulandığı 2006-2018 yılları arasındaki iki dönemde değerlendirilen prostat iğne biyopsilerinde saptanan izole YDPİN'li olguları içeren bu araştırma; aynı yöntemle yürütülerek, iki aşamada yapıldı. Her iki aşamada da prostat iğne biyopsilerinde bir ya da daha fazla takip biyopsisi olan izole YDPİN tanısı almış olgularda, YDPİN odaklarının ve bunların histopatolojik özelliklerinin karsinom gelişimi ile ilişkisi araştırıldı. Altı kor ve oniki kor iğne biyopsisi protokollerinin uygulandığı bu iki döneme ait olguların klinikopatolojik bulgularının karşılaştırılması amaçlandı. Aynı zamanda, sistematik bir literatür taraması yapılarak, bu konuda yayınlanmış en büyük vaka serilerinin sonuçları derlendi.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma için, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alındı (GOAEK 2020 / 15.09; Proje no: 2020 /260).

İlk aşamada, Anabilim Dalımız rapor arşivi taranarak, 1 Ocak 1996 ve 31 Aralık 2005 tarihleri arasında değerlendirilen 6 korlu prostat iğne biyopsilerinin; ikinci aşamada da 1 Ocak 2006 ve 31 Aralık 2018 tarihleri arasında değerlendirilip, rapor edilen 12 korlu prostat iğne biyopsilerinin dökümü yapıldı. Adenokarsinom, biyopsi tekrarı olmayan izole YDPİN, atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP) ve benign prostat dokusu (BPD) tanısı alan olgular dışarıda bırakılarak, en az bir tekrar biyopsisi olan izole YDPİN olguları çalışmaya dahil edildi (Şema 1.). İlk ve son biyopsiler arasındaki takip süreleri kaydedildi. İlk aşamaya ait olgular 1. grup, ikinci aşamaya ait olgular 2. grup olarak kodlandı.

Her olguya ait hem başlangıç hem de takip biyopsilerinin Hematoksilen-Eozin ile boyanmış lamları arşivden çıkarılarak, ışık mikroskobunda (Olympus BX50) YDPİN tanısı için kabul edilen standart histopatolojik ölçütlere göre tekrar değerlendirildi (**Kamoi 2000, Kronz 2001).** Her hasta için başlangıç ve takip biyopsilerinde öneklenen ve YDPİN tutulumu gösteren kor sayıları kaydedildi. Biyopsilerde kor sayıları değişken olabileceği için, pozitif kor sayısının toplam kor sayısına bölünmesiyle elde edilen pozitif kor oranı da her biyopsi için hesaplandı. Gerek ilk, gerekse takip biyopsilerinde YDPİN tanısı alan olgulardaki tüm korların ve YDPİN'li odakların lineer uzunlukları oküler mikrometre ile ölçülerek YDPİN odaklarının tüm biyopsi örneğinde kapsadığı oran hesaplandı. Her biyopsi için toplam bez ve YDPİN'li bez sayıları sayılarak, YDPİN'li bez sayısının tüm biyopsi ömeğindeki bez sayısına oranı hesaplandı. YDPİN ile tutulan bezlerde tutulum oranı, her biyopsi için bez içi PIN yaygınlığı ve bezin tamamını tutup tutmamasına göre değerlendirildi. Her biyopside görülen yapısal PİN alt tipi/tipleri kaydedildi. PİN'li bezlerdeki nükleol belirginliğinin derecesi, x200 küçük ve x400 büyütmede belirgin nükleol içeren bezlerin varlığına göre iki grupta incelendi. YDPİN odaklarındaki belirgin nükleer pleomorfizmin varlığı, YDPİN'e eşlik eden yangı ve atrofik bezlerin varlığı, mitotik aktivite, müsin, kristaloid varlığı gibi histopatolojik bulgular aynca kaydedildi. Olguların takip biyopsilerine ait sonuçlar BPD, YDPİN ve karsinom olmak üzere üç ayrı grupta toplandı.

Histopatolojik bulguların bu gruplarla ilişkisi SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 25.0 paket programı kullanılarak, istatistiksel olarak Monte Carlo ki kare ve bağımsız t testleri ile değerlendirildi. P değerinin 0,05'ten küçük olması durumunda, gruplar arasındaki fark anlamlı kabul edildi. Sürekli ve kategorik değişkenler sırasıyla ortalama ± standart sapma ve yüzde olarak tanımlandı.

Ek olarak, en büyük vaka serilerinin raporlarını içeren (tekrarlanan biyopsilerle korelasyon sonuçları olan en az 100 YDPIN vakasından oluşan) sistematik bir literatür incelemesi de gerçekleştirildi. PubMed veri tabanı, ilgili literatür için 1990 ile 2020 yılları arasında tarandı. Arama terimleri "prostat" ve "iğne biyopsisi" ve "yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (YDPIN)" idi. Ayrıca, PubMed'de sunulan ilgili yayınlar ve ilgili referanslardaki alıntılar gözden geçirilerek, manuel bir arama da gerçekleştirildi. Eşleşen makalelerin tam metni ve referansları manuel olarak incelenerek, ek makaleler de bulundu veya kaldırıldı. İlgili gözlemsel çalışmaları belirlemek için, dahil etme kriterleri aşağıdaki gibiydi: (1) gözlemsel çalışma tasarımı olan; (2) YDPIN grubunun tanımı ve vaka sayısı açıkça belirtilen; (3) YDPIN grubundaki son histopatolojik malignite oranı rapor edilen; ve (4) tam metin bir yayın olarak İngilizce yazılan çalışmalar. Toplam prostat iğne biyopsisi sayısı (PİB), toplam YDPIN olgusu sayısı, PİB'den YDPIN tanı oranı ve YDPIN'de son histopatolojik malignite tanısı oranını içeren ilgili sonuçlar, çalışmaya dahil edilen makalelerde tarandı ve analiz edildi.

BULGULAR

Anabilim Dalımız'da 1996-2018 yılları arasında değerlendirilen toplam 6725 prostat iğne biyopsisi olgusu içerisinden, toplam 436'sına izole YDPİN tanısı konmuştu (% 6.5) **(Tablo 1).**

I. grup (6 kor biyopsi protokollü) olgular:

1 Ocak 1996 ve 31 Aralık 2005 tarihleri arasındaki 6 korlu biyopsi protokolünün uygulandığı 10 yıllık sürede değerlendirilip, rapor edilen toplam 1402 prostat iğne biyopsisinin dökümü yapıldığında, olguların 399'una adenokarsinom (% 28.4), 211'ine izole yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (YDPİN) (%15), 17'sine izole atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP) (% 1.2) ve 775'ine (% 55.2) benign prostat dokusu (BPD) tanısı verilmişti **(Tablo 1).** İzole YDPİN tanısı alan olgulardan 64'ünün takibinde tekrar biyopsilerinin olduğu saptandı **(Tablo 2).**

İlk gruptaki 64 izole YDPİN olgusunda, hasta yaşı 48 ile 86 arasında değişmekte olup; ortalama hasta yaşı 64.4 tü (SD=8.743). İlk biyopsiler öncesindeki serum PSA düzeyleri 1.1 ng/ml ile 20 ng/ml arasında değişmekte olup; ortalama 7.1 ng/ml'dir. Hastaların takip süreleri 1 ay ile 54 ay arasında değişmektedir ve ortalama takip süresi 12.4 aydır.

Tekrar biyopsilerinde 10 olguda (% 15.6) karsinom saptandı; 19 olguda (% 29.7) izole YDPİN varlığı devam etmiş, 35 olgu (% 54.7) ise BPD tanısı almıştı **(Tablo 3).**

Tekrar biyopsilerinde karsinom bulunan olgularda Gleason patern skor dağılımı ise; 8 hastada Gleason patern skor 6, Gleason grade grup 1 (8/10, %80); 1 hastada Gleason patem skor 7, Gleason grade grup 2 (1/10, %10) ve 1 hastada Gleason patern skor 8, Gleason grade grup 4 (1/10, %10) şeklindeydi **(Tablo 4) (Şema 2).**

Multifokal ve bilateral YDPİN olgularında, unifokal ya da multifokal ancak unilateral olgulara kıyasla, karsinom ve kalıcı YDPİN saptanma oranları daha yüksekti **(p=0.018) (Tablo 5,6).**

İlk biyopsilerinde ya da ilk tekrar biyopsilerinde YDPİN saptanan bezlerdeki belirgin nükleer pleomorfizm varlığı açısından, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p = 0.02). Tekrar biyopsilerinde BPD tanısı alan grupta izlenen belirgin pleomorfizm sıklığı, diğer gruplara göre çok daha düşüktü. Belirgin nükleer pleomorfizm varlığının tanı gruplarına göre dağılımı **Tablo 7**'de gösterilmektedir.

Hem ilk, hem de tekrar biyopsilerdeki YDPİN ile tutulum gösteren korların biyopsilerdeki oranı, her kordaki YDPİN içeren bezlerin yaygınlığı, sayısı ve bez içindeki tutulum oranı açısından tekrar biyopsilerinde karsinom gelişimi saptanan ve saptanmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p> 0.05).

Karsinom saptanan ve saptanmayan gruplar arasında YDPİN patern türü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Hem ilk hem de ikinci biyopsilerde saptanan PİN patern türleri göz önüne alındığında, olguların % 65.3'ünde tek tip (saf), % 34.7 sinde birden çok (bileşik) YDPİN paterni izlendi. Tekrar biyopsisinde karsinom saptanan tüm olgularda tek tip PİN paterni izlendi. **(p=0.013).** Farklı PİN paterni gösteren olgularımıza ait örnekler, **Resim 1, 2, 3** ve **4**'te sunulmaktadır.

II. grup (≥ 12 kor biyopsi protokollü) olgular:

2006-2018 yılları arasında ≥ 12 korlu biyopsi protokolünün uygulandığı 13 yıllık sürede bölümümüzde değerlendirilen toplam 5323 prostat iğne biyopsisinin 2038'ine adenokarsinom (% 38.3), 225'ine izole YDPİN (% 4.2), 73'üne ASAP (% 1.4) ve 2987'sine (% 56.1) BPD tanısı verilmişti **(Tablo 1).** İzole YDPİN tanısı alan olgulardan 50'sinin en az bir tekrar biyopsisi vardı **(Tablo 2).** Tekrar biyopsilerinde 12 olguda (% 24) karsinom saptandı. Üç olguda (% 6) izole YDPİN varlığı devam etmiş, 35 olgu (% 70) ise BPD tanısı almıştı **(Tablo 3).**

İkinci gruptaki olgularda, hasta yaşı 55 ile 94 arasında değişmekte olup; ortalama hasta yaşı 73.9'du (SD=7.785). Tekrar biyopsisinde karsinom saptanan hastaların yaş dağılımı ise 50 ile 90 arasında değişmekteydi (ortalama 70.9; SD: 10.389). Tekrar biyopsilerinde karsinom saptanan ve saptanmayan hasta grupları arasında ortalama hasta yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. (p>0.05).

İlk biyopsiler öncesindeki serum PSA düzeyleri 0.3 ng/mL ile 44.2 ng/mL arasında değişmekte olup; ortalama 9.6 ng/mL'dir. Hastaların takip süreleri ise 1 ay ile 107 ay arasında değişmektedir ve ortalama takip süresi 28.7 aydır.

Multifokal ve bilateral YDPİN olgularında, unifokal ya da multifokal ancak unilateral olgulara kıyasla, karsinom ve kalıcı YDPİN saptanma oranları daha yüksekti **(p=0.018) (Tablo 5, 6).**

İlk biyopsilerinde YDPİN saptanan bezlerdeki belirgin nükleer pleomorfizm varlığı açısından, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p = 0.02). Son biyopside BPD tanısı alan grupta izlenen belirgin pleomorfizm sıklığı, diğer gruplara göre çok daha düşüktü. Belirgin pleomorfizm varlığının tanı gruplarına göre dağılımı **Tablo 7**'de gösterilmektedir.

Hem ilk, hem de tekrar biyopsilerdeki YDPİN ile tutulum gösteren korların biyopsilerdeki oranı, her kordaki YDPİN içeren bezlerin yaygınlığı, sayısı ve bez içindeki tutulum oranı açısından tekrar biyopsilerinde karsinom gelişimi saptanan ve saptanmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Karsinom saptanan ve saptanmayan gruplar arasında YDPİN patern türü açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

Tekrar biyopsilerinde karsinom bulunan olgularda Gleason patern skor dağılımı ise; 8 hastada (% 66,7) Gleason patern skor 6, (Gleason grade grup 1); 2 hastada (% 16,7) Gleason patern skor 7, (Gleason grade grup 2); 1 hastada (% 8,3) Gleason patern skor 8, (Gleason grade grup 4); ve 1 hastada (% 8,3) Gleason patern skor 9, (Gleason grade grup 5) şeklindedir **(Tablo 4) (Şema 2).**

I.ve II. gruplardaki olguların bulgularının karşılaştırılması:

İlk gruptaki (6 korlu) olguların 10'unda (% 15.6), oniki kor biyopsili olguların ise 12'sinde (% 24) tekrar biyopsilerinde karsinom saptandı (p= 0.006) **(Tablo 3**. YDPİN görülen kor sayıları ≥2 olan olgularda, takip biyopsilerinde karsinom saptanma oranı, tek korda YDPİN izlenen olgulardan anlamlı derecede yüksek bulundu (p= 0.007) **(Tablo 5).** Multifokal ve bilateral YDPİN olgularında, unifokal ya da multifokal ancak unilateral olgulara kıyasla, karsinom ve kalıcı YDPİN saptanma oranları da daha yüksekti (p= 0.018) **(Tablo 6).** Hem 6 hem de 12 korlu biyopsi gruplarında, YDPİN'li bezlerde belirgin nükleer pleomorfizm varlığı, karsinom saptanan olgularda anlamlı derecede sıktı (p= 0.02) **(Tablo 7).** Diğer histopatolojik bulgularla anlamlı ilişki saptanmadı (p > 0.05).

Sistematik literatür derlemesi:

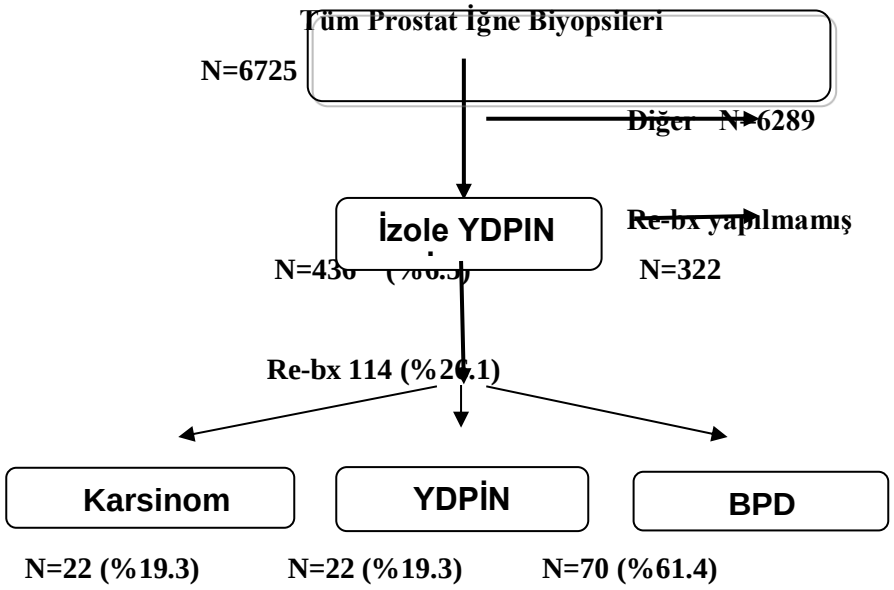
Sistematik literatür incelememiz, tekrar biyopsi korelasyon sonuçları olanYDPIN tanılı en az 100 olgudan oluşan en büyük çalışmalar arasında % 25.5 (% 13 – 38 aralığında) genel malignite oranı ortaya çıkarmıştır. Ayrıca farklı merkezlerde, YDPIN tanısının kullanımında % 1 - 10 arasında değişen raporlama oranları ile önemli değişkenlikler gözlenmiştir. Sistematik analize dahil edilen en kapsamlı çalışmalar (en büyük vaka serilerinde tekrar biyopsi korelasyonlu toplam 5622 vaka), **Herawi** ve ark., **El-Fakharany** ve ark., **Merrimen** ve ark., **Sakr** ve ark., **Girasole** ve ark., **Lee** ve ark., **Roscigno** ve ark., **Pierson** ve ark., **Kronz** ve ark., **Eskiçorapçı** ve ark., **Schiesinger** ve ark., **Gökden** ve ark., **Kim** ve ark., **Siever** ve ark., **Liete** ve ark., **Bishara** ve ark., **O'dowd** ve ark., **Sakr** ve ark., **Postma** ve ark. **ve Davidson** ve ark. tarafından rapor edilmiş ve rapor edilen verileriyle birlikte, **Tablo 8**'de aynı sırayla listelenmiştir.

TABLOLAR

Tablo 1. 6 korlu (1996-2005) ve 12 korlu (2006-2018) protokollerin uygulandığı prostat iğne biyopsilerinde histopatolojik tanıların dağılımı.

	6 korlu **I. Grup**	**12 korlu** **II. Grup**	**Toplam**
Adenokarsinom (%)	399 (28.4)	2038 (38.3)	2437 (36.2)
YDPİN (%)	**211 (15.0)**	**225 (4.2)**	**436 (6.5)**
BPD (%)	775 (55.2)	2987 (56.1)	3762 (55.9)
ASAP (%)	17 (1.2)	73 (1.4)	90 (1.3)
Toplam	**1402 (20.9)**	**5323 (79.1)**	**6725 (100)**

Şema 1. Çalışma Algoritması



Tablo 2. Tekrar biyopsisi yapılmış izole YDPİN'li hastaların klinikopatolojik özelliklerinin iki grup arasında karşılaştırılması.

	6 korlu I. Grup	**12 korlu II. Grup**	**Hepsi**	***P* değeri**
Toplam prostat iğne biyopsi sayısı	1402	5323	6725	
Toplam YDPİN tanılı olgu	211 **(15.0)**	225 **(4.2)**	436 **(6.5)**	
Tekrar biyopsili YDPİN olgu sayısı	**64**	**50**	**114**	
YDPİN'li olguların yaş ortalaması	64.4	73.9	68.6	*0.001*
Multifokal YDPİN'li olgu sayısı (%)	32 **(50.0)**	15 **(30.0)**	47 **(41.2)**	*0.036*
Bilateral YDPİN'li olgu sayısı (%)	24 **(37.5)**	7 **(14.0)**	31 **(27.2)**	*0.019*
Karsinom saptanan olgu sayısı (%)	10 **(15.6)**	12 **(24.0)**	22 **(19.3)**	*0.006*

Tablo 3. İzole YDPİN'li 6 ve 12 korlu biyopsilerin tekrar biyopsi tanılarının dağılımı**.**

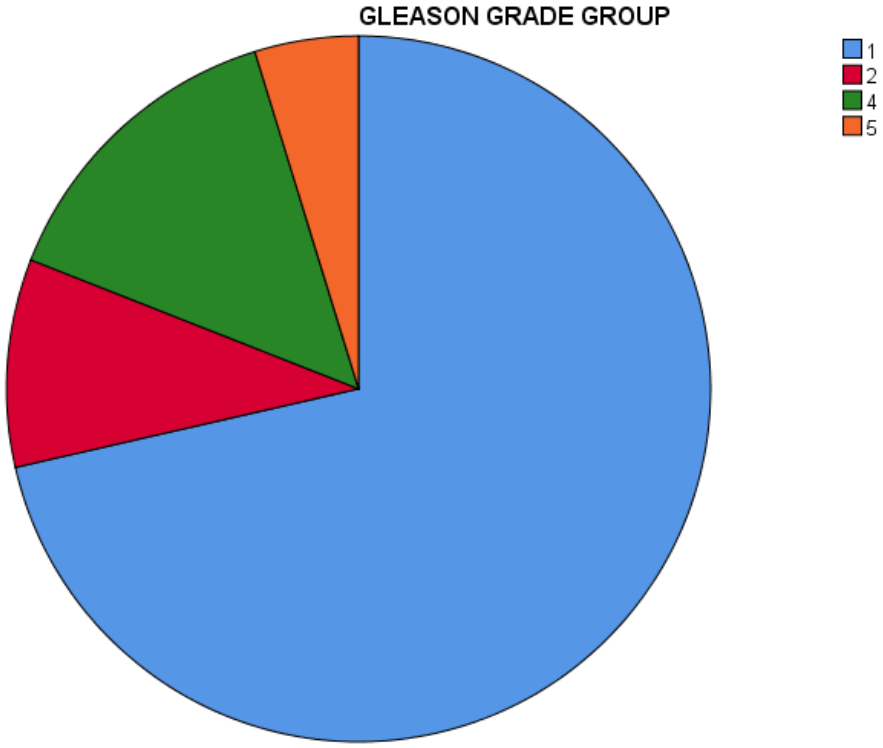
Tekrar biyopsi tanısı	**6 korlu biyopsiler (I. Grup) (%)**	**12 korlu biyopsiler (II. Grup) (%)**	**Toplam (%)**
Karsinom	10 (15.6)	12 (24.0)	22 (19.3)
YDPİN	19 (29.7)	3 (6.0)	22 (19.3)
Benign prostat dokusu	35 (54.7)	35 (70.0)	70 (61.4)
Toplam olgu sayısı	**64 (100)**	**50 (100)**	**114 (100)**

p = 0.006

Tablo 4. Tekrar biyopsilerinde karsinom saptanan olgularda tümörlerin Gleason skor ve Gleason grade grup dağılımı (N=22)

Karsinom olgularının Gleason skoru (GS)	**Gleason grade grup**	**Olgu sayısı**	**Yüzde oranı (%)**
GS 3+3= 6	1	16	72.7
GS 3+4= 7	2	3	13.6
GS 4+4= 8	4	2	9.1
GS 4+5= 9	5	1	4.5
TOPLAM		**22**	**100**

Şema 2. Tekrar biyopsilerinde karsinom saptanan olgularda tümörlerin Gleason grade grup dağılımı (N=22)



Tablo 5. YDPİN'li kor sayısına göre tekrar biyopsi tanılarının dağılımı**.**

YDPİN'li kor sayısı	**Karsinom (n) (%)**	**YDPİN (n) (%)**	**Benign prostat dokusu (n) (%)**	**Toplam olgu sayısı (n) (%)**
1 kor	10 (14.9)	8 (11.9)	49 (73.1)	67 **(100)**
≥2 kor	12 (25.5)	14 (29.8)	21 (44.7)	47 **(100)**
Toplam olgu sayısı	**22**	**22**	**70**	**114**

p=0.007

Tablo 6. İzole YDPİN görülen kor odağı ve lateralite durumunun, tekrar biyopsi tanılarına göre dağılımı.

YDPİN'li kor	**Karsinom (n) (%)**	**YDPİN (n) (%)**	**Benign prostat dokusu (n) (%)**	**Toplam olgu sayısı (n) (%)**
Unifokal / Unilateral	10 (14.9)	8 (11.9)	49 (73.1)	67 (100)
Multifokal / Unilateral	4 (25.0)	3 (18.8)	9 (56.3)	16 (100)
Multifokal / Bilateral	8 (25.8)	11 (35.5)	12 (38.7)	31 (100)
Toplam olgu sayısı	**22**	**22**	**70**	**114**

p= 0.018

Tablo 7. İzole YDPİN'li ilk biyopsi örneklerinde belirgin nükleer pleomorfizm varlığının tekrar biyopsi tanılarına göre dağılımı[a]

Nükleer Pleomorfizm varlığı	**Karsinom (%)**	**YDPİN (%)**	**Benign prostat dokusu (%)**	**Toplam olgu sayısı**
Pleomorfizm var	15 (28.9)	13 (25.9)	24 (46.2)	52 (100)
Pleomorfizm yok	6 (13.3)	3 (6.7)	36 (80.0)	45 (100)
Toplam olgu sayısı	**21**	**16**	**60**	**97**

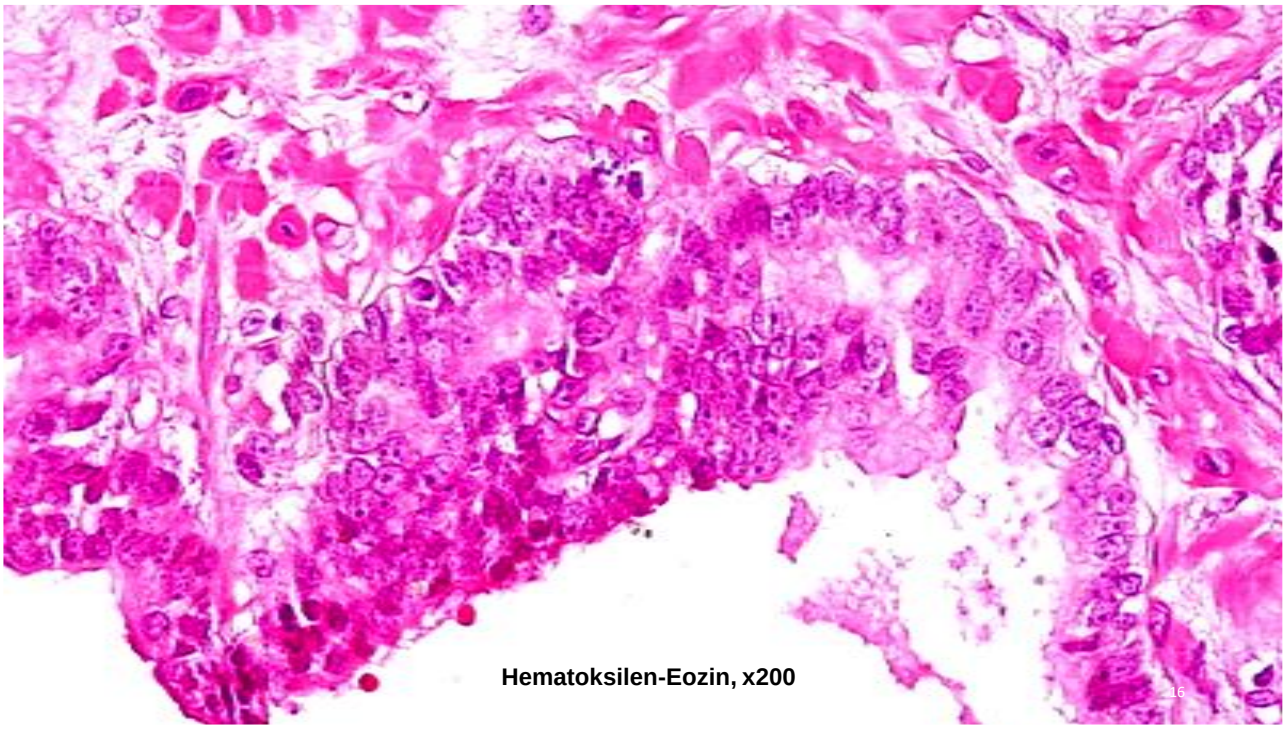
[a] *Olguların 97'sinin lamları tekrar değerlendirildi.* ***p = 0.02***

Tablo 8. Büyük vaka serilerinde (≥100 hasta) yapılmış çalışmalarda, ilk biyopsisi izole YDPİN tanılı olguların tekrar biyopsilerinde karsinom saptanma oranları ve Gleason grade grup durumları.

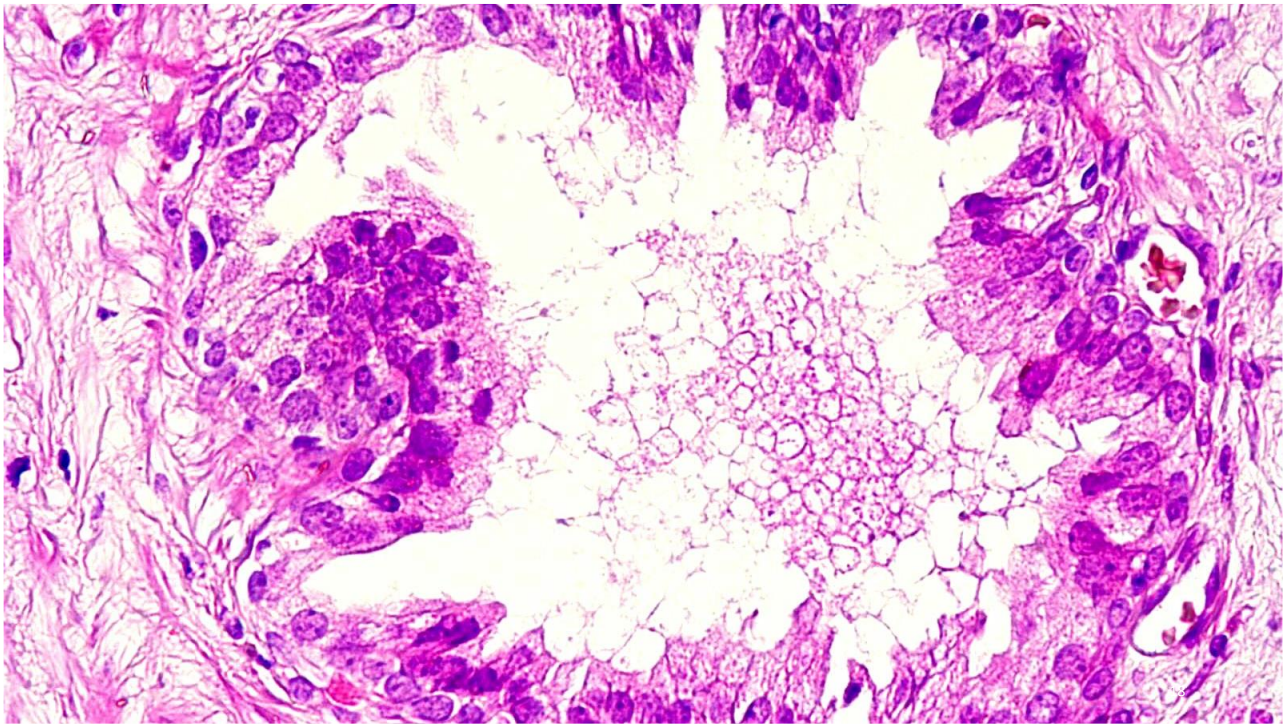
Çalışma / Yazar	**Basım yılı**	**Re-Bx yapılan toplam YDPİN olgusu sayısı**	**Karsinom saptanan olgu sayısı**	**Karsinom saptanma oranı (%)**	**Gleason grade grup ≥ 2 karsinom olgusu (%)**
Herawi ve ark.	2	791	143	18	
El-Fakharany ve ark.	2005	585	196	33.5	
Merrimen ve ark.	2009	564	155	27.5	
Sakr ve ark.	2003	540	146	27	
Girasole ve ark.	2006	358	79	22.1	
Lee ve ark.	2011	314	77	24.5	
Roscigno ve ark.	2011	262	83	31.7	
Pierson ve ark.	2004	249	52	21	
Kronz ve ark.	2001	245	79	32.2	
Eskiçorapçı ve ark.	2007	211	54	25.6	
Schiesinger ve ark.	2005	204	47	23	

Tablo 8. Büyük vaka serilerinde (≥100 hasta) yapılmış çalışmalarda, ilk biyopsisi izole YDPİN tanılı olguların tekrar biyopsilerinde karsinom saptanma oranları ***DEVAMI***

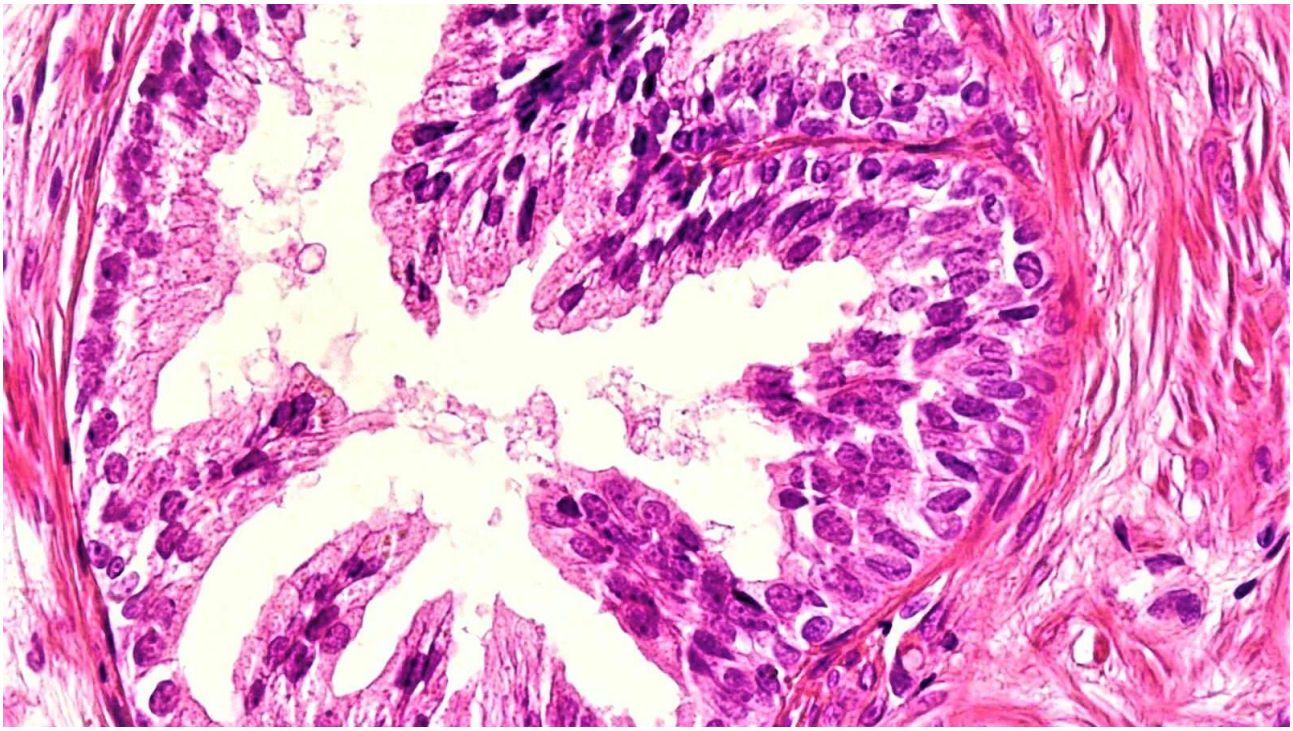
Çalışma / Yazar	**Basım yılı**	**Re-Bx yapılan toplam YDPİN olgusu sayısı**	**Karsinom saptanan olgu sayısı**	**Karsinom saptanma oranı (%)**	**Gleason grade grup ≥ 2 karsinom olgusu (%)**
Gökden ve ark.	2005	190	58	30,5	
Kim ve ark.	2015	149	33	22.1	
Siever ve ark.	2003	145	36	25	
Liete ve ark.	2005	142	19	13	
Bishara ve ark.	2001	132	38	28.8	
O'dowd ve ark.	2000	125	28	22.6	
Turan ve ark.	***2020***	***114***	***22***	***19.3***	***(6/22) 27.3***
Sakr ve ark.	*2003*	101	*38*	38	
Postma ve ark.	2004	101	13	13	
Davidson ve ark.	1996	100	35	35	
TOPLAM		**5622**	**1431**	**25.5**	



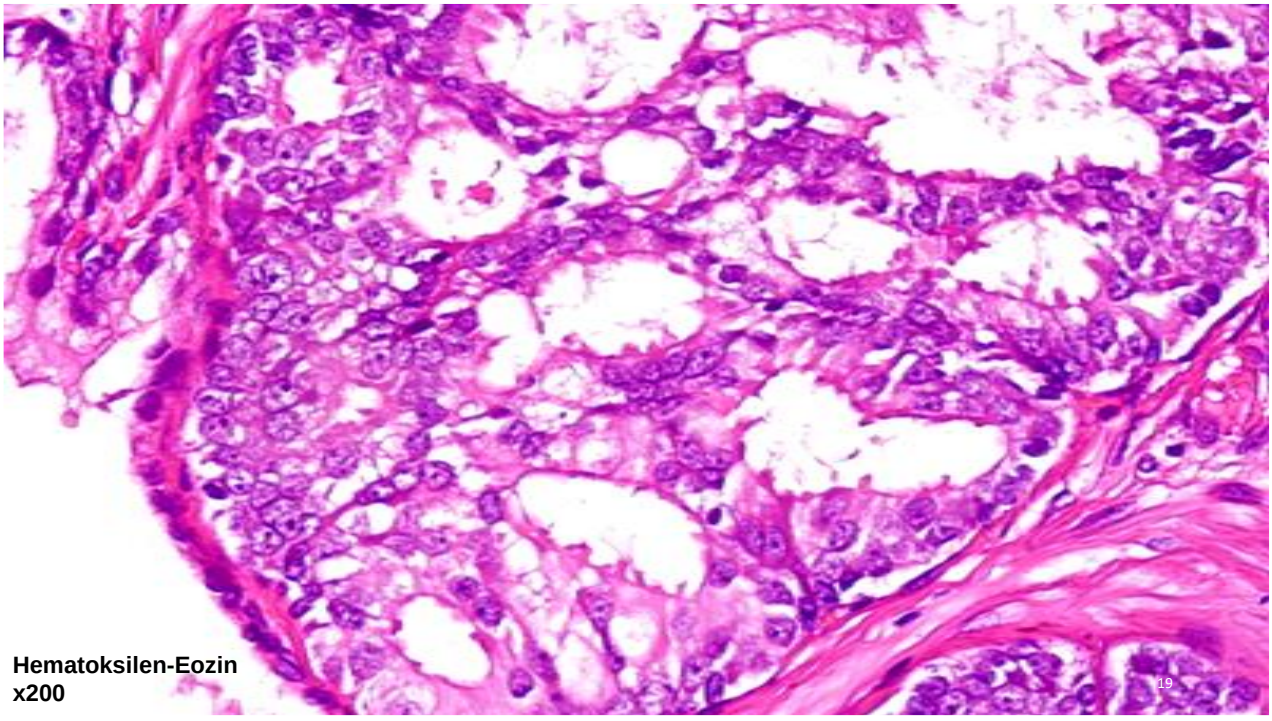
Resim 1. “Flat” tipte YDPİN.



Resim 2. “Tufting” tipte YDPİN.



Resim 3. “Mikropapiller” tipte YDPİN.



Resim 4. “Kribriform” tipte YDPİN.

TARTIŞMA

YDPIN'in prostat karsinomu için bir risk faktörü olarak rolü, yeterince aydınlatılamamıştır. YDPIN genetik olarak prostat karsinomu ile ilişkili olsa da, literatürde YDPIN tanısı konulduktan sonra prostat karsinomu insidansı açısından tam olarak yorumlanamayan %2'den %100'e değişen çok geniş bir aralık bildirilmiştir. Altılı (sextant) biyopsilerden genişletilmiş biyopsi protokollerine geçiş ile sorun daha da fazla karmaşıklaşmıştır. **(Schlesinger 2005, Epstein** ve **Herawi 2006, Merrimen 2009, Lee, 2010)**

YDPIN'in klinik önemi, prostat karsinomu için bir belirteç olarak tahmin değeriyle ilgilidir. 1996'lı yıllardan 2018'e dek yapılan büyük vaka serilerinde yapılan farklı çalışmalarda, prostat iğne biyopsilerinde saptanan izole YDPİN'in görülme sıklığı % 0.6 - 24.6 arasındaki geniş aralıkta değişmektedir. Ortalama YDPİN sıklığı % 7.7 olup, ortanca değer % 5.2'dir (**Bostwick 1995, Wills 1997, Lefkowitz 2001**, **Abdel-Khalek 2004**). Bizim çalışmamızda saptadığımız % 6.5 izole YDPİN oranı da genel ortalama civarındadır.

İlk YDPIN tanısından sonra prostat karsinomu saptama oranı, 1990'ların başında % 50 -40'dan, son yıllardaki çalışmalarda % 35 -20'ye düşmüştür. Sextanttan genişletilmiş veya çift sekstant protokole prostat örneklemesindeki değişikliğin, bu azalmadan büyük ölçüde sorumlu olduğu düşünülmektedir **(Merrimen 2009, Roscigno, 2011)**

İlk prostat biyopsisi benign olarak değerlendirilen hastaların tekrar biyopsilerinde prostat kanseri saptama olasılığı ise %10-20 arasındadır (**Gallo 2008, Ongün 2016**)

Eskiçorapçı ile **Gökden** ve ark tarafından, YDPIN'in yalnızca ardışık sekstant biyopsilerde bulunduğunda karsinom tespiti için bir risk faktörü olduğu savunulmuştur. Sunulan veriler, izole YDPIN tanısı sonrasında tekrar biyopsi stratejilerinin yeniden değerlendirilmesini ve YDPIN'li tüm hastalar için tekrar biyopsinin mutlak gerekliliğinin yeniden sorgulanmasını gündeme getirmektedir **(Gökden 2005, Eskiçorapçı 2007)**

İzole YDPİN tanısını takiben yapılan tekrar biyopsilerindeki karsinom saptama oranlarının günümüzde daha düşük olmasının, daha genişletilmiş (ortalama ≥12 kor) örneklemeyi hedefleyen biyopsi yaklaşımının sonucu olduğu görüşü vardır (**Herawi 2006, Netto 2006**). Buna göre, 6 korlu biyopsi tekniği ile alınan ilk biyopsilerde büyük olasılıkla YDPİN'e eşlik eden küçük ve düşük evredeki kanserler atlanmakta ve olgular izole YDPİN tanısı almaktadırlar. İlk biyopsiden sonraki tekrar biyopsilerinde daha yaygın örneklemeyi amaçlayan ≥12 kor biyopsi yaklaşımı uygulandığında, YDPIN'e eşlik eden kanseri saptayabilme olasılığı da artmaktadır. İlk biyopside ≥12 korun örneklendiği olgularda, var olan kanser odakları daha yüksek olasılıkla tespit edilebilmektedir. Bu yüzden de ≥12 korlu ilk biyopsilerde verilen izole YDPİN tanısı, 6 korlu biyopsilere göre daha güvenilir olmaktadır. Bu durumda, tekrar biyopsilerinde de ≥12 korun örneklendiği olgularda, karsinom saptama olasılığının düşük olması beklenmektedir. Oniki ve daha fazla korun örneklendiği ilk biyopsilerde, YDPİN ile birlikte olan kanseri saptamak kolaylaşmakta ve yanıltıcı izole YDPİN tanısı verme olasılığı azalmaktadır. Böylece takip biyopsilerinde saptanan kanserler, izole YDPİN tanısından sonra gelişen kanserleri temsil etmektedir. Günümüzde YDPIN tanısı sonrası tekrar biyopsilerinde saptanan kanser oranlarının geçmiş yıllara göre daha düşük olmasının temel nedeni de bu kabul edilmektedir (**Herawi 2006).**

Çalışmamızın ilk grubunda saptanan izole YDPİN sıklığının bildirilen insidans oranlarından daha yüksek olmasının olası nedeni, değerlendirdiğimiz biyopsilerin büyük çoğunluğunun 6 korlu yöntemle örneklenmiş olmasıdır. 2006 yılında hastanemiz Üroloji Kliniği'nde prostat iğne biyopsilerinde standart ≥12 korlu örnekleme yöntemi uygulanmaya başlanmıştır. İlk grupta, tekrar biyopsisinde karsinom saptanan 10 hastanın tümünün ilk biyopsileri 2006 yılından önce yapılmıştır ve hastaların ilk biyopsilerinde örneklenen kor sayısı 6 dır. Ancak çalışmamızda 2006 ve sonrasında standart 12 korlu örnekleme yönteminden sonra tanı alan izole YDPIN olgularının sıklığı beklendiği şekilde azalırken; tekrar biyopsilerinde saptanan karsinom oranı artmıştır ve sonuçlarımız yukarıda açıklanan yaklaşımın doğruluğunu kısmen desteklemiştir. İki grubun ortalama yaşları arasındaki belirgin farkın da bu sonuçta önemli olabileceği görüşündeyiz.

Çalışmaların çoğu, çalışma süresi boyunca izole YDPIN tanısı konan toplam hasta sayısını ve takip biyopsilerinde saptanan karsinomların Gleason skorunu bildirmemiştir. **Girasole** ve ark. bir ürolojik patoloji referans laboratuvarından 42.667 biyopsiyi gözden geçirerek, 1.293 hastadan (% 3) alınan ilk biyopsilerde izole YDPIN belirlemiştir **(Girasole, 2009).**

YDPIN'in ilk teşhisinin ardından tekrar biyopsi için optimum zamanlama ve teknikle ilgili olarak da pek çok makale yazılmıştır. Bununla birlikte, YDPIN'li hastaların yönetimi konusunda fikir birliği yoktur **(Kim, 2015).** Çoğu grup, bu durumda tekrar biyopsinin endike olduğu ve örneklemenin ilk tanı bölgesiyle sınırlanması yerine tüm bezi içermesi gerektiği konusunda hemfikirdir **(Girasole, 2006).** Tekrar biyopsisi için önerilen zaman aralığı açısından 3 ile 6 ay, 6 ile 12 ay ve 3 yıl olacak şekilde farklı yaklaşımlar ortaya konmuştur (**Aboseif 1995, Maatmam 2001, Lefkowitz 2002).**

İzole YDPİN lezyonlarının iğne biyopsilerindeki yaygınlığının takip biyopsilerindeki kanser riski ile ilişkisi farklı çalışmalarda tutulan kor sayıları, lezyonların lineer yaygınlığı ve tutulan bez sayılarına ait verilerin incelenmesiyle ortaya konulmaya çalışılmıştır. YDPİN'li olgularda PIN tutulumu gösteren kor sayılarının takip biyopsilerindeki kanser riski ile ilişkisini değerlendiren çalışmalarda farklı sonuçlar ortaya konulmuştur.

Kronz ve ark. nın yaptığı çalışmada PİN tutulumu gösteren kor sayısı arttıkça, tekrar biyopsilerde kanser riskinin arttığı; bunun da kanser riskini saptamada tek histopatolojik belirteç olduğu saptanmıştır (**Kronz 2001**). Ardından, **Roscigno** ve ark., **Bishara** ve ark. ile **Abdel-Khalek** ve ark. da, ilk biyopsilerinde, 2 ya da daha fazla korda YDPİN tutulumu gösteren olgular ile yalnız 1 korda YDPİN tutulumu gösteren olguların tekrar biyopsilerindeki kanser bulunma riskleri arasında anlamlı fark olduğunu bildirmişlerdir (**Abdel-Khalek 2004, Bishara 2004, Roscigno 2004). Netto** ve **Epstein** ise makalelerinde, izole YDPİN'in yaygın olduğu (≥ 4 korda YDPİN) olgularda, takip biyopsilerinde kanser saptama riskinin 70 yaş ve üzerindeki hastalarda, daha genç hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir **(Netto 2006).**

Lee ve ark. 2010'da, hem multifokal hem de bilateral YDPIN'in prostat karsinomunu tespiti için, sırasıyla % 29 ve % 37 oranında artan bir risk taşıdığını yayınlamışlardır **(Lee, 2010).**

2015'te**, Kim** ve ark. nın çalışmasında da, ilk biyopside tek korda YDPIN bulunan hastaların % 16.7'si ve ≥2 korda YDPIN olan hastaların % 30.5'inde prostat karsinomu saptanmıştır. Kanser tespit oranı iki alt grup arasında istatistiksel olarak da anlamlı derecede farklıdır ($p<0.05$). Aynı çalışmada, tek korda YDPIN'li ve BPD tanılı hastalarda benzer kanser tespit oranları (sırasıyla % 16.7 ve % 14.6, $p>0.05$) saptanmıştır. Bu nedenle, ilk biyopsi sonuçları yorumlanırken, YDPIN 'li hastalarda pozitif kor sayısına göre potansiyel prostat karsinomu riskinin mutlaka göz önünde bulundurulması vurgulanmıştır **(Kim, 2015).**

Bizim çalışmamızda, hem başlangıç hem de takip biyopsilerinde saptanan izole YDPİN'li kor sayısı yanında, lateralitenin de değerlendirilmesi yapıldı; ve izole YDPİN'li kor sayısı ≥2 ve bilateral olan YDPİN olguları ile tek odaklı YDPİN olguları arasında, sonraki biyopsilerde kanser görülme oranları açısından, istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Literatürde belirgin nükleer pleomorfizm varlığının karsinom ile ilişkisini sorgulayan, ulaşabildiğimiz tek ayrıntılı histopatolojik çalışma **Kronz** ve ark. tarafından yapılmıştır. **Kronz** ve ark. nın 245 olguluk serisinde, belirgin şekilde pleomorfik çekirdeklere sahip YDPİN olgularının takip biyopsilerinde, bunların % 33'ünde kanser saptanmıştır**.** Ancak bu çalışmada, YDPİN olgularında belirgin nükleer pleomorfizm varlığı ile tekrar biyopsilerinde karsinom saptanması arasında, istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilememiştir (**Kronz 2001**). Bizim çalışmamızda ilk biyopsilerinde izole YDPİN tanısı konan ve takip biyopsilerinde BPD tanısı alan grupta, ilk biyopsilerindeki YDPİN'li bezlerde izlenen belirgin nükleer pleomorfizm sıklığı, diğer tanı gruplarına göre anlamlı derecede daha düşüktü. Tekrar biyopsilerinde kalıcı YDPİN ve karsinom saptanan olguların, ilk biyopsilerindeki belirgin nükleer pleomorfizm sıklığı ise tekrar biyopsilerinde BPD saptanan olgulara göre anlamlı derecede yüksekti.

YDPİN'li bezlerdeki yapısal patern ile takip biyopsisindeki karsinom riski arasındaki ilişkiyi inceleyen yayınlarda, gözlenen paternlerin yapısal türü esas alınmış, paternin saf ya da bileşik oluşunun karsinom riski ile ilişkisi ayrıca değerlendirilmemiştir. Bizim çalışmamızda, ilk ve ikinci biyopsilerde izlenen saf ve bileşik

paternlerin tümü, patern türleri ve sıklık sırasına göre ayrıntılı olarak değerlendirildi; hem yapısal patern türüne, hem de izlenen paternin saf ya da bileşik oluşuna göre kodlandı. Takiplerinde kanser bulunan ve bulunmayan gruplar arasında, yapısal PİN paterninin türü irdelendiğinde, anlamlı fark bulunmadı. İlk grupta takip biyopsilerinde tümör saptanan olguların tümünde saf PİN paterni izlendiği dikkati çekerken; ikinci grupta (≥12 korlu), benzer bir ilişki gösterilemedi. Saf PİN paterni izlenen olgularda, özellikle kribriform patern, kribriform karsinom ile ayırıcı tanı sorunu oluşturabilir. Yine YDPİN-benzeri duktal adenokarsinom, ayırıcı tanı zorluğu yaratabilir. Bu antitelerin tanı kriterlerinin netleşmesiyle ve immünohistokimyasal incelemenin yardımıyla, ayırıcı tanı sorunları günümüzde daha kolay aşılmaktadır.

Diğer taraftan, tekrar biyopsilerinde kalıcı YDPIN, daha önce vakaların % 5 ila % 43'ünde bildirilmiştir. **Gökden** ve ark. nın deneyimlerine göre, kalıcı YDPIN'li olgulara ardışık tekrar biyopsi yapılmalıdır; çünkü kendilerinin bu olgularda kanser tespit riski % 41'dir **(Gökden 2005).** Çalışmamızda, tekrar biyopsilerinde yeniden izole YDPİN (kalıcı YDPİN) tanısı alan olgularımızın oranı % 19.3'tür. Bu oranın, ilk biyopsilerinde multifokal ve bilateral YDPİN bulunan olgularda % 35.5'e yükseldiği dikkati çekmektedir. Mevcut veriler, özellikle bu alt grubun daha yakından takibinin gerekliliğini kuvvetle düşündürmektedir.

Retrospektif yapıları ve çoğunda prostat bezinin yetersiz örneklemesini sağladığı artık bilinen biyopsi protokollerinin kullanımı, literatürdeki çalışmaların kısıtlılıkları arasındadır, Ancak, ilk biyopside alınan kor sayısı hastanın izlemini yapan ürolog tarafından belirlenmektedir ve PSA seviyesi, prostat hacmi veya DRE bulguları gibi çeşitli parametrelerden etkilenmiş olabilir.

Yaptığımız sistematik literatür derlemesinde, iğne biyopsisisinde izole YDPIN'in ilk teşhisinin ardından, takip tekrar biyopsisinde karsinom insidansı, en büyük seriler için % 13 ila % 38 aralığında değişmektedir. Bu serilerde, iğne biyopsisinde YDPIN tanısı konulduktan sonra, değişken takip aralıkları bildirilmiştir. Takip süresinin uzunluğu ve tekrarlanan biyopsi seanslarının sayısı da, tekrar biyopside karsinom tespit oranlarını etkilemiş olabilir.

Wills ve ark. prostat biyopsileri için kullanılan fiksatif tipinin, bazı merkezlerdeki YDPİN tanısındaki yüksekliğin sebebi olabileceğini ileri sürmüşlerdir (**Wills 1997**). Laboratuvarımızda, tüm süreç boyunca Holland fiksatifi kullanılmıştır. Bu nedenle, karşılaştırmalı analizimizin, kullanılan fiksatiften etkilenmediği düşüncesindeyiz.

İzole YDPIN tanısı konulduktan sonra, tekrar prostat biyopsisinin gerekliliği ve zamanlaması tartışmalı olmaya devam etse de; mevcut veriler, tekrar biyopsilerde örneklemenin artmasının, YDPİN tanılı hastalarda prostat karsinomunun daha fazla saptanmasını sağlayacağı yönündedir. Gleason skor 6 olguların tespitinin artması endişesi, klinik olarak önemli malignitelerin atlanması riskine karşı tartılmalıdır.

Çıkarılan sonuçlar, görece küçük çalışma popülasyonu ve çalışmanın retrospektif doğası nedeniyle bir şekilde sınırlı olabilir. Ancak verilerimiz, bilateral ve multifokal YDPİN'in, tekrar biyopsilerde daha yüksek bir karsinom riski taşıdığını göstermektedir. Dolayısıyla biz de bu spesifik yüksek riskli popülasyonda, ardışık tekrar biyopsilerin gerekli olduğuna inanıyoruz.

SONUÇ:

1996-2005 yılları arasındaki dönemde değerlendirilen 6 korlu prostat iğne biyopsilerinde izole YDPİN'in görülme sıklığı %15'tir. Aynı dönemde izole YDPİN tanısı almış olan hastalardan en az bir tekrar biyopsi yapılan hastaların %15.6'sının takibinde karsinom saptanmıştır. 2006-2018 yılları arasındaki dönemde değerlendirilen 12 korlu prostat iğne biyopsilerinde ise, izole YDPİN'in görülme sıklığı %4.2 olup; en az bir tekrar biyopsi yapılan hastaların takibinde, %24'ünde karsinom saptanmıştır.

Prostat iğne biyopsilerinde izole YDPIN saptanan olgularda, YDPİN'li kor sayısı, bilateralite ve PİN içindeki belirgin nükleer pleomorfizmin tekrar biyopsilerinde karsinom saptanacak hastaları öngörmede yardımcı

histopatolojik bulgular olduğu sonucuna varılmış olup; bu histopatolojik özelliklerin izlendiği olguların, klinik parametrelerin yanısıra tekrar biyopsilerle de daha yakın takibi önerilmelidir.

KAYNAKLAR

Abdel-Khalek M, El-Baz M, Ibrahiem el-H. (**2004).** Predictors of prostate cancer on extended biopsy in patients with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia: a multivariate analysis model. *BJU Int*. 94(4):528-533. doi:10.1111/j.1464-410X.2004.04996.x

Aboseif S, Shinohara K, Weidner N, Narayan P, Carroll PR (**1995**). The significance of prostatic intra-epithelial neoplasia. *Br J Urol*. 76(3):355-359. doi:10.1111/j.1464 410x.1995.tb07714.x

Akhavan A, Keith JD, Bastacky SI, Cai C, Wang Y, Nelson JB. **(2007).** The proportion of cores with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on extended-pattern needle biopsy is significantly associated with prostate cancer on site-directed repeat biopsy. *BJU Int*. Apr 99(4):765-769. doi:10.1111/j.1464-410X.2006.06681.x

Applewhite JC, Matlaga BR, McCullough DL. (**2002**). Results of the 5 region prostate biopsy method: the repeat biopsy population. *J Urol*. 168(2):500-503.

Babaian RJ, Toi A, Kamoi K, et al. (**2000).** A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy. *J Urol*. 163(1):152-157.

Bishara T, Ramnani DM, Epstein JI. (**2004**). High-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy: risk of cancer on repeat biopsy related to number of involved cores and morphologic pattern. *Am J Surg Pathol*. 28(5):629-633. doi:10.1097/00000478-200405000-00010

Borboroglu PG, Comer SW, Riffenburgh RH, Amling CL. (**2000**). Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies. *J Urol*. 163(1):158-162.

Borboroglu PG, Sur RL, Roberts JL, Amling CL. (**2001**). Repeat biopsy strategy in patients with atypical small acinar proliferation or high grade prostatic intraepithelial neoplasia on initial prostate needle biopsy. *J Urol*. 166(3):866-870.

Bostwick DG, Montironi R. (**1995**). Prostatic intraepithelial neoplasia and the origins of prostatic carcinoma. *Pathol Res Pract*. 191(9):828-832.

Bostwick DG, Montironi R, Sesterhenn IA. (**2000**). Diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia: Prostate Working Group/consensus report. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 205):3-10. doi:10.1080/003655900750169266

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. (**2020).** Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [published correction appears in CA Cancer J Clin. Jul;70(4):313]. *CA Cancer J Clin*. **2018**;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492

Che M, Sakr W, Grignon D. (**2003).** Pathologic features the urologist should expect on a prostate biopsy. *Urol Oncol*. 21(2):153-161. doi:10.1016/s1078-1439(03)00008-5

Chon CH, Lai FC, McNeal JE, Presti JC Jr. (**2002**). Use of extended systematic sampling in patients with a prior negative prostate needle biopsy. *J Urol*. 167(6):2457-2460.

Davidson, D.G. Bostwick, J. Qian, *et al.* **(1995).** Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies *J Urol,* 154 pp. 1295-1299

Djavan B, Ravery V, Zlotta A, et al. (**2001**). Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop?. *J Urol*. 166(5):1679-1683.

Dorin RP, Wiener S, Harris CD, Wagner JR. (**2015**). Prostate atypia: does repeat biopsy detect clinically significant prostate cancer? *Prostate*. 75(7):673-678. doi:10.1002/pros.22950

Dovey Z, Corbishley CM, Kirby RS. (**2005**). Prostatic intraepithelial neoplasia: a risk factor for prostate cancer. *Can J Urol*. 12 Suppl 1:49-100.

Eggener SE, Roehl KA, Catalona WJ. (**2005**). Predictors of subsequent prostate cancer in men with a prostate specific antigen of 2.6 to 4.0 ng/ml and an initially negative biopsy. *J Urol*. 174(2):500-504. doi:10.1097/01.ju.0000165203.40973.0f

Egevad L, Allsbrook WC, Epstein JI. (**2006).** Current practice of diagnosis and reporting of prostatic intraepithelial neoplasia and glandular atypia among genitourinary pathologists. *Mod Pathol*. 19(2):180-185. doi:10.1038/modpathol.3800522

El-Fakharany MM, Wojno KJ. **(2005).** Significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in the era of extended prostatic needle biopsies [Abstract]. *Mod Pathol*. 18:138A.

Epstein JI, Algaba F, Allsbrook WC, Bastacky S, Boccon-Gibod L, De Marzo

AM, Egevad L, Furusato M, Hamper UM, De Marzo AM, Helpap B, Humphrey PA,

Ickowski KA, Lopez-Beltran A, Montironi R, Rubin MA, Sakr WA, Samaratunga H,

Parkin DM. **(2004).** Acinar Adenocarcinoma. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JL, Sesterhenn

IA, eds. World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology and

Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARC

Pres, 2004:162-192.

Epstein JI, Grignon DJ, Humphrey PA, et al. (**1995**). Interobserver reproducibility in the diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol*. 19(8):873-886. doi:10.1097/00000478-199508000-00002

Epstein JI, Herawi M. (**2006**). Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol*. 175(3 Pt 1):820-834. doi:10.1016/S0022-5347(05)00337-X

Eskicorapci SY, Guliyev F, Islamoglu E, Ergen A, Ozen H. **(2007).** The effect of prior biopsy scheme on prostate cancer detection for repeat biopsy population: results of the 14-core prostate biopsy technique. *Int Urol Nephrol*.;39(1):189-195. doi:10.1007/s11255-006-9009-5

Gallo F, Chiono L, Gastaldi E, Venturino E, Giberti C. (**2008**). Prognostic significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN): risk of prostatic cancer on repeat biopsies. *Urology*. 72(3):628-632. doi:10.1016/j.urology.2007.11.115

Girasole CR, Cookson MS, Putzi MJ, et al. (**2006**). Significance of atypical and suspicious small acinar proliferations, and high grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostate biopsy: implications for cancer detection and biopsy strategy. *J Urol*. 175(3 Pt 1):929-933. doi:10.1016/S0022-5347(05)00338-1

Gokden N, Roehl KA, Catalona WJ, Humphrey PA. (**2004).**High-grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy as risk factor for detection of adenocarcinoma: current level of risk in screening population. *Urology*. 2005;65(3):538-542. doi:10.1016/j.urology.10.010

Herawi M, Cavallo C, Kahane H, et al. **(2005).** Risk of prostate cancer on re-biopsy following a diagnosis of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) is related to the number of cores sampled [Abstract]. *Mod Pathol*. 18:145A.

Herawi M, Kahane H, Cavallo C, Epstein JI. (**2006**). Risk of prostate cancer on first re-biopsy within 1 year following a diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia is related to the number of cores sampled. *J Urol*. 175(1):121-124. doi:10.1016/S0022-5347(05)00064-9

Hong YM, Lai FC, Chon CH, McNeal JE, Presti JC Jr. (**2004).** Impact of prior biopsy scheme on pathologic features of cancers detected on repeat biopsies. *Urol Oncol*.;22(1):7-10. doi:10.1016/S1078-1439(03)00147-9

Joniau S, Goeman L, Pennings J, Van Poppel H. (**2005).** Prostatic intraepithelial neoplasia (PIN): importance and clinical management. *Eur Urol*. 2005;48(3):379-385. doi:10.1016/j.eururo**.**.03.015

Kamoi K, Troncoso P, Babaian RJ. (**2000**). Strategy for repeat biopsy in patients with high grade prostatic intraepithelial neoplasia. *J Urol*. 163(3):819-823.

Kim TS, Ko KJ, Shin SJ, Ryoo HS, Song W, Sung HH, Han DH, Jeong BC, Seo SI, Jeon SS, Lee KS, Lee SW, Lee HM, Choi HY, Jeon HG. (**2015).** Multiple cores of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and any core of atypia on first biopsy are significant predictor for cancer detection at a repeat biopsy. *Korean J Urol.* Dec;56(12):796-802. doi: 10.4111/kju.2015.56.12.796. Epub 2015 Nov 26. PMID: 26682019; PMCID: PMC4681756.

Kronz JD, Allan CH, Shaikh AA, Epstein JI. (**2001**). Predicting cancer following a diagnosis of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy: data on men with more than one follow-up biopsy. *Am J Surg Pathol*. 25(8):1079-1085. doi:10.1097/00000478-200108000-00014

Langer JE, Rovner ES, Coleman BG, et al. (**1996).** Strategy for repeat biopsy of patients with prostatic intraepithelial neoplasia detected by prostate needle biopsy [published correction appears in J Urol Jul;156(1):185]. *J Urol*. 1996;155(1):228-231.

Lee MC, Moussa AS, Yu C, Kattan MW, Magi-Galluzzi C, Jones JS. (**2010**). Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for subsequent prostate cancer. *J Urol*. 2010;184(5):1958-1962. doi:10.1016/j.juro. 06.137

Lee MC, Moussa AS, Zaytoun O, Yu C, Jones JS. (**2011).** Using a saturation biopsy scheme increases cancer detection during repeat biopsy in men with high-grade prostatic intra-epithelial neoplasia. *Urology*.;78(5):1115-1119. doi:10.1016/j.urology.2011.04.067

Lefkowitz GK, Sidhu GS, Torre P, Lepor H, Taneja SS. (**2001**). Is repeat prostate biopsy for high-grade prostatic intraepithelial neoplasia necessary after routine 12-core sampling?. *Urology*. 58(6):999-1003. doi:10.1016/s0090-4295(01)01436-4

Lefkowitz GK, Taneja SS, Brown J, Melamed J, Lepor H. (**2002**). Followup interval prostate biopsy 3 years after diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia is associated with high likelihood of prostate cancer, independent of change in prostate specific antigen levels. *J Urol*. 168(4 Pt 1):1415-1418. doi:10.1097/01.ju.0000028091.36436.21

Leite KRM, Mittledorf CATS, Camara-Lopes LH. **(2005).** Prostate biopsies following the diagnosis of PIN and ASAP: numbers and findings in the Brazilian population [Abstract]. *Mod Pathol.* 18:152A.

Maatman TJ, Papp SR, Carothers GG, Shockley KF. (**2001**). The critical role of patient follow-up after receiving a diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 4(1):63-66. doi:10.1038/sj.pcan.4500496

McNeal JE, Bostwick DG. (**1986**). Intraductal dysplasia: a premalignant lesion of the prostate. *Hum Pathol*. 17(1):64-71. doi:10.1016/s0046-8177(86)80156-3

Merrimen JL, Jones G, Walker D, Leung CS, Kapusta LR, Srigley JR. (**2009**). Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a significant risk factor for prostatic adenocarcinoma. *J Urol*. 182(2):485-490. doi:10.1016/j.juro.2009.04.016

Moore CK, Karikehalli S, Nazeer T, Fisher HA, Kaufman RP Jr, Mian BM. (**2005**). Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. *J Urol*. 173(1):70-72. doi:10.1097/01.ju.0000148260.69779.c5

Netto GJ, Epstein JI. **(2006).** Widespread high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostatic needle biopsy: a significant likelihood of subsequently diagnosed adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 30(9):1184-1188. doi:10.1097/01.pas.0000213324.97294.54

O'dowd GJ, Miller MC, Orozco R, Veltri RW. (**2000**). Analysis of repeated biopsy results within 1 year after a noncancer diagnosis. *Urology*. 55(4):553-559. doi:10.1016/s0090-4295(00)00447-7

Ongün Ş, Bozkurt O, Çömez K, Demir Ö, Aslan G,Tuna B, Yörükoğlu K, Çelebi İ **(2016).** Rebiopsy results of the patients in which the first biopsy revealed high grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Bulletin of Urooncology* 15:57-60. doi:10.4274/uob.630

Pierson DM, Blute MJ, Zincke H, et al. (2004). Prostate cancer biopsy and prostatectomy findings with cancer progression rates in men with initial needle biopsies positive for high-grade prostatic intraepithelial neoplasia [Abstract]. *Mod Pathol.* 17:172A.

Postma R, Roobol M, Schroder FH, et al. **(2004).** Lesions predictive for prostate cancer in a screened population: first and second screening round findings. *Prostate.* 61:260–266.

Roscigno M, Scattoni V, Freschi M, et al. **(2004).** Monofocal and plurifocal high-gradeprostatic intraepithelial neoplasia on extended prostate biopsies: factors predicting cancer detection on extended repeat biopsy. *Urology*. 63(6):1105-1110. doi:10.1016/j.urology.2003.12.029

Roscigno M, Scattoni V, Freschi M, et al. (**2012**). Diagnosis of isolated high-grade prostatic intra-epithelial neoplasia: proposal of a nomogram for the prediction of cancer detection at saturation re-biopsy. *BJU Int*. 109(9):1329-1334. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10532.x

Sakr WGD, Srigley J, Troncoso P. **(2003).** Recent trends regarding the significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia HGPIN in predicting prostate cancer PCA on follow up biopsies. Is there a a change in confirming cancer diagnosis? A multi institutional study [Abstract]. *Mod Pathol.*;16:168A.

Schlesinger C, Bostwick DG, Iczkowski KA. **(2005).** High-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation: predictive value for cancer in current practice [published correction appears in Am J Surg Pathol. 2005 Nov;29(11):1548]. *Am J Surg Pathol*. 29(9):1201-1207. doi:10.1097/01.pas.0000168178.48535.0d

Shepherd D, Keetch DW, Humphrey PA, Smith DS, Stahl D. (**1996**). Repeat biopsy strategy in men with isolated prostatic intraepithelial neoplasia on prostate needle biopsy. *J Urol*. 156(2 Pt 1):460-463. doi:10.1097/00005392-199608000-00038

Siever J, Orychak A, Trpkov K. **(2003).** Prostatic intraepithelial neoplasia, high grade (PIN): pathologic and clinical findings on initial and repeat ten-core biopsy [Abstract]. *Mod Pathol.* 16:171A.

Stewart CS, Leibovich BC, Weaver AL, Lieber MM. (**2001).** Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. *J Urol*. 166(1):86-92.

Tavora F, Epstein JI. (**2008**). High-grade prostatic intraepithelial neoplasialike ductal adenocarcinoma of the prostate: a clinicopathologic study of 28 cases. *Am J Surg Pathol*. 32(7):1060-1067. doi:10.1097/PAS.0b013e318160edaf

Tosoian JJ, Alam R, Ball MW, Carter HB, Epstein JI. (**2018**). Managing high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and atypical glands on prostate biopsy. *Nat Rev Urol*. 15(1):55-66. doi:10.1038/nrurol.2017.134

Wills ML, Hamper UM, Partin AW, Epstein JI. (**1997**). Incidence of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in sextant needle biopsy specimens. *Urology*. 49(3):367-373. doi:10.1016/S0090-4295(96)00622-X

NOT:

Bu çalışmanın bir bölümü, 6-10 Kasım 2019 tarihinde Antalya'da yapılan 14. Üroonkoloji Kongresi'inde poster bildiri olarak sunulmuştur.

Bu çalışmanın ilk grubunda yer alan olguların bazı bulguları, Dr. Gupse Turan'ın Uzmanlık tezinde sunulmakla birlikte; daha önce yayınlanmamıştır.

TEŞEKKÜR

Olguların klinik takibini yapan Prof. Dr. Özdal Dillioğlugil ve ekibine teşekkür ederiz.

İstatistiksel değerlendirmedeki katkıları için Prof. Dr. Canan Baydemir'e teşekkür ederiz.

Presentation ID / Sunum No= 27

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Cytomegalovirus Infection and Disease in Patients Who Underwent Renal Transplantation

Oznur SARI[1] Suheyla APAYDIN[2]

[1] (Specialist, M.D.); Republic of Turkey Ministry of Health, General Directorate of Turkish Public Hospitals, Ankara-Turkey

[2] (Specialist, M.D.); Bakirkoy Sadi Konuk Research and Training Hospital, Department of Nephrology

Abstract

Objectives: Cytomegalovirus (CMV) infection is one of the most common opportunistic infections in kidney recipients. In this study, it was aimed to evaluate post-transplantation CMV infection, reactivation and disease development frequency in patients, who underwent renal transplantation.

Method: Patients over 15 years f age who underwent renal transplantation between January 1996 and November 2005 and had CMV infection and disease in their follow-up, and those who were transplanted in the same period (patient-control group) were included in the present study. In addition to the patient-control group, rcipint patients and donors with CMV IgG (+) were included in the study for the developmnt of ractivation and CMV disease (follow-up group).

Results: Between January 1996 and Novmb 2005, renal transplantation was performed in a

total of 259 recipients with kidneys received from 208 patints over 15 years old and 51 cadavers. CMV disease was detected in 8 (3%) of these recipints ia clinical and microbiological findings. Disseminated infection was detected in 4 (50%), hpatitis n 2 (25%), gastrointestinal involvement in 1, and respiratory system involvement in 1 of the 8 patntsith CMV disease. There was anegative relationship between viral load (Quantitative PCR) and leukocyte count (r=-0.796, p=0.05).

Discussion: In the present study, the frequency of CMV reactivation and infection was found to be lower compared to other studies, particularly in developing countries such as that where the current study was conducted and where the medical center was located, the detection of high CMV seropositivity in the recipient and donor affects the preference for preemptive and prophylactic treatments. We recommend screening all patients for CMV reactivation, and infection, especially during the first three-month follow-up period after renal transplantation. In this respect, there is a need for multicenter and prospective studies with long-term follow-up results involving more patients.

Keywords: renal transplantation, prophylaxis, preemptive therapy, immunosuppression, CMV, pp65, CMV disease.

Introduction

Recently, the frequency of kidney failure (ESRD) has been increasing rapidly worldwide. While the principal reason for the increase in the ESRD development rate is an increase in the elderly population, the significant increases in the incidence rates of diabetes, hypertension, and obesity are also contributory.1 Renal transplantation is the optimal treatment method preferred in recent years for patients diagnosed with ESRD, who are medically suitable for the treatment. However, infections caused by intensive immunosuppression

therapy used to prevent tissue rejection in patients undergoing renal transplantation are an important cause of morbidity and mortality. Infections occur in approximately half of the patients during the first three-year follow-up period after renal transplantation.2

CMV infection is one of the most common opportunistic infections in renal recipients.3 Although CMV infection can often occur as a primay infection in patients undergoing solid organ transplantation, there is a high probability (60-80%) of its becoming latent after infection, similar to other herpes viruses. While CMV infection is gnrally asymptomatic in people with normal host defense, it may result in a high fever, the caus of which cannot be determined, and flu-like or mononucleosis-like syndromes. In a very small numbr of popl, this infection can turn into systemic syndrome (CMV disease), causing many organs to b affected. Post-transplant CMV (PT-CMV) infection can occur as transplanted kidney-inducd CMV reactivation or primary infection, reinfection or latent CMV reactivation in seronegative recipients.4,5

The present study aims to evaluate post-transplantation CMV infection, reactivation and disease development frequency in patients undergoing renal transplantation.

Materials and Methods Patients

In the present study, two groups were investigated: the CMV disease-control group and the CMV follow-up group.

1- CMV disease-control group: Between January 1996 and November 2005, patients over 15 years of age, who had CMV infection during the follow-up period after renal transplantation and those who were transplanted before or after these patients where donors were similar, were selected as the control group.

2- CMV follow-up group: Patients over 15 years of age, who underwent renal transplantation on dates close to those of the patient-control group and those with CMV IgG(+) simultaneously in the recipient and donor were included in this group for follow-up of CMV reactivation and/or CMV disease.

Follow-up of the patients

All patients were followed-up nce a week in the first 3 months and every 15 days in the second 3 months following the hospitalizatin f all patients for 3 weeks after the operation.

Exclusion criterias

Patients under 15 years of age, patients who did not come to their controls regularly during the follow-up period, patients who had graft loss due to surgery-related reasons during the perioperative period, patients with CMV IgG (-) and IgM (-) before transplantation, and patients whose donor was CMV IgG (+) and where the recipint was CMV IgG(-) before transplantation were excluded from the study.

CMV-related clinical definitions

Analysis with ELISA following transplantation;

a. In the case of CMV IgG(+) and IgM(-), it was defined as infection.

b. In the case of CMV IgG(+) and IgM(+),(CMV IFA and CMV DNA were requested) infection

(1), reactivation (2) (without clinical findings, a CMV DNA level >200 copy/ml or positive CMV pp65 antigen in peripheral leucocytes) and CMV disease (3) (with or without clinical findings, a CMV DNA level >200 copy/ml or positive CMV pp65 antigen in peripheral leucocytes) were distinguished.

Immunosuppression and prophylaxis in the post-transplantation period

Triple immunosuppressive treatment protocol (1. calcineurin inhibitor; Cyclosporin A (CsA) and tacrolimus, 2. purine synthesis blocker: mycophenolate mofetil (MMGF) or mycophenolate sodium (MMS) and 3. prednisolone) was applied to all living donor recipients.

All recipients were administered 2 grams/day cefazolin during the postoperative first 2 days for post-transplantation infection prophylaxis, 80/160 mg TMP-SMX (Bactrim), and one tablet daily for 12 months and 1800-3600 mg/day acyclovir according to renal function for three months. Intravenous ganciclovir was administered to recipients, who received ATG for 14 days at dosages adjusted according to their renal function, with the treatment then continued with acyclovir.

CMV PCR test

Blood plasmas obtained by centifuging blood samples taken from patients in EDTA blood tubes in the first 24 hours were used in the CR analysis. Cobas Amplicor® CMV Monitor Test (Roche), a commercial product, was used to dtrmin th CMV DNA levels in the samples. This method was applied in line with the manufacturr's rcommndations.6 Special probes were used for CMV and quantitative standard products. CMV DNA lvels were calculated by comparing the CMV signal in the test material with the quantitation standard signal for each sample. The results were reported in copies per milliliter (copy/ml) of the original plasma sample. DNA numbers in plasma samples were evaluated between 10 and 10,000 copy/ml and samples containing detectable viruses at the level of <200 copy/ml were reported only as "post, <200 copy/ml".

CMV pp65 antigenemia test

The standard CMV pp65 antigenemia experiment was performed in parallel with CMV DNA measurements. The leukocytes from peripheral blood samples were isolated and spread on microscope slides after being cytocentrifuged. The slides were dried at room temperature and fixed with cold acetone. A monoclonal antibody was used against the CMV pp65 antigen (Biotest®, Frankfurt, Germany) with immunoperoxidase staining to demonstrate viral proteins in the leukocytes. Positive results were measured by counting cells expressing pp65 per 50,000 leukocytes in the smears as described for the original CMV pp65 antigenemia test.7

Statistical analysis

The SPSS 25.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) program was used in the analysis of the variables. The Independent-Samples T-test was used with the Bootstrap results while the Mann-Whitney U test was used with the Monte Carlo results in the comparison of the two independent groups according to the quantitative data. The Fisher Exact test was used with the Exact results, while the Fisher-Freemen-Holton test was used with the Monte Carlo Simulation Method in the comparison of the categorical data. Spearman's Rho test was used to analyze the correlations of variables. Quantitative variables were expressed as Mean ± SD (standard deviation) and Median ± IQR (Interquartile Range) in the tables, while categorical variables were shown as n (%). Variables were analyzed at a confidence level of 95% and were considered significant when the p-value was less than 0.05.

Results

In the present study, the results obtained from the two different groups (CMV Patient-Control and CMV Follow-up) were evaluated as intndd.

CMV patient-control group

Between January 1996 and November 2005, enal tansplantation was performed in a total of 259 recipients with kidneys received from 208 living donors (all donors were first degree relatives) over 15 years old and 51 deceased donors. CMV disas was detected in 8 (3%) of these recipients with clinical and microbiological findings. The demographc characteristics of the patient and control groups were summarized in Table 1. It was dtrmind that the duration of renal replacement therapy was longer in the control group, while the duration of hospital stay after renal transplantation was longer in the patient group.

Clinical findings

The average time of diagnosis of CMV disease was 73 (35-173) days post-transplantation. However, the average time between the emergence of infection-related symptoms and the test request on the suspicion of CMV disease was 19 (7-31) days .

Microbiological sampling

IFA and CMV antigenemia were detected in five patients in the patient-control group, and these were found positive until the second week. There was a negative relationship between viral load (Quantitative PCR) and leukocyte count (r=-0.796, p=0.049). A similar relationship was not detected with the lymphocyte count (r=0.240, p: 0.647) (Table 2).

CMV disease location

Disseminated infection was detected in 4 (50%), hepatitis in 2 (25%), and gastrointestinal involvement in 1, with respiratory system involvement in 1 of the 8 patients with CMV disease. In patients with CMV disease, the most common clinical manifestation was its disseminated form (50%), with lung and hematological involvement seen in these patients, hepatitis in tw patients, and peripheral neurological involvement in one patient. There was no sign of retinitis in the fundoscopic examinations of the patients.

CMV and allograft functions

In the present study, the serum creatinin valu was detected as >1.4 mg/dL in five (62.5%) of the patients with CMV disease. One patient was undgoing hemodialysis because of impaired graft function (cre: 9.6 mg/dL). In one patient, acute ejection was detected, while chronic cyclosporin A toxicity was detected in another patient, shown via biopsy. Except for one case, serum creatinine levels had decreased after the treatment of CMV disas whn compared to pretreatment. A patient with insufficient graft function before CMV disease and who did not recover after treatment continued to undergo hemodialysis.

CMV treatment

All patients were administered 5 mg/kg/day of parenteral ganciclovir (with the dose adjusted according to renal function) with three patients administered an additional 200 mg/kg/day intravenous perfusion and CMV hyperimmune immunoglobulin every other day for 2 weeks in total. The average length of the treatment period was 18±3 (14-21) days.

Complication and recurrence

Invasive aspergillosis developed in two patients during CMV disease. Liposomal amphotericin B was administered to both patients. While one patient recovered, the other patient who hadundergone hemodialysis died due to respiratory failure. No recurrence was detected in patients after the CMV treatment.

CMV follow-up group

A total of 22 recipient patients, who underwent renal transplantation with kidneys from 21 living donors (all living donors are first degree relatives) and deceased donor (D+/R+) were included in this group. Of the recipients, 9 were female and 13 were male and the mean age was 30.6±12.6 (18-55). The ESRD etiologies of the recipients are summarized in **Error! Reference source not found.**. The mean follow-up time of the

recipients for CMV was 7±1.5 (2-10) months with reactivation occurring in 2 recipients (9%) and CMV disease in 1 recipient (4.5%).

No occurrence of simultaneus bacteial infection with CMV reactivation or antibiotic use was detected. One patient was administeed CsA, MMS, and prednisolone from immunosuppressive drugs, while the other patient was administrd TAC, MMF, and prednisolone. Neither recipient received induction therapy (IL 2 blockr or ATG).

Simultaneous biochemical parameters of cipints with CMV reactivation and disease are summarized in Table 5 (CMV reactivation in ecipients included in the follow-up group and patients with CMV infection). CMV disease occurrd with fer, leucopenia and lymphopenia in a patient, who received ATG for ATN, developed as a rsult of surgery, and ganciclovir for CMV prophylaxis - CMV DNA was detected as 3440 copy/ml at ts hghst with quantitative PCR (Table 4). The CMV DNA was detected as <200 copy/ml 17 days aftr th treatment of the patient with intravenous ganciclovir with CMV IFA becoming negative (Table 5).

None of the patients in the follow-up group had any loss of allograft and died due to graft with or without function.

Discussion:

Today, renal transplantation is undoubtedly the most effective treatment approach for improving survival and quality of life in patients diagnosed with ESRD. However, infection-induced mortality is still the second most common cause of death (15.2%) after cardiovascular diseases(24.7%) in patients undergoing renal transplantation.8 In particular, in the last 2 decades, it has been seen that there has been a significant reduction in infection frequency after solid organ transplantation as a result of appropriate antisepsis applications, greater awareness of vaccination requirements, more controlled follow-up of post-transplant immunosuppressive therapies, and improved prophylaxis and preemptive treatment approaches in relation to opportunistic infections.

The frequency of infection after renal transplantation shows a variable pattern concerning the demographic characteristics of recipients and donors and the comorbid statuses of the recipients. Advanced donor, medical status of the cadaver donor, CMV(+) donor, a recipient age of ≤18 or ≥50, female recipient gender and transplantation caused by diabetic nephropathy are associated with an increased frequency of post-transplant infections.9

The frequency of CMV seropositivity is affected by demographic characteristics and reaches high rates in developing countries. In the seroprevalence study conducted by Kan *et al*. 10 in Turkey in 2019, the CMV IgG(+) individual ate was determined to be 96.4%. In the present study, all patients in the follow-up group wee CMV IgG (+), and reactivation was detected in 2 (9%) recipients during the follow-up period of 7 ± 1.5 months. The frequency of CMV infection can be seen at a rate of 9-23% in patients undrgoing hat tansplantation, 22-29% in patients undergoing liver transplantation and 8-32% in patints undgoing renal transplantation. Ljungman *et al*.11 showed that patients who received preemptive tratmnt and underwent allogeneic stem cell transplantation had CMV disease rates of 1.8% in th first 100 days and 6.3% in the first year. Despite the use of antiviral prophylaxis in renal transplant patnts, CMV viremia, which continues to be seen with a frequency of 35% in the first year of th posttransplant period, is an important problem.12 When all the recipients in the present study wr valuatd, CMV-related disease wasfound to be 3% less frequent than the rates stated in the literature.

The riskiest situation in the development of CMV disease in solid organ transplantations is the serological incompatibility between donor and recipient (CMV D+/R-). However, although CMV seropositive recipients are considered medium-risk patients, the risk is lowest in that group where both parties are seronegative, and CMV disease is seen at a rate of about 5% in this group 13,14. In high-risk populations (D+/R-), chemoprophylaxis, CMV-related mortality and opportunistic infections could be reduced by 60% 15. However, there is not enough evidence that preemptive treatment approaches reduce mortality in these patients.16

In a study by Sagedal *et al*.17 of 397 patients, it was determined that the CMV infection frequency was 62.8% and the CMV disease incidence was 23.4% during the post-transplant 100-day follow- up in recipients, who were not administered antiviral prophylaxis and preemptive treatment. Schnitzler *et al*.18 found that CMV disease incidence was 9.1% in recipients, who were administered oral ganciclovir prophylaxis due to solid organ transplantation, while this rate was 5.2% in D+/R+ patients in the same study. CMV prophylaxis was applied to all patients included in the present study and it was seen that CMV disease developed in only 1 (4.5%) recipient in the follow-up group.

Prevention of CMV disease is an issue that needs to be carefully considered, as it has significant negative effects on the transplant outcome. In addition to the direct effects of infection, CMV can produce significant indirect effects on patient and graft survival. Reischig *et al*.19 found that CMV disease was an independent risk factr for acute rejection proven by biopsy in the first year. Smedbråten *et al*.20, however, shwed that CMV infection development was an independent risk factor for long-term mortality as a esult of a follow-up of 471 renal transplant patients for an average of 13.7 (IQR 7.1–14.9) years, and found that it did not pose a direct risk for graft loss.

In a study by Lewis *et al*.21, the acut rjction ats in patients who had and did not have CMV infection in the post-transplant first year w found to be 48% and 25% respectively. In the presentstudy, however, there was no significant differenc in th patient and control groups in terms of rejection rates. Acute rejection developed in 5 (23%) of th patients in the CMV follow-up group. However, there were not enough findings to establish a rlatonshp between acute graft rejection and CMV reactivity.

The frequency of CMV reactivation and infection in the prsnt study as found to be lower than in other studies. Although it is thought to have many causes, this may be related to the fact that other opportunistic infections found relatively more frequently in our unit have taken precedence over the development of CMV infections. In patients who had CMV disease, it was seen that the time required to request specific laboratory tests for CMV was 19 days on average. Given that the disease has a milder form in seropositive recipients; it may be that the disease could not be diagnosed in such recipients. Another important reason for this low frequency is that all the recipients had seropositive characteristics. In light of the reductions in CMV reactivation and disease frequency, consideration should be given to the fact that prophylaxis was administered to all patients included in the study for CMV. In a recent study by Martin *et al*.22, it was found that a CMV plasma viral load of 3983 IU/mL and more copies in CMV (R +) patients, who underwent renal, heart and liver transplantation, were an important predictor for the development of CMV disease. Selvey *et al*.23 found that CMV viremia (if >656 copy/ml) was associated with a more than 3-fold increase in all-cause mortality. In the present study, however, patients with >200 copy/ml for CMV DNA were considered to have CMV infection, and patients were divided up according to the definitions of disease, reactivation, and infection, with additional clinical and laboratory features. In this case, CMV reactivation was observed in 2 patients in the renal transplantation follow-up group, while CMV infection (CMV DNA: 3440 copy/ml) was observed in 1 patient. Since there were not enough patients with CMV infection in the present study, graft survival, mortality rate, and DNA level prediction levels for CMV disease development culd nt be determined.

Limitations of the Study

The present study has some limitations. Multiple regression analyses and graft survival statuses could not be evaluated due to the small numb of patients in the patient and follow-up groups, prospective follow-up data were insufficint, and patients' follow-up durations were shorter than those in the literature. Besides, the immunosupprssiv agents and prophylaxis used for the patients in the present study during the follow-up priod differ significantly from current guidelines. Ganciclovir is currently used as an important altrnatve in antiviral prophylaxis after renal transplantation. At the time of the study, only acyclor as usd in antiviral prophylaxis. In addition, DNA measurement methods used to determine CMV infction and sensitivity levels in the pp65 antigenemia test may have caused the frequency of CMV infection to differ from the results reported in the literature.

Conclusion and recommendations

In the current study, the frequency of CMV reactivation and infection was found to be lower compared to that in other studies. This may be due to the inadequacy of tests used to identify the disease, the seropositive characteristic of all the recipients, the lower ages of the recipients, and the fact that the rate of transplantation from cadavers was lower than in similar studies. We recommend screening all patients for CMV reactivation, and infection, especially during the first three-month follow-up period after renal transplantation. In this respect, there is a need for multicenter and prospective studies with long-term follow-up results involving more patients.

References

1. McCullough KP, Morgenstern H, Saran R, Herman WH, Robinson BM. Projecting ESRD Incidence and Prevalence in the United States through 2030. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(1):127-135. doi:10.1681/ASN.2018050531
2. Snyder JJ, Israni AK, Peng Y, Zhang L, Simon TA, Kasiske BL. Rates of first infection following kidney transplant in the United States. *Kidney Int*. 2009;75(3):317-326. doi:10.1038/ki.2008.**580**
3. Kaul A, Chauhan TS. Opptunistic infection in renal transplant recipients. *Indian J Transplant*. 2014;8:S57-S64. doi:10.1016/j.ijt.2014.01.012
4. Boeckh M, Geballe AP. Cytomgalovirus: pathogen, paradigm, and puzzle. *J Clin Invest*. 2011;121(5):1673-1680. doi:10.1172/JCI45449
5. Staras SAS, Dollard SC, Radford KW, Flandrs WD, Pass RF, Cannon MJ. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the Unitd Stats, 1988-1994. *Clin Infect Dis*. 2006;43(9):1143-1151. doi:10.1086/508173
6. Long CM, Drew L, Miner R, Jekic-McMullen D, Impraim C, Kao SY. Detection of cytomegalovirus in plasma and cerebrospinal fluid specimens from human immunodeficiency virus-infected patients by the AMPLICOR CMV test. *J Clin Microbiol*. 1998;36(9):2434-2438.
7. Mazzulli T, Rubin RH, Ferraro MJ, et al. Cytomegalovirus antigenemia: clinical correlations in transplant recipients and in persons with AIDS. *J Clin Microbiol*. 1993;31(10):2824-2827.
8. Awan AA, Pan JS, Erickson F. Nephrology Trends in the Causes of Death among Kidney Transplant Recipients in the United States (1996 – 2014). 2018;77030:472-481. doi:10.1159/000495081
9. Dharnidharka VR, Agodoa LY, Abbott KC. Risk factors for hospitalization for bacterial or viral infection in renal transplant recipients--an analysis of USRDS data. *Am J Transplant*. 2007;7(3):653-661. doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01674.x
10. Özgür Kan ÖK. Cytomegalovirus (CMV) screening results in pregnant women admitted to a tertiary center in the middle Anatolia. *Turk Hij Den Biyol Derg*. 2019;76(4):379-386.
11. Ljungman P, Perez-Becoff L, Jonsson J, et al. Risk factors for the development of cytomegalovirus disease aftr allognic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2006;91(1):78-83.
12. Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F, et al. Th fficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidny transplant recipients. *Am J Transplant*. 2010;10(5):1228-1237. doi:10.1111/j.1600-6143.2010.03074.x

13. Fishman JA, Emery V, Freeman R, et al. Cytomegalovirus in transplantation – challenging the status quo. *Clin Transplant*. 2007;21(2):149-158. doi:10.1111/j.1399-0012.2006.00618.x
14. Humar A, Snydman D. Cytomegalovirus in Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant. 2009;9:S78-S86. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02897.x*
15. Hodson E, Barclay P, Craig J, et al. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. In: Hodson E, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK, England: John Wiley & Sons, Ltd; 2005:CD003774. doi:10.1002/14651858.CD003774.pub2
16. Strippoli GFM, Hodson EM, Jones C, Craig JC. Pre-emptive Treatment for Cytomegalovirus Viremia to Prevent Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplantation*. 2006;81(2):139-145. doi:10.1097/01.tp.0000183970.71366.da
17. Sagedal S, Hartmann A, Nordal KP, et al. Impact of early cytomegalovirus infection and disease on long-term recipient and kidney graft survival. *Kidney Int*. 2004;66(1):329-337. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00735.x
18. Schnitzler MA. Cytomegalovirus Disas after Prophylaxis with Oral Ganciclovir in Renal Transplantation: The Importanc of HLA-DR Matching. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(3):780-785. doi:10.1097/01.ASN.0000051599.09435.1E
19. Reischig T, Jindra P, Švecová M, Kormunda S, Opatrný K, Třeška V. The impact of cytomegalovirus disease and asymptomatic infecton on acute renal allograft rejection. *J Clin Virol*. 2006;36(2):146-151. doi:10.1016/j.jcv.2006.01.015
20. Smedbråten Y V., Sagedal S, Leivestad T, et al. The impact of early cytomegalovirus infection after kidney transplantation on long-term graft and patient survival. *Clin Transplant*. 2014;28(1):120-126. doi:10.1111/ctr.12288
21. Lewis RM, Johnson PC, Golden D, Van Buren CT, Kerman RH, Kahan BD. The adverse impact of cytomegalovirus infection on clinical outcome in cyclosporine-prednisone treated renal allograft recipients. *Transplantation*. 1988;45(2):353-359. doi:10.1097/00007890- 198802000-00022
22. Martín-Gandul C, Pérez-Romero P, Sánchez M, et al. Determination, validation and standardization of a CMV DNA cut-off value in plasma for preemptive treatment of CMV infection in solid organ transplant recipients at lower risk for CMV infection. *J Clin Virol*. 2013;56(1):13-18. doi:10.1016/j.jcv.2012.09.017
23. Selvey LA, Lim WH, Boan P, et al. Cytomegalovirus viraemia and mortality in renal transplant recipients in the era of antiviral prophylaxis. Lessons from the western Australian experience. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):501. doi:10.1186/s12879-017-2599-y

TABLES

Table 1. Characteristics of Patients in the CMV atient-Control Group

		CMV atint (n=8)	Control (n=14)	p
		Man±SD.	Mean±SD.	
Recipient Age (year)		29,9±7,5	30,6±11,3	0.864
Donor Age (year)		56,3±8,5	48±11	0.099
		Median±IQ	Median±IQR	
RRT Duration (day)		424±258	884±679	**0.045**
Length of Hospital Stay (day)		104±45	31,4±13	**0.043**
		n (%)	n (%)	
Gender				
	Male	6 (75)	10 (71.4)	0.860
	Female	2 (25)	4 (28.6)	
Donor status				
	Living	6	11	0.851
	Cadaver	2	3	
RRT				
	HD	6	13	
	SAPD	1	0	1
	Preemptive	1	1	
Used immunosuppressive agents				
	CsA	4	6	1
	Tac	4	8	0.742
	MMF/MMS	6	10	0.429
	Azathioprine	2	4	0.860
	ATG	3	4	0.598
	IL2RB	3	2	0.651

Fisher Freeman Halton test (Monte Carlo), Fisher Exact Test (Exact), Independent samples t test (Bootstrap), Mann-Whitney u test (Monte Carlo), IQR: Inter-Quartile Range, SD., Standard Deviation; Min., Minimum; Max., Maximum; CMV, Cytomegalovirus; RRT, Renal replacement treatment; HD, Hemodialysis SAPD, Continuous ambulatory peritoneal dialysis; CsA, Cyclosporine-A; MMF, Mycophenolate Mofetil; MMS, Mycophenolate Sodium; ATG, Anti-thymocyte globulin; IL2RSB, IL-2 receptor blocker

Table 2. The Relationship between Viral Load and Leukocyte and Lymphocyte Counts

Viral load (Quantitative PCR)	r	p
Leucocyte count	-0.796	0.049
Lymphocyte count	0.240	0.647

Spearman's Rho test, r, Correlation Cefficient
PCR, Polymerase chain reaction

Table 3. Complications after Transplantation

Variables	Patient Group (n=8)	Control Group (n=14)	p
	Median±IQR	Median±IQR	
Average total pulse steroid dose (mg)	2500±1816	1250±612	0.160
Infection treatment period	19±7	-	-
	n	n	
Delayed graft function	1	3	0.610
Acute tubular necrosis	4	2	0.077
Acute rejection	4	7	1
Surgery-related complication	2	4	0.860
Bacterial infection	6	9	1
Drug-related leukopenia	6	3	**0.016**
Drug-related lymphopenia	6	0	**<0.001**

Fisher exact test (Exact), Mann-Whitney U Test (Monte Carlo)

Table 4. Findings of Patients with CMV Disease

Finding	n (%)
Fever (38oC)	7 (87.5)
Leukopenia	5 (62.5)
Absolute lymphopenia	2 (25)
ALT (x2) IU	2 (25)
AST (x2) IU	4 (50)
CRP>x5	3 (37.5)
CRP>x5	5 (62.5)
Hypoxia (pO2<65 mmHg)	2 (25)
Infiltration on chest radiography	3 (37.5)

ALT, Alanine aminotransferase; AST, Aspartate aminotransferase; CRP, C-Reactive protein; pO2, Partial oxygen pressure

Table 5. Patients who had CMV reactivation and CMV infection in the follow-up group.

	CMV DNA (copy/ml)	Serum Creatinine	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	CRP (mg/L)	Leukocyte (/mm3)	Lymphocyte (/mm3)
Case 1*	1140	1.4	38	27	5.6	7400	1300
Case 2*	2000	1.6	21	20	1.2	6000	2000
Case 3**	3440	1.2	49	24	16	2800	800

**CMV reactivation; **CMV disease;*
ALT, Alanine aminotransferase; AST, Aspartate aminotransfrase; CRP, C- Reactive protein; pO2, CMV, Cytomegalovirus; DNA, Deoxy ribonucleic acid.

Lgnds of Figures

Figure 1. Distribution of CMV Diseases

Figure 2. Distribution of ESRD etiologies of patients in the follow-up group.

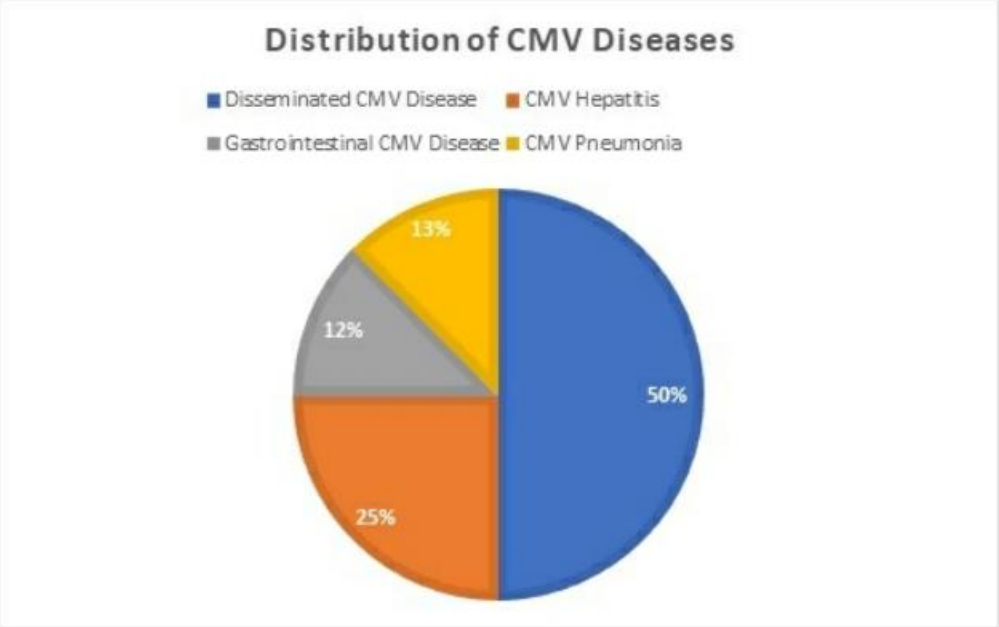


Figure 1. Distibution of CMV Diseases

139x87mm (96 x 96 DPI)

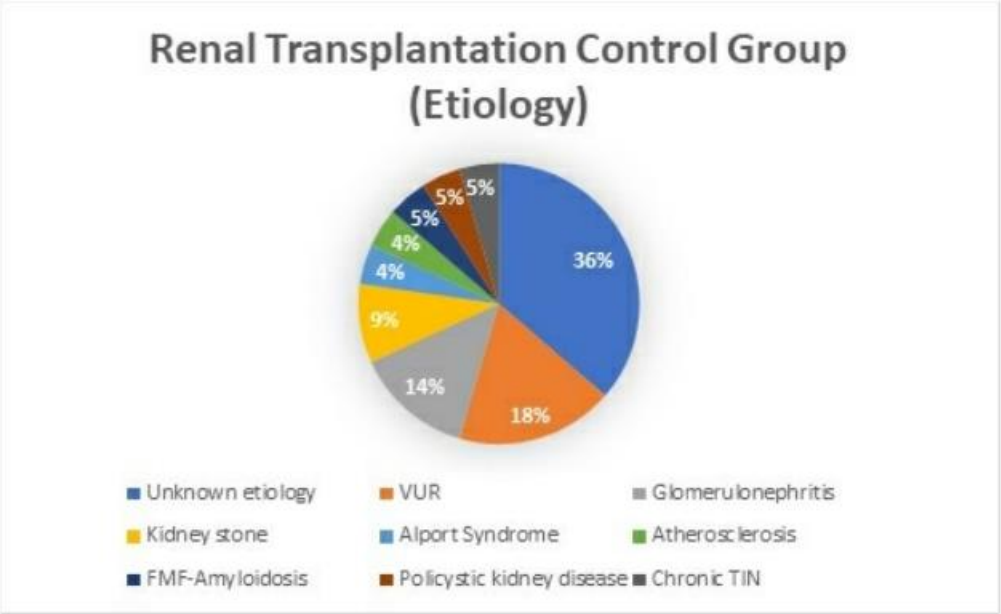


Figure 2. Distribution of ESRD tiologis of patients in the follow-up group.

138x84mm (96 x 96 DPI)

Presentation ID / Sunum No= 21

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Hipotiroidi Depresyon İlişkisi, Depresif Hastalarda Hipotiroidi Sıklığı: Vaka Kontrol Çalışması

Süleyman Ersoy[1], Mustafa Yenigün[2]
[1] Dr.Öğr.Üyesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği
[2]Prof.Dr. Fatih Medical Park Hastanesi Dahiliye Kliniği
Sorumlu Yazar: Süleyman Ersoy, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği Adem Yavuz Caddesi Ümraniye İstanbul.
suleymanersoy@gmail.com Gsm: 505 2628001

Özet

Amaç: Affektif bozukluklardan tek uçlu depresyon tanısı konan hastaların tiroid fonksiyonlarını sağlıklı bireylerle karşılaştırmayı ve depresyon ile hipotiroidizm arasında ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık

Gereç ve Yöntem: Vaka kontrol çalışması olarak planlanan çalışmamızda Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 6. Psikiyatri Polikliniği ve Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Polikliniğine başvuran ve DSM-IV'e göre unipolar depresyon tanısı almış hastalardan ardışık 36 kişi olgu grubunu oluşturdu. Kontrol grubu ise 36 sağlıklı bireyden oluştu. Tüm katılımcılara yüzyüze Hamilton Depresyon Skalası (HDS) uygulandı. Ayrıca bu hastalardan alınan venöz kan örneklerinde serum total T3, total T4 ve tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyleri tespit edildi.

Bulgular: Vaka grubuna dahil edilen 36 depresyon tanısı almış hastanın 6' sı subklinik olmak üzere 8'i hipotiroidik bulunurken 28 hasta ötiroid idi. Kontrol grubunda ise 1 subklinik hipotiroidik hasta dışındakilerin tamamı ötiroid idi. Depresif hastaların serum TSH değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$). Vaka ve kontrol gruplarının serum T3 ve T4 değerleri ise benzer bulundu (sırasıyla $p=0,63$ ve $p=0,27$). Depresif hastaların HDS skorları ve TSH seviyeleri arasında anlamlı bir bağlantı bulunamadı ($r=0,336$; $p>0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda ortaya konulan bulgular unipolar depresyon tanısı alan hastalarda hipotirodizm görülme olasılığının sağlıklı bireylere kıyasla arttığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Depresyon, Hamilton Depresyon Skalası, Hipotirodi

ABSTRACT

Aim: We aimed to explore whether thyroid functions of patients diagnosed as unipolar depression are different comparing to healthy individuals.

Method: Thirtysix randomly assigned patients who have attended to the psychiatry clinics of Bakırkoy Ruh ve Sinir Hospital and Haseki Education and Research Hospital and diagnosed as unipolar depression consisted the case group, while 36 healthy individuals consisted the control group. We applied Hamilton Depression Scale(HAM-D) to both groups by face to face interviews and tested their serum total T3, total T4 and TSH levels

Results: Eight of the 36 depressed patients were found to be hypothyroid and 6 of those 8 were sub clinic. In the control group only one was found to be hypothyroid and the remaining participants were all euthyroid. The TSH levels of the case group were significantly higher than the control group ($p<0,0001$) The levels of total T_3 and total T_4 were similar in case and control groups ($p=0,63$ and $p=0,27$ respectively). No correlation was found between the HAM-D scores and the TSH levels of the patients ($r=0,336$; $p>0.05$).

Conclusion: These findings support that the patients with unipolar depression have higher risk for hypothyrodidsm compare to healthy individuals.

Keywords: Depression, Hamilton Depression Scale, Hypothyroidism,

Giriş

Merkezi sinir sistemi ile endokrin sistem organizmanın homeostatik düzenini sağlayan temel sistemledir. Hormonlar ile davranışlar arasındaki ilişki ilk çağlardan beri dikkat çekmiştir. Çağdaş bilimsel anlamıyla stress ile hastalıklar arasındaki ilişkiyi deneysel olarak ilk gösteren Cannon olmuştur. Cannon ağrı, açlık, korku ve kızgınlık durumlarında vücuttaki değişiklikleri incelemiş ve gerek kan kaybı gibi fizyolojik gerekse ruhsal zorlanmalarda sempatik sistemin uyarıldığını saptamış ve genel adaptasyon sistemini tanımlamıştır. Böylece organizma için zorlayıcı uyarnalar karşısında sempatik sinir sistemi ile beraber medulla ve korteksin de uyarıldığı göstermiştir (1). Psikiyatrik bozukluklarda hormonal bozukluk ve düzensizlik görülebildiği gibi hormonal bozukluklara da psikiyatrik rahatsızlıklar eşlik edebilir.

Tiroid bezi salgısı ve işlevi ile ruhsal yaşam ve denge arasındaki ilişki 19 yüzyıldan beri bilinmektedir. Melankoli ve hipotiroidizm arasındaki ilişkiden hem Londra Klinik Topluluğu tarafından hem de Asher'in klasik gözlemlerinde bahsedilmiştir (2, 3). Affektif bozukluğu bulunan hastalarda potansiyel tiroid anormalliklerini ortaya koymak amacıyla günümüzde de değişik araştırmalar yapılmaktadır.Biz de çalışmamızda affektif bozukluklardan tek uçlu depresyon tanısı konan hastaların tiroid fonksiyonlarını sağlıklı bireylerle karşılaştırmayı ve depresyon ile hipotiroidizm arasında ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Vaka kontrol çalışması olarak planlanan çalışmamızda 01.05.1999-01.11.1999 tarihleri arasında Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 6. Psikiyatri Polikliniği ve Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Polikliniğine başvuran ve DSM-IV'e göre unipolar depresyon tanısı almış hastalardan ardışık 36 kişi olgu grubunu oluşturdu. Kontrol grubu ise 36 sağlıklı bireyden oluştu. Olgu grubundan bir endokrinopatisi olanlar, kronik ve sistemik hastalığı olanlar, kanserli hastalar, gebeler, unipolar depresyon dışında bir psikiyatrik hastalık tanısı almış olanlar, tiroid fonksiyonunu etkileyen ilaç kullananlar ve 65 yaş üzerinde olanlar çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubunda ise bunlara ek olarak sürekli ilaç kullananlar hariç bırakıldı. Görüşme esnasında alınan öyküde ek bir stres faktörü olduğu fark edilenler (kısa süre önce bir yakının kaybedilmesi, boşanma, iş kaybı, v.b.) değerlendirilmeye alınmadı. Her iki grup hastaya çalışmamızın maksadı izah edildikten ve onamları alındıktan sonra yüz yüze görüşülerek Hamilton Depresyon ölçeği uygulandı. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D); Hamilton ve ark. tarafından geliştirilmiştir ve depresif belirtilerin şiddetini ölçmeyi amaçlamaktadır (4). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve ark. (5) tarafından yapılmıştır. Hekim tarafından uygulanan ölçekte on yedi depresif belirtinin her biri için belirlenmiş 0 ve 4 arasında değişen puanlama dizgesi kullanılmaktadır. 14 puan ve altında depresif bulgular yok, 14'den 27'ye kadar puan alanlar hafif depresif, 28'den 41'e kadar puan alanlar orta depresif, 42 ve üzeri puan alanlarda majör depresif bulgular var kabul edilmektedir. Çalışmamızda (HAM-D) skoru 14 ve üzeri olan denekler depresif semptom gösteriyor kabul edildi.

Ardından çalışmaya alınan tüm deneklerin Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biokimya laboratuarında kemiluminisens yöntemle Immulite 2000 (DPC Los Angelos,USA) cihazında serum total T_3, total T_4 ve TSH (Tiroid Stimulan Hormon) seviyeleri tespit edildi. T_3; 82-179 ng/dl arasında, T_4; 4,5-12,5 µg/dl arasında ve TSH; 0,4-4,0 µg/dl arasında normal kabul edildi.

İstatistik programı olarak SPSS 17.0 kullanıldı. Bağımsız iki grup ortalamaları arasındaki farkı test etmek için Student's t testi ve bağımsız grupların sayısal değişkenleri arasındaki ilişkiyi tespit etmek için Pearson korelasyon testi kullanıldı. P değeri 0,05 ten küçük bulunduğunda anlamlı kabul edildi.

Bulgular:

Olgularda cinsiyet dağılımı 33 kadın (%91,7) ,3 erkek (%8,3) iken kontrol grubunda 31 kadın (%86,5) ve 5 erkek (%13,5) olarak bulundu. Fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,21; güven aralığı: 0,12-1,61). Yaş ortalamaları olgu grubunda 40,44 ± 12,36 ve kontrol grubunda 39,76 ± 11,94 olarak bulundu. Bunda da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,82) (Tablo 1).

Vaka grubuna dahil edilen 36 depresyon tanısı almış hastanın 6' sı subklinik olmak üzere 8'i hipotiroidik bulunurken 28 hasta ötiroid idi. Kontrol grubunda ise 1 subklinik hipotiroidik hasta dışındakilerin tamamı ötiroid idi. Depresif hastaların serum TSH değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$). Vaka ve kontrol gruplarının serum T3 ve T4 değerleri ise benzer bulundu (sırasıyla $p=0,63$ ve $p=0,27$) (Tablo 1).

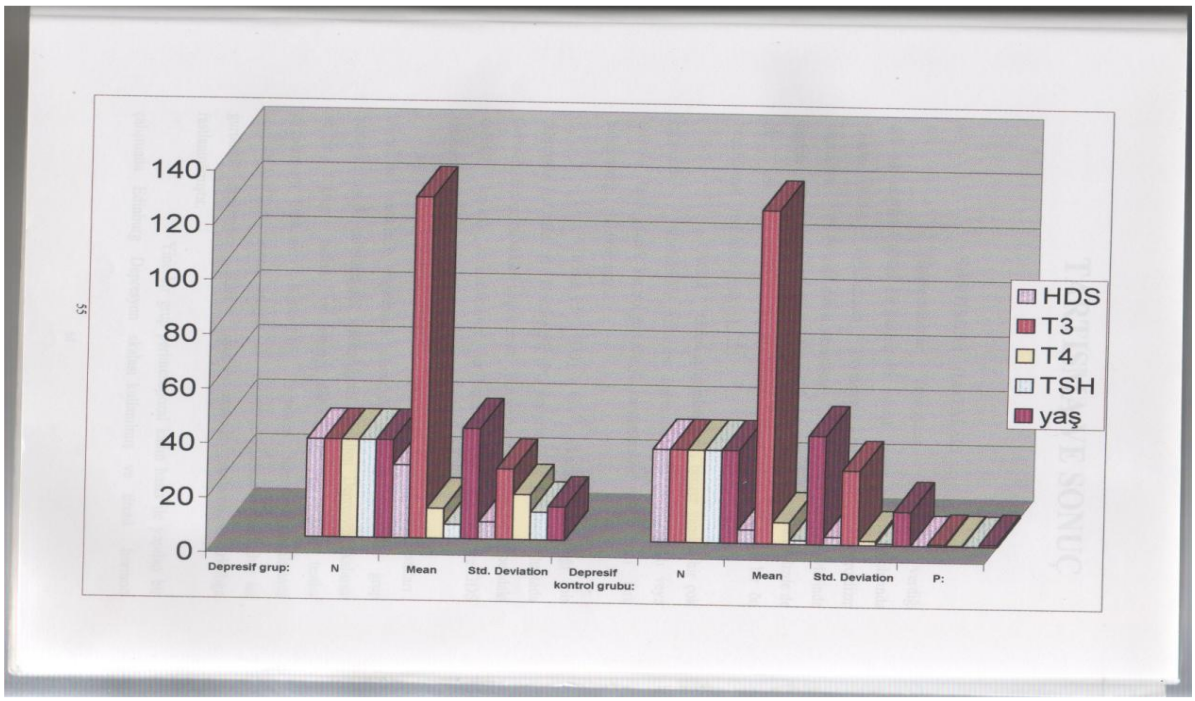
Depresif hastaların HDS skorları ve TSH seviyeleri arasında anlamlı bir bağlantı bulunamadı ($r=0,336$; $p>0.05$).

Tablo 1: Depresyon ve kontrol gruplarının demografik parametreler ve HAM-D skorları yönlerinden karşılaştırılması

		Depresif grup (N=36)	Kontrol grubu (N=36)	P
Yaş ortalaması	(ort±SD)	40,44±12,2	39,76±12,36	0,818*
Cinsiyet	Kadın n (%)	33(%47)	31(%53)	0.209**
	Erkek n (%)	3(%66.66)	5 (%33.33)	
HAM-D skoru	(ort±SD)	26,77±6,25	4,94±2,78	<0.0001*
TSH	µIU/dl (ort±SS)	5,17±1,01	1,39±0,69	<0.0001*
T_3	ng/dl (ort±SS)	125,25±25,76	122,21±27,17	0,63
T_4	µg/dl (ort±SS)	11,05±1,65	7,90±1,57	0,27

* Student's t-test ile ** Ki-kare ile

Şekil 1: Depresyon ve kontrol gruplarının Tiroid fonksiyon ve HAM-D skorları dağılımı



Tartışma

Depresyon tanısı almış olgularla sağlıklı kontrol grubunu mukayese ettiğimiz çalışmada depresif hastaların serum TSH değerleri anlamlı derecede yüksek bulduk. Affektif bozukluklarda tiroit hormon seviyelerini ölçen birçok çalışma yapılmış ve birçok farklı netice elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda depresyonlu hastalardaki T_4 seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla üst sınırda ya da anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (6, 7). Bununla beraber bazı çalışmalarda ise depresyon grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir (8, 9). Bizim çalışmamızda ise ortalama T4 seviyesi depresyonlu grupta 11,05 µg/dl bulunurken kontrol grubunda 7,9 µg/dl bulunmuştur. Depresyonlu hasta grubunda ortalama T_4 değerinde bir yükselme görülse de istatistiki olarak her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Depresyonlu hastaların T_4 değerlerinin araştırıldığı çalışmalardaki çelişkili sonuçlara kıyasla TSH sevilerinin araştırıldığı çalışmalarda daha tutarlı neticelere varılmıştır. Bizim çalışmamıza yakın sonuçlar elde edilen bir çalışmada 139 unipolar depresyonlu hastanın 19'unda hipotiroidiye rastlamıştır (10). Yine Gold ve arkadaşları çalışmalarında depresyonla bir psikiyatri kliniğine başvuran hastaların ortalama %9'unda subklinik hipotiroidiyi düşündüren biyokimyasal veriler elde etmiştir (11). University of Pennsylvania Psikiyatri kliniğinde yapılan bir çalışmada depresif kişilerin ortalama %10'unda subklinik hipotiroidiye %35'inde ise TRH'ya anormal cevaplı TSH seviyelerine rastlanmıştır (12). Londra kaynaklı benzer bir çalışmada hipotiroidizm oranı %8-14 arası, bir diğer çalışmada ise %6 olarak bildirilmiştir (13, 14). Bizse çalışmamızda depresyonlu hasta grubunda %22 (8/36) gibi yüksek bir oranda hipotiroidiye rastladık.

Tedaviye dirençli depresyonlu hastada tiroid replasman tedavisinin yerinin olup olmadığını araştıran çalışmalar da mevcuttur. Bunlardan 1991 yılında Joffe ve arkadaşlarının 51 tedaviye dirençli depresyon hastasında yaptığı plasebo kontrollü çalışmada T3 ve lityumun antidepresan tedaviyi anlamlı oranda arttırdığı gösterilmiştir (15). Aynı yazarların başka bir çalışmalarında antidepresan tedaviye dirençli 38 majör depresyon hastasının 21'ine T_4, 17'sine T_3 vermiştir. T_4 alan 21 hastanın dördüne karşılık T_3 alan 17 hastanın dokuzu antidepresan tedaviye cevap verir hale gelmiştir. Bu çalışma sonucunda T_3' ün antidepresan tedavi hızlandırma da T_4' e nazaran daha etkili olduğu sonucuna varılmış ve bunun da sebebi olarak T_4' ün antidepresan tedaviye katkısının daha uzun sürede gözükmesi gösterilmiştir. Bir diğer sebep de trisiklik antidepresanların T_4' ün T_3' e dönüşümünü inhibe edebileceği ihtimalidir (16).

Sonuç

Çalışmamızda ortaya konulan bulgular unipolar depresyon tanısı alan hastalarda hipotirodizm görülme olasılığının sağlıklı bireylere kıyasla arttığını göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Quick, J. C., & Spielberger, C. D. (1994). Walter Bradford cannon: pioneer of stress research. International Journal of Stress Management, 1(2), 141-143.
2. 2.Clinical of the London.Report of a commitee nominated December 14, Society of London1888;21
3. 3. Asher R. Myxodematous madness.BMJ 2:1949 p.555-562. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2051123/pdf/brmedj03641-0005.pdf
4. Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry,1960; 23:56-62.
5. Akdemir A, Örsel SD, Dağ I ve ark. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nin (HDDÖ) geçerliği-güvenirliği ve klinikte kullanımı. Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi 1996; 4:251-259.
6. Hatotani N, Nomura J, Yamaguchi T & Kitayama I. Clinical and experimental studies on the pathogenesis of depression. Psychoneuroendocrinology, 1977;2(2):115-130.
7. Targum SD, Sullivan AC & Byrnes SM. Compensatory pituitary-thyroid mechanisms in major depressive disorder. Psychiatry research, 1982;6(1), 85-96.
8. Wahby, V., Ibrahim, G., Friedenthal, S., Giller, E., Kosten, T., & Mason, J. (1989). Serum concentrations of circulating thyroid hormones in a group of depressed men. Neuropsychobiology, 1989;22(1), 8-10.
9. Joffe, R. T., & Levitt, A. J. Major depression and subclinical (grade 2 hypothyroidism) Psychoneuroendocrinology, 1992;17(2-3), 215-221.
10. Joffe RT & Levitt, AJ. Thyroid function in psychotic depression. Psychiatry research.1990;33:321-322.
11. Gold MS, Pottash LC & Extein IRL. Hypothyroidism and depression: evidence from complete thyroid function evaluation. Jama, 1981;245(19), 1919-1922.
12. Whybrow, P. C. (1994). The therapeutic use of triiodothyronine and high dose thyroxine in psychiatric disorder. Acta Medica Austriaca, 21(2), 47-52.
13. Tallis, F. (1993). Primary hypothyroidism: A case for vigilance in the psychological treatment of depression. British journal of clinical psychology, 32(3), 261-270.
14. Wiersinga, W. M. (1995). Subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism. I. Prevalence and clinical relevance. The Netherlands journal of medicine, 46(4), 197-204.
15. Joffe, R. T., Singer, W., Levitt, A. J., & MacDonald, C. (1993). A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression. Archives of General Psychiatry, 50(5), 387-393.
16. Joffe, R. T., & Singer, W. (1990). A comparison of triiodothyronine and thyroxine in the potentiation of tricyclic antidepressants. Psychiatry Research, 32(3), 241-251.

Presentation ID / Sunum No= 186

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Effects of Cyclosporine on Skin Degloving İnjury of Rats

Asst. Prof. Dr. Dağhan Dağdelen[1] , Prof.Dr. Semra Hacıkerim Karşıdağ[2]
[1]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi A.D
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Plastik Cerrahi Kliniği
**Corresponding author: Dağhan Dağdelen*

Introduction: Degloving skin injuries are problematic to manage and there is a plethora of reconstruction methods for these type of injuries. However, ischemic conditioning methods can not be applied to these injuries. Mitochondrial Permeability Transport Pore (mPTP) inhibitors show similar effects with post conditioning. Their effects on limiting the necrosis and hindering apoptosis against reperfusion injury on solid internal organs have been reported.

We set out to analyse the effects of Cyclosporin (CsA) to reperfusion injury on a skin degloving injury model.

Methods: WistarAlbino rats were subjected to a degloving injury. CsA was administered in two distinct phases of flap adaptation (pre-revascularization and post-revascularization). Sections of skin was stained with hematoxylin and eosin to visualise damage, also BCL-2 immunestaining for marking apoptosis and CD-105 immune staining for scoring neovascularization was performed. Laser doppler measurements were obtained to evaluate the rate of change of the vascular flow.

Results: CsA signifiantly limits the necrosis ($p=0.001<0.0167$), limits the apoptosis ($p<0.001$), promotes neoangiogenesis ($p=0.014<0.0167$) and increases the blood flow ($p=0.001$) in skin degloving flaps of rats.

Conclusion: We demonstrate that CsA shows similar protective effects to reperfusion injury (RI) in skin, as it exhibits limiting effects in solid organ RI.

Introduction

Degloving skin injuries are problematic to manage. This type of injury can liken to taking off the glove over one's hand. In a similar fashion, the skin flap is avulsed from the muscles and bones beneath (1). Skin flaps formed in degloving injuries depend on the trauma zone and the amplitude of the traumatic force, hence are difficult to categorize.

Difficulties in categorization of these flaps may also explain the diversity of reconstruction methods proposed for degloving injuries. (1,2) For the same reasons, a very limited number of experiment models that analyze the effects of pre-conditioning or post-conditioning to flap viability on degloving skin injuries have been described throughout the literature.

In discordance with degloving flaps, axial flaps have a defined skin paddle, and a named source vessel. Various ischemic pre and post-conditioning experimental models have been defined for axial flaps. However, these models are impracticable in clinical settings, thus a distinct area of study is established in search of pharmacological agents displaying similar mechanisms with ischemic conditioning.

Among these agents, especially Mitochondrial Permeability Transport Pore (mPTP) inhibitors show similar effects with post conditioning. Their effects on limiting the necrosis and hindering apoptosis against reperfusion injury on solid internal organs have been displayed (3-5). Cyclosporin A (CsA) is a Calcineurin

inhibitor, and it has been found out that CsA also exhibits inhibitor effects on mPTP's. A pristine field of research for CsA has been born in light of these findings.

In this experiment model we set out to analyse the effects of CsA to reperfusion injury on a skin degloving injury model. We prefer to use a degloving injury model over an axial flap model for the greater probability of application to a clinic scenario.

Material and Methods

The ethics committee of our institution approved this study, and the experiment follows guideline rules for experimental investigations.

A total of 36 female Wistar Albino rats, weighing between 250 and 350g, were used in this experiment. Animals were anesthetized with 50mg/kg of ketamine hydrochloride (Ketalar®, Eczacıbaşı, Istanbul, Turkey) and 10mg/kg xylazine hydrochloride (Rompun®, Bayer, Istabbul, Turkey) administered intraperitoneally (I. P).

Surgical Procedure

Trichotomy was performed in the right leg and groin followed by scrubbing the area with Povidone-iodine (Poviiodeks, Kim-Pa-Turkey). A circumferential incision is planned along the right inguinal crease of the rats. The skin and the subcutaneous tissue were incised as planned. Four Backhaus clamps were positioned at the edge of distal incision skin margin dividing the entire circumference into 4 quadrants (anterior, posterior, lateral, and medial), and progressive distal traction was applied strong enough to produce a degloved flap of the subcutaneous tissue and skin of the entire hind limb until the animal ankle portion, resulting in a distal flow flap. At this point flaps held in a degloved position for 5 minutes and then adapted to its native position with 3/0 Silk sutures. (Silk S4260 Doğsan, Trabzon, Turkey). A fix point of 1 cm proximal to rat's ankle (distal to the intact skin of flap) is marked for laser Doppler measurements (Figure 1a-c).

All rats underwent the same surgical procedure and were divided into 3 groups, each consisting of 12 rats. Groups were named as control (Ct), CsA pre-reperfusion (CsAR-) and CsA post-reperfusion (CsAR+). In the Ct group a 1ml of saline was administered to rats the at the end of second minute of ischemia by a 25 gauge hypodermic needle I.P. The group CsAR- received 1ml of CsA (Sandimmun®, Novartis, Basel, Switzerland) solution dosed of 10mg/kg I.P. Group CsAR+ received the same dose of CsA I.P after the flap adaptation.

All rats were tagged and observed in isolated cages held in ideal warmth (21 ± 2°C) and humidity (60±5%) in a cycle of 12 hours of light and 12 hours of dark. All rats were observed for 7 days. On the postoperative 7th day, following laser Doppler flow measurements, all rats were euthanized with intracardiac injection and tissue samples were taken for microscopic and immunohistochemical analysis.

Measurements of the area of necrosis

Following euthanization of rats, degloved flaps were totally excised, laid on the operating table and were photographed from a constant distance with a digital single-lens reflex camera fixed over a tripod. Images obtained were transferred to a computer and were analyzed with Image J software (Wayne Resband, National Institutes of Health, Maryland, U.S.A). Measurements of the areas of necrosis in the flap as well as the total area of the flap were performed. Total flap area (cm^2), area of necrosis in the flap (cm^2), and the necrosis ratio were calculated. Necrosis ratio was estimated with (necrosis area / flap area x 100) formula (Figure 2a-c).

Histopathological assessment

Following the photography, tissue samples for histopathological assessment were acquired. Samples were fixed with % 10 formaldehyde solution. To assess the necrosis ratio in granulation tissue, the midpoint of the flap on long axis were marked as a reference point. A 0,5cm distal and 0,5cm proximal of this point were measured and a rectangular tissue of 1cm length and 0,5 width was obtained. In this fashion, it was made possible that each tissue sample contained a necrotic area in distal edge, intact skin on the opposite edge and

granulation tissue in between. Tissue samples were infiltrated with paraffin and sections of 4 μm were taken with microtome. Sections were stained with Hematoxylin-Eosin (H&E), CD105 antibody (GeneTex, California, U.S.A) and BCL-2 antibody (GeneTex, California, U.S.A) and were examined and photographed with a light microscope.

Skin tissue samples of Ct, CsAR- and CsAR+ were analyzed for necrosis with H&E stain. A necrosis grading system was established to obtain numeric values. A necrosis grade were given to each sample using to this system. Grades were; 0 for no sign of necrosis, 1 if 1/3 of the granulation tissue contained necrosis, 2 if the necrosis bespread 2/3 of granulation tissue and 3 if it spreads over 2/3.

Tissue samples were stained with CD 105 to be analyzed for neo-angiogenesis. To aid this, samples were analyzed for micro vessel density (MVD) in accordance with Wiedner standards. At x100 magnification "hot spot" areas were scanned and at x400 magnification MVD areas were counted. All stained cell aggregates were accepted as blood vessels. In every section 3 distinct areas were selected and the average score of this selected areas were accepted as MVD score of that tissue.

For assessment of apoptosis, cells at 5 hot spot areas stained with BCL-2 were counted at x400 magnification. By calculating the average of this count, an apoptosis score was acquired.

Flow calculations with Laser Doppler

Right after the flaps were adapted to their native position and on the postoperative 7th day, at a fix point of 1cm distal to the pedicle, laser Doppler flow measurements were obtained under general anesthesia. A continues record of one minute of flow were taken. All flow data were analyzed with AcqKnowledge V3.5.7 software (Biopac® Systems, Inc. California, U.S.A)

To diminish the variations among rats, the first recording of flow after flap adaptation were accepted as the basal value (basal value = 100) for each rat and the second recording at 7th day was compared to this value and reported as rate of change.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed with SPSS21.0 software (IBM SPSS, New York, U.S.A). Intergroup analysis was performed using Kruskal-Wallis non-parametric test for independent variables. Significance level was considered as $p < 0.05$. Bonferroni correction for Mann-Whitney U test was used to asses the difference between subgroups. Significance level was considered as 0.005/3=0.0167.

Results

All rats survived in the course of the experiment. A demarcation line was apparent for each of the flaps.

The mean weight for groups Ct, CsAR- and CsAR+ were 288.58±17.83gr, 279.17±17.03 and 292.42±14.78 respectively. The difference among each group was not statistically significant ($p>0.05$). This result can be interpreted as the weight variable can be omitted.

Area of Necrosis

The mean values of a total area of necrosis were different among groups ($p < 0.001$). The mean area of necrosis of group Ct was significantly wider compared to groups CsAR- and CsAR+ ($p=0.008$ and $p<0.001$ respectively). Among CsA administered groups, mean necrosis area was higher in CsAR- opposed to CsAR+ ($p=0.003$). This results highlight that, the least area of necrosis was in CsAR+ group.

There was no statistically significant difference between the groups in terms of flap area ($p>0.05$)

There was a statistically significant difference between the groups in terms of mean necrosis/flap area ratio ($p=0.02$). The mean necrosis/flap area ratio was significantly higher in Ct group compared to CsAR- and CsAR+ ($p=0.002 < 0.0167$ and $p=0.001 < 0.0167$ respectively). Interestingly, there was not a statistically

significant differance among CsA administered groups ($p>0.05$). The flap area, total necrosis area and ratio of total necrosis area/total flap area values of the groups are listed in Table 1.

Histopathologic analysis

The mean microscopic necrosis scores of skin tissues stained with H&E were statistically different among groups ($p<0.001$). Score of group Ct was significantly higher compared to CsAR- and CsAR+ ($p=0.001 < 0.0167$ and $p=0.001 < 0.0167$ respectively). Strikingly mean scores of both CsA administered groups were the same.

Not surprisingly, BCL-2 staining scores for apoptosis were similar with necrosis scores of groups. BCL-2 score of Ct group was prominently higher opposed to CsAR- and CsAR+ groups ($p<0.001$ and $p<0.001$ respectively; Figure 3). When compared, the difference among CsAR- and CsAR+ groups for BCL-2 score was not statistically significant ($p>0.05$). It can be concluded that CsA limits the necrosis and apoptosis indifferently of experiments' given reperfusion time.

To evaluate neo-angiogenesis CD-105 stain was used. The MDV scores were significantly different among groups ($p=0.001$). CsAR- and CsAR+ scores were higher compared to Ct group as expected ($p<0.001$ and $p=0.014 < 0.0167$, respectively; Figure 4). The difference between CsA administered groups were not statistically significant ($p>0.05$). These results can be solidified as CsA enhances neo-angiogenesis. Data on microscopic necrosis score, BCL-2 and CD-105 staining are listed in Table 2.

Laser Doppler Measurements

The measurements of Laser Doppler Flow rate of change showed a significant difference among groups ($p<0.001$). The mean values of CsAR- and CsAR+ were higher than the Ct group ($p=0.001 < 0.0167$ and $p<0.001$, respectively; Figure 5). When the CsA administered groups were compared, CsAR+ showed higher values opposed to CsAR- ($p=0.002 < 0.0167$). These data are listed in Table 3.

Discussion

CsA's limiting effect of the reperfusion injury (RI) has been widely studied in solid organs. In this study CsA's effect on skin RI was evaluated by means of morphology, immunohistochemistry and laser Doppler measurements.

A limited number of skin degloving injury models have been defined. We have managed to confirm 4 models. These are Kurata's model on a rabbit skin (6), Öztuna et al.'s study on a rat tail(7), Wang et al.'s experiment on rat skin (8) and lastly Milcheski's degloving model on rat hind limb(9), which we find most practical to perform as opposed to others. Thus, we used the same degloving model of Milcheski.

In this study, a single dose of 10mg/kg CsA was administered IP, that is the widely accepted dose of CsA to establish desired tissue concentration (5-9,10). Duration of the experiment was limited to 7 days as only the acute effects of the CsA was researched.(1,9,13)

Regarding pharmacological agents researched in rat degloving models, Milcheski has evaluated the effects of Allopurinol and Pentoxiphllin on skin flaps and found both agents to have a significant effect to limit necrosis in RI (9). Pazio et al. have analysed Cilastazol's effects to necrosis and flap circulation and found out it beneficiary to use Cilastazol on RI (13). We could not find any another study that evaluate CsA's effects on degloving injuries.

It is worth to mention two distinct studies that utilized CsA on skin. Çetinkale et al. in their 1996 dated article, administered CsA with different protocols to modify McFarlene axial flaps on rats. They evaluated the effects of various doses of CsA to cellular accumulation and neutrophil and lymphocyte responses to ischemia. They observed the necrosis limiting effect of CsA but mentioned it as a subsidiary result (12). Ghazinezami et al. compared protective effects CsA and Tacrolimus to surgical conditioning procedure in a skin pre-conditioning model and found both agents more effective than surgical pre-conditioning (1). Even

though these studies evaluated Csa's effects on skin ischemia, they differ from our study either by experiment and conditioning model or by the parameters that are analysed.

Following a prolonged ischemia cell sustains significant injury after reperfusion. Various mechanisms have been defined explaining the RI (14). Mitochondrial injury mechanism is generally overemphasised among others. In this injury model, on the course of ischemia if reperfusion is to be established, there is a ternary fate awaiting cell which is determined by mitochondria. Reperfusion will trigger the opening of the mPTPs. The mPTP is a regulated, transmembrane pore of the inner mitochondrial membrane which allows permeation of solutes up to 1.5 kDa. The number and the interval of the opened mPTPs determine whether the cell will enter to a programmed death cascade, directly necrotized or continue to its replication cycle (15,16). On the basis of this mechanism, many studies have explored the mPTP as a potential drug target in reperfusion injury (17-19).

Arnaud et al. utilized NIM811 an non-immunosuppressive variant of CsA on an RI model of rabbits (20). This study and the experiments of Griffiths and Halestrap with CsA have elaborated the effect of CsA as inhibiting the opening of the mPTP, thus solidifying the CsA as a pharmalological post-conditioning agent (21-23). From a histologic and macroscopic standpoint, we managed to show superior RI limiting results of CsA on skin, both in pre- and post-reperfusion groups compared to the control group. Our findings on skin flaps are parallel with the results of aforementioned studies.

Immunohistochemical staining with BCL-2, an apoptosis marker, showed significantly lesser retention in CsA administered groups, implying that CsA not only limits the necrosis but also decreases the apoptosis rates after RI. Our results with BCL-2 are analogue with findings of Fang et. al. (10). They emphasized the CsA as a cytoprotective agent.

Studies on multiple preclinical cardiovascular disease models have shown promising results of CsA limiting the RI (24). Based on these results, a phase III trail has been conducted. In this 4 yearlong trail, patients sustaining Myocardial Infarction was administered CsA prior to percutaneous intervention, to limit expected RI of the intervention. However, CsA showed no beneficial effect compared to placebo (25). Even though this outcome could not be explained completely, it is paramount to accentuate that CsA is a non-specific (i.e cyclophlin dependent) mPTP inhibitor. Owing to this, research has been conducted in search of a specific and more potent mPTP inhibitor agents. Recently two novel molecules have been defined. (17,18). More recently, in a preclinical study, these molecules were shown to have cardioprotective effects to RI in rat and human cardiomyocyte (26). These results may hold a potential for another clinical trail. Hitherto, no clinical trail has been conducted on effects of CsA to RI of skin.

There are concern regarding the use of CsA clinically on RI. The very first one is the narrow therapeutic window of efficacy. Ideal concentration of CsA to be sustained in circulation is 0.2μmol/L (27). There is also a profound scepticism on adverse effects of CsA. Adverse effects of CsA during chronic treatment is well defined (28). These concerns have led to a search for novel mPTP inhibitors devoid of immunosuppressive effects (29,30).

Another elemental feature of our study was an evaluation of neo-angiogenesis with immunohistochemical staining and build-up of this data with laser Doppler analysis. CD-105 staining and microvascular density scores statistically significant in CsA administered groups. Doppler flow analysis results supported the microvascular density data, showing a significant flow increase in CsA administered flaps. Interestingly, Doppler results were in favor of CsAR+ group when compared to CsAR-. However, there is a lack of data in presented study to suggest that late CsA administration increases flap flow more than early administration. We prefer to acknowledge this difference as an incidental result. Nevertheless, we conclude that CsA increases neo-angiogenesis and increase the blood flow as a function of this process. Eirin et al. evaluated the effects of a novel non-specific mPTP inhibitor on ischemic renal tissue of pigs and similar to our results, find an increase in neo-angiogenesis. They managed to support this result with an increase of VEGF expression and a decrease in apoptosis of vascular endothelium at drug administered tissues (29). Even our results statistically support that CsA increases neo-angiogenesis, an explanation of this mechanism is beyond the scope of this article.

Our rationale for preference of CD-105 over CD-31 should be emphasised. Generally, CD-31 a panendothelial marker, is used for evaluation of neo-angiogenesis. However, CD-31 stains both the active and inactive vascular endothelium, implying that it is not neo-angiogenesis specific. On the other hand CD-

105 stains only the proliferating vascular endothelium, occurring only on neo-angiogenesis.

This study is distinguished by means of utilizing CsA on skin after RI and in a degloving model. In addition to that, we could not find another study presenting the effects of CsA on neo-angiogenesis. This finding may also constitute a basis for another study.

Conclusion

We evaluated the effects of CsA in a degloving model and managed to show that CsA limits the necrosis in skin flaps also alleviate the apoptosis. Thereby we demonstrate that CsA shows similar protective effects to RI in skin, as it exhibits limiting effects in solid organ RI.

Moreover, we represent an angiogenesis inductive effect of CsA by immunohistochemically and Doppler flow. Most probably CsA shows this effect by inducing VEGF but an explanation of this effect was not within the goals of this study design.

Up to the present, it is not known whether a single dose of CsA show similar adverse effects as in its chronic intake. We suppose that if this hesitation is to be resolved, usage of CsA or a specific-mPTP inhibitor will probably find a new field of usage against RI.

Referances

1- Nezami BG, Rahimpour S, Gholipour T, Ghasemi M, Sadeghipour H, Mehr SE et al. Pharmacologic preconditioning of random-pattern skin flap in rats using local cyclosporine and FK-506: interaction with nitric oxide system. Ann Plast Surg. 2008 Nov;61(5):499.

2- Argaud L, Gateau-Roesch O, Raisky O, Loufouat J, Robert D, Ovize M. Postconditioning inhibits mitochondrial permeability transition. Circulation. 2005;111(2):194-197.

3- Serkova, N., Donohoe, P., Gottschalk, S., Hainz, C., Niemann, C. U., Bickler, P. E., et al. Comparison of the effects of cyclosporin a on the metabolism of perfused rat brain slices during normoxia and hypoxia. J Cereb Blood Flow Metab. 2002;22(3):342-352.

4- Singh D, Chander V, Chopra K. Cyclosporine protects against ischemia/reperfusion injury in rat kidneys. Toxicology. 2005;207(3):339-347.

5- Xie JR, Yu LN. Cardioprotective effects of cyclosporine A in an in vivo model of myocardial ischemia and reperfusion. Acta Anaesthesiol Scand. 2007;51(7):909-913.

6-Kurata T, O'Brien BM, Black MJ. Microvascular surgery in degloving injuries: an experimental study. Br J Plast Surg. 1978;31(2):117-120.

7- Oztuna V, Eskandari MM, Unal S, Colak M, Karabacak T. The effect of pentoxifylline in treatment of skin degloving injuries: an experimental study. Injury. 2006;37(7):638-641.

8- Wang ZT, Guo SZ, Xiu ZF, Lu KH, Li QS. A new model of skin avulsion injuries in rats. Chin J Plast Surg. 2008; 24: 212-215

9- Milcheski DA, Nakamoto HA, Tuma P Jr, Nóbrega L, Ferreira MC. Experimental model of degloving injury in rats: effect of allopurinol and pentoxifylline in improving viability of avulsed flaps. Ann Plast Surg. 2013;70(3):366-369.

10- Fang J, Wu L, Chen L. Postconditioning attenuates cardiocyte ultrastructure injury and apoptosis by blocking mitochondrial permeability transition in rats [published correction appears in Acta Cardiol. 2009 Oct;64(5):711]. Acta Cardiol. 2008;63(3):377-387.

11- Dow J, Kloner RA. Postconditioning does not reduce myocardial infarct size in an in vivo regional ischemia rodent model. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2007;12(2):153-163.

12- Cetinkale O, Bilgic L, Ayan F, Kandilci A. Neutrophil-mediated injury in ischemic skin flaps: amelioration of ischemic injury by cyclosporine in the rat. Ann Plast Surg. 1996;37(1):66-74.

13- Pazio A, Santos VB, Salles Junior GS. Effect of cilostazol in experimental model of degloving injuries in rat limbs. Acta Cir Bras. 2018;33(4):296-305.

14- Garcia-Dorado D, Rodríguez-Sinovas A, Ruiz-Meana M, Inserte J. Protection against myocardial ischemia-reperfusion injury in clinical practice. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2014;67(5):394-404.

15- Halestrap AP, Clarke SJ, Javadov SA. Mitochondrial permeability transition pore opening during myocardial reperfusion--a target for cardioprotection. Cardiovasc Res. 2004;61(3):372-385.

16- Assaly R, de Tassigny Ad, Paradis S, Jacquin S, Berdeaux A, Morin D. Oxidative stress, mitochondrial permeability transition pore opening and cell death during hypoxia-reoxygenation in adult cardiomyocytes. Eur J Pharmacol. 2012;675(1-3):6-14.

17- Roy, S., Šileikytė, J., Neuenswander, B., Hedrick, M. P., Chung, T. D., Aubé, J., et al. N-Phenylbenzamides as Potent Inhibitors of the Mitochondrial Permeability Transition Pore. ChemMedChem. 2016;11(3):283-288.

18- Šileikytė, J., Devereaux, J., de Jong, J., Schiavone, M., Jones, K., Nilsen, A., et al. Second-Generation Inhibitors of the Mitochondrial Permeability Transition Pore with Improved Plasma Stability. ChemMedChem. 2019;14(20):1771-1782.

19- M Paillard M, Gomez L, Augeul L, Loufouat J, Lesnefsky EJ, Ovize M. Postconditioning inhibits mPTP opening independent of oxidative phosphorylation and membrane potential. J Mol Cell Cardiol. 2009;46(6):902-909.

20- Argaud, L., Gateau-Roesch, O., Augeul, L., Couture-Lepetit, E., Loufouat, J., Gomez, L., et al. Increased mitochondrial calcium coexists with decreased reperfusion injury in postconditioned (but not preconditioned) hearts. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2008;294(1):H386-H391.

21- Griffiths EJ, Halestrap AP. Protection by Cyclosporin A of ischemia/reperfusion-induced damage in isolated rat hearts. J Mol Cell Cardiol. 1993;25(12):1461-1469.

22- Halestrap AP, Kerr PM, Javadov S, Woodfield KY. Elucidating the molecular mechanism of the permeability transition pore and its role in reperfusion injury of the heart. Biochim Biophys Acta. 1998;1366(1-2):79-94.

23- Weinbrenner C, Liu GS, Downey JM, Cohen MV. Cyclosporine A limits myocardial infarct size even when administered after onset of ischemia. Cardiovasc Res. 1998;38(3):676-684.

24- Ikeda, G., Matoba, T., Nakano, Y., Nagaoka, K., Ishikita, A., Nakano, K., et al. Nanoparticle-Mediated Targeting of Cyclosporine A Enhances Cardioprotection Against Ischemia-Reperfusion Injury Through Inhibition of Mitochondrial Permeability Transition Pore Opening. Sci Rep. 2016;6:20467.

25- Cung, T. T., Morel, O., Cayla, G., Rioufol, G., Garcia-Dorado, D., Angoulvant, D., et al. Cyclosporine before PCI in Patients with Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2015;373(11):1021-1031.

26- Antonucci, S., Di Sante, M., Sileikyte, J., Deveraux, J., Bauer, T., Bround, M. J., et al. A novel class of cardioprotective small-molecule PTP inhibitors. Pharmacol Res. 2020;151:104548.

27- Lim VY, Chan CN. Prevention of restenosis after percutaneous coronary intervention: the continuing challenge. Ann Acad Med Singapore. 2002;31(1):102-106.

28- Zhang Q, Bao N, Liang K, Tao L. Adjuvant Use of Cyclosporine A in the Treatment of Primary Pterygium: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cornea. 2018;37(8):1000-1007.

29- Eirin, A., Li, Z., Zhang, X., Krier, J. D., Woollard, J. R., Zhu, X. Y. et al. A mitochondrial permeability transition pore inhibitor improves renal outcomes after revascularization in experimental atherosclerotic renal artery stenosis. Hypertension. 2012;60(5):1242-1249.

30- Kloner, R. A., Hale, S. L., Dai, W., Gorman, R. C., Shuto, T., Koomalsingh, K. J., et al. Reduction of ischemia/reperfusion injury with bendavia, a mitochondria-targeting cytoprotective Peptide. J Am Heart Assoc. 2012;1(3):e001644.

Table -1

Ct : Control

CsAR- : Cyclosporin Pre-Reperfusion

CsAR+ : Cyclosporin Post-Reperfusion

	Total Flap Area (cm2)			Necrotic Area (cm2)			Ratio Necrosis/ Total (%)		
	Ct	CsAR-	CsAR+	Ct	CsAR-	CsAR+	Ct	CsAR-	CsAR+
Mean ± SD	5,83±1,03	5,66±1,01	5,85±0,95	3,28±0,74	2,60±0,70	1,98±0,33	0,57±0,11	0,43±0,06	0,44±0,05
Median (IQR)	5,88 (5,4-6,2)	5,67 (5,10-5,88)	5,78 (5,52-5,95)	3,27 (2,96-3,57)	2,44 (2,19-2,74)	2,08 (1,76-2,21)	0,56 (0,48-0,65)	0,45 (0,39-0,49)	0,43 (0,41-0,46)
p	0,506			<0,001			0,002		

Table -2

Ct : Control
CsAR- : Cyclosporin Pre-Reperfusion
CsAR+ : Cyclosporin Post-Reperfusion

	Ct	CsAR-	CsAR+
Microscopic Necrosis Score (mean±SD)	2,33±0,65	1,17±0,72	1,17±0,72
BCL-2 Score (mean±SD)	7,08 ± 1,16	3,67 ± 0,89	3,00 ± 0,74
MDV Score (mean±SD)	13,33±6,30	24,25±4,07	20,50±6,35
P	0,001	p<0,001	0,001

Table -3

	Ct	CsAR-	CsAR+
Mean ± SD	72,67 ± 3,28	79,50 ± 6,35	87,67 ± 5,23
Median (IQR)	73 (70,2-75,8)	79,5 (76-82,5)	87 (85,2-93,5)
P	0,001		

Ct : Control

CsAR- : Cyclosporin Pre-Reperfusion

CsAR+ : Cyclosporin Post-Reperfusion

Figure Legends

Figure 1. a-c. Surgical hind limb degloving procedure. A circumferential incision is performed along the inguinal crease (a) Complete distal traction of the flap (b) Flap is adapted to it's native position (c)

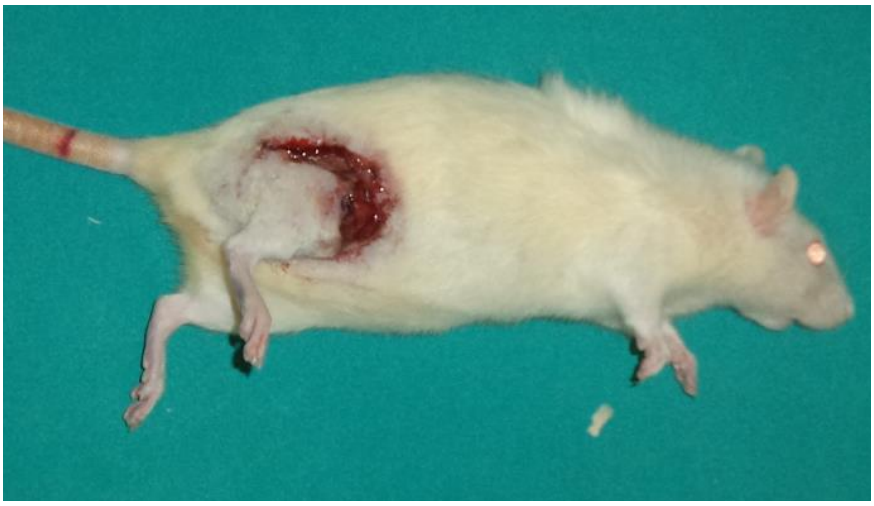
Figure 2. a-c Measurement methods. Laser doppler probe positioning (a) Distal necrosis of the adapted flap before sacrification (b) Photography of the necrotic and total flap area (c)

Figure 3. Bcl-2 scores and distribution among groups. (Ct : Control, CsAR- : Cyclosporin Pre-Reperfusion, CsAR+ : Cyclosporin Post-Reperfusion)

Figure 4. CD-105 Micro vessel density scores and distribution among groups. (Ct : Control, CsAR- : Cyclosporin Pre-Reperfusion, CsAR+ : Cyclosporin Post-Reperfusion)

Figure 5. Laser Doppler measurement changes among groups (Ct : Control, CsAR- : Cyclosporin Pre-Reperfusion, CsAR+ : Cyclosporin Post-Reperfusion)

Figure -1 a to c



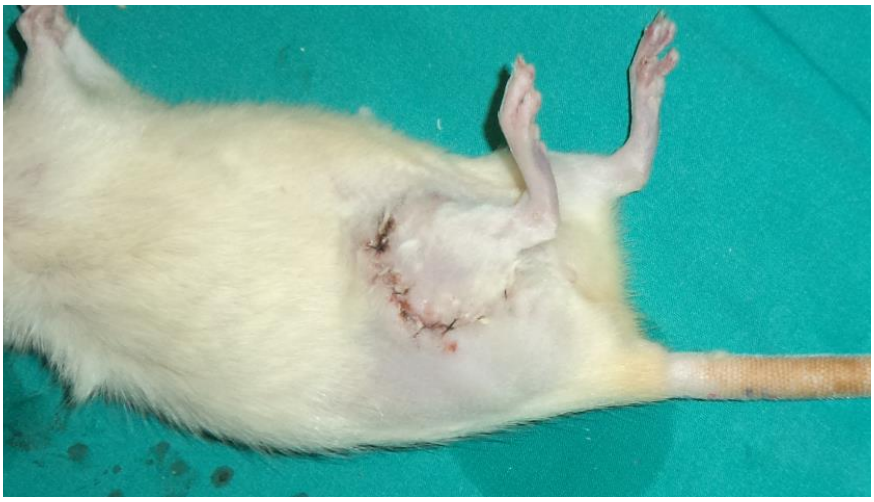


Figure - 2 a to c

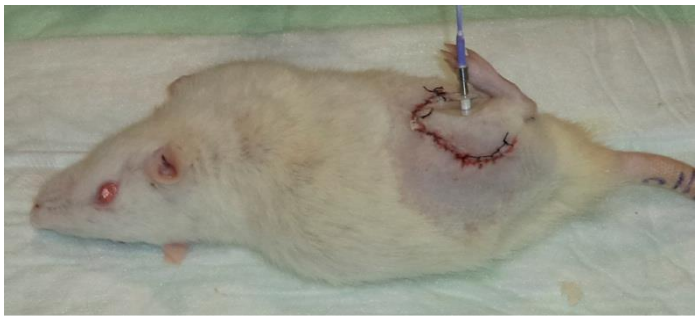
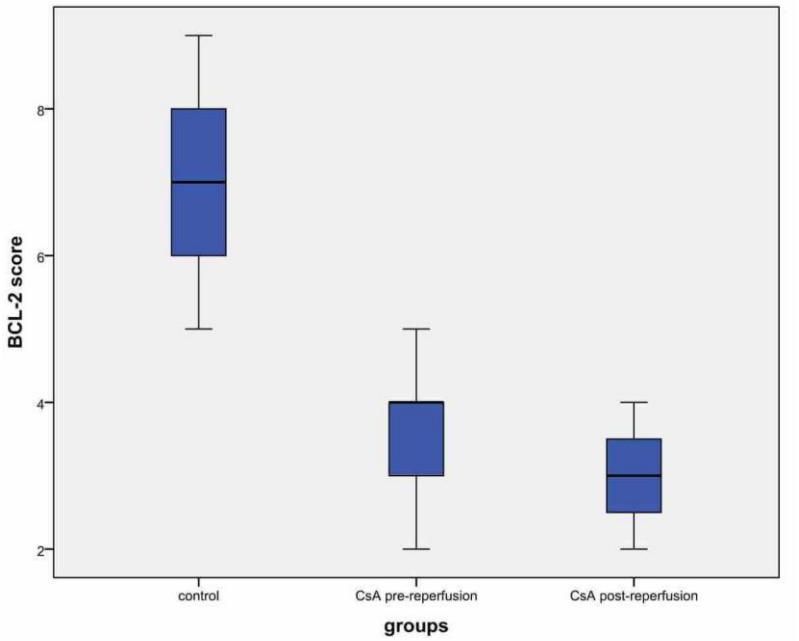
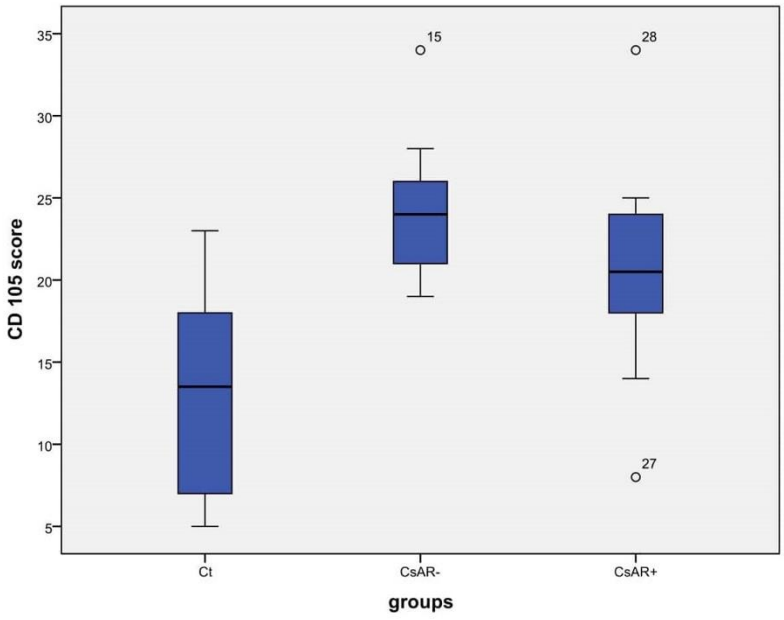


Figure 3



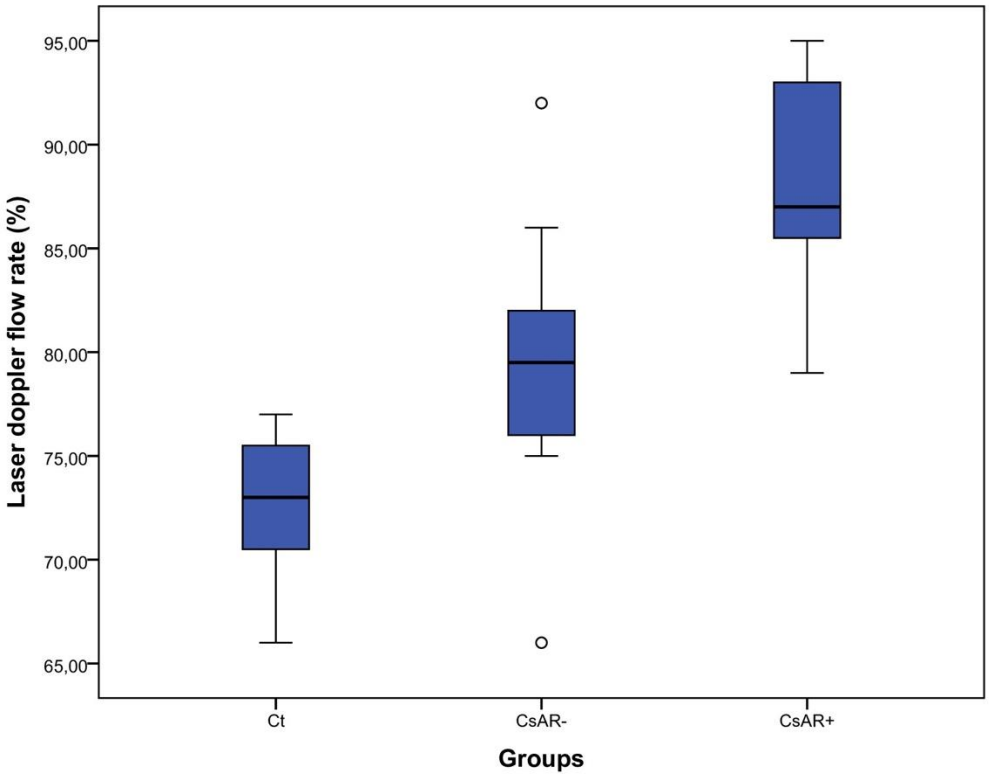
Graphic 1. BCL-2 scores and distribution between the groups

Figure 4



Graphic 2. CD-105 scores and distribution between the groups

Figure 5



Graphic 3. Laser doppler flow measurements and distribution among the flaps

Presentation ID / Sunum No= 62

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Zerdeçalın Sağlığımız İçin Önemi

The Importance of Turmeric for Our Health

Assoc Prof. Dr. Meral Ekim[1], Prof. Dr. Hasan Ekim[2], Prof. Dr. M. Fevzi Polat[2], Prof. Dr. Sevinç Polat[1]
[1]Bozok Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi
[2]Bozok üniversitesi Tıp Fakültesi
Corresponding author: Meral Ekim

Abstract

Turmeric, a spice that has long been known for its medicinal properties, has attracted attention from both the medical / scientific world and culinary enthusiasts, as it is the main source of polyphenol curcumin. In addition to helping treat oxidative and inflammatory conditions, metabolic syndrome, arthritis, anxiety, and hyperlipidemia, it can help treat exercise-induced inflammation and muscle pain, thereby improving recovery and performance in active people. Approximately 2-6% of turmeric consists of curciminoids. 80% of this includes curcumin, 18% dimethoxicurimine and 2% bismetoxicumumumin. Curcumin is soluble in oils, does not dissolve in acidic and neutral pH in water, but dissolves in alkaline conditions. Curcumin color is highly dependent on pH; at pH 2.5 to 7.0, it has an intense yellow color and is above pH 7.0 red.

Many studies have shown that the biological effect of curcumin is largely due to its ability to directly bind to different proteins (cyclooxygenase, lipoxygenase) or to modulate the intracellular redox state. Curcumin binds free radicals and becomes a short-lived, non-reactive free radical and therefore does not pose a health hazard. For traditional Ayurveda, the turmeric herb is an excellent natural antiseptic, disinfectant, anti-inflammatory and analgesic, while at the same time, the plant is often used to aid digestion, improve intestinal flora and treat skin irritations. Turmeric has been reported to benefit inflammatory conditions, metabolic syndrome, pain, and aid in the treatment of inflammatory and degenerative eye conditions. In addition, it has been shown to benefit the kidneys. Many of these benefits are due to their antioxidant and anti-inflammatory effects.

Despite its very poor bioavailability and absorption in body tissues, curcumin has been recognized as an important therapeutic natural product. Research suggests that curcumin can help treat oxidative and inflammatory conditions, metabolic syndrome, arthritis, anxiety, and hyperlipidemia. It can also help manage inflammation and muscle pain associated with exercise. Despite the large number of articles, much more clinical studies are needed, especially on humans, to fully confirm and prove its effectiveness. After extensive studies on the mechanism of action and its pharmacological effects, it will be easier to develop new drugs from this compound. In the near future, curcumin may be expected to find application as a new drug to control various diseases, disorders, and oxidative stress.

Keywords: Turmeric, Health, Inflammation, Clinical Effect

Zerdeçal (Curcuma longa) Güneydoğu Asya'ya özgü çok yıllık bir bitkidir; eski çağlardan beri baharat olarak, tıpta ve yiyecekleri renklendirmek ve tatlandırmak için kullanılmıştır (Jovicic ve ark 2017).

Tıbbi özellikleriyle uzun zamandır bilinen bir baharat olan zerdeçal, polifenol diferuloilmetan'ın ana kaynağı olduğu için hem tıbbi / bilimsel dünyadan hem de mutfak meraklılarından ilgi görmüştür. Oksidatif ve inflamatuar durumların, metabolik sendromun, artrit, anksiyete ve hiperlipideminin tedavisine yardımcı olmanın yanında egzersiz kaynaklı inflamasyon ve kas ağrısının tedavisine yardımcı olabilir, böylece aktif

insanlarda iyileşmeyi ve performansı artırabilir (Hewlings ve Kalman 2017). Kurkumin'in kendi başına yutulması, öncelikle zayıf emilim, hızlı metabolizma ve hızlı eliminasyondan kaynaklanıyor gibi görünen zayıf biyoyararlanımı nedeniyle ilgili sağlık yararlarına yol açmaz. Biyoyararlanımını artırabilecek çeşitli bileşenler vardır. Örneğin, piperin karabiberin ana aktif bileşenidir ve kurkumin ile bir kompleks içinde birleştirildiğinde biyoyararlanımı % 2000 arttırdığı gösterilmiştir. İnsanlarda curcumin'in biyoyararlanımını arttırmak için diğer umut verici yaklaşımlar arasında nanopartiküller, lipozomlar, fosfolipid kompleksleri ve yapısal analoglar yer alır (Grupta ve ark 2013). Zerdeçalın gıda ve tıpta kullanılan kısmı köksaptır. Köksap (Rizom) toplanır, temizlenir ve yumuşayıncaya kadar kaynatılır ve daha sonra yaklaşık 2 hafta boyunca 5-7 cm kalınlığında bir tabakada güneşte kurutulur. Çeşit ve ekim alanına bağlı olarak verim %10-30'dur. Kurkumin bir katkı maddesi olarak kullanılır (E100) ve ana amacı ürünün pH'ına bağlı olarak sarı ve kırmızıya kadar renklendirme ürünleridir (Jovicic ve ark 2017).

Zerdeçalın yaklaşık olarak % 2-6'sı kurkiminoidlerden oluşur. Bunun %80'i kurkumin, ,% 18 **demetoksikurkumin** ve % 2'si **bisdemetoksikurkumin** içerir (Gupta ve ark 2013). Bu üç bileşik, aromatik halka içindeki metoksi gruplarının sübstitüsyonunda farklılık gösterir. Kurkumin yağlarda çözünür, suda asidik ve nötr pH'da çözünmez, fakat alkalin koşullarda çözünür. Kurkumin rengi pH'a oldukça bağlıdır, pH 2.5 ila 7.0'da, yoğun sarı bir renge sahiptir ve pH 7.0'ın üzerinde kırmızıdır (Jovicic ve ark 2017).

Çoğu çalışma, kurkumin'in biyolojik etkisinin büyük ölçüde farklı proteinlere (siklooksijenaz, lipooksijenaz) doğrudan bağlanma veya hücre içi redoks durumunu modüle etme yeteneğinden geldiğini göstermiştir (Srivastava ve ark 2011). Kurkumin serbest radikalleri bağlar ve kısa ömürlü, reaktif olmayan bir serbest radikal haline gelir ve bu nedenle sağlık için bir tehlike oluşturmaz (Majeed ve ark, 2000).

Geleneksel Ayurveda için zerdeçal bitkisi mükemmel bir doğal antiseptik, dezenfektan, antienflamatuar ve analjezikken, aynı zamanda bitki sindirime yardımcı olmak, bağırsak florasını iyileştirmek ve cilt tahrişlerini tedavi etmek için sıklıkla kullanılır. Ayrıca, Güney Asya'da kesikler, yanıklar ve çürükler için hazır bir antiseptik olarak kullanılmıştır. Bununla birlikte, halk tıbbında birkaç başka faydalı özellik bildirilmiştir (Verma ve ark, 2018).

Son 50 yılda yapılan kapsamlı araştırmalar, bu polifenolün kanseri önleyebileceğini ve tedavi edebileceğini iddia etmiştir. Kurkumin'in antikanser potansiyeli, çok çeşitli tümör hücrelerinin proliferasyonunu baskılama yeteneğinden, NF-κB, AP-1 ve Egr-1 transkripsiyon faktörlerini aşağı regüle etmekten kaynaklanmaktadır; COX2, LOX, NOS, MMP-9, uPA, TNF, kemokinler, hücre yüzeyi yapışma molekülleri ve siklin D1'in ifadesini aşağı doğru düzenler; aşağı regüle büyüme faktörü reseptörleri (EGFR ve HER2 gibi); ve c-Jun N-terminal kinaz, protein tirozin kinazlar ve protein serin / treonin kinazların aktivitesini inhibe eder. Bazı sistemlerde, kurkumin güçlü bir antioksidan ve antienflamatuar ajan olarak tanımlanmıştır. Kurkumin'in tümör başlangıcı, yükselmesi ve metastazını baskılayabildiğini gösteren kanıtlar da sunulmuştur. Farmakolojik olarak, kurkumin güvenli olduğu bulunmuştur. İnsan klinik çalışmaları, 10 g / güne kadar dozlarda uygulandığında doz sınırlayıcı toksisite olmadığını göstermiştir (Aggarwal ve ark 2003). Curcuma longa geleneksel olarak antioksidan, antienflamatuar, antimutajenik, antimikrobiyal ve antikanser özellikleri (Hewlings ve Kalman 2017) nedeniyle kardiyovasküler hastalıklar, obezite, sedef hastalığı ve romatoid artrit gibi inflamasyon ile ilgili hastalıklarda yararlı olduğunu gösteren araştırmalar bulunmaktadır (İçen ve Güneş, 2017).

Zerdeçalın enflamatuar durumlara, metabolik sendroma, ağrıya fayda sağladığı ve enflamatuar ve dejeneratif göz durumlarının tedavisine yardımcı olduğu bildirilmiştir. Ek olarak, böbreklere fayda sağladığı gösterilmiştir. Bu faydaların çoğu antioksidan ve antienflamatuar etkilerinden kaynaklanmaktadır (Hewlings ve Kalman 2017).

Kurkumin, birçok potansiyel sağlık faydası için dünya çapında tanınmakta ve kullanılmaktadır. Örneğin, Hindistan'da, zerdeçal - curcumin içeren - körilerde kullanılmıştır; Japonya'da çay olarak servis edilir; Tayland'da kozmetikte kullanılır; Çin'de renklendirici olarak kullanılır; Kore'de içeceklerde servis edilir; Malezya'da antiseptik olarak kullanılır; Pakistan'da, bir anti-enflamatuar ajan olarak kullanılır ve Amerika Birleşik Devletleri'nde, hardal sosu, peynir, tereyağı ve cipslerde, koruyucu ve renklendirici bir ajan olarak, kapsüllere ve toz formlarına ek olarak kullanılır. Kurkumin, kapsüller, tabletler, merhemler, enerji içecekleri, sabunlar ve kozmetikler gibi çeşitli formlarda mevcuttur (Grupta ve ark 2013). ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan 4000 ile 8000 mg / gün arasındaki dozlarda bile klinik çalışmalarla iyi tolere edilebilirlik ve güvenlik profilleri gösterilmiştir (Hewlings ve Kalman 2017).

Antioksidan etkisi: Kurkumin'in oksidatif stresin sistemik belirteçlerini geliştirdiği gösterilmiştir (Sahebkar ve ark 2015). Süperoksit dismutaz (SOD) gibi antioksidanların serum aktivitelerini artırabildiğine dair kanıtlar vardır (Hewlings ve Kalman 2017). Randomize kontrol verilerinin son sistematik bir incelemesi ve meta-analizi SOD ve katalazın plazma aktiviteleri ve serum glutatyon peroksidaz (GSH) ve lipit peroksit konsantrasyonlarıda dahil olmak üzere tüm oksidatif stres parametreleri üzerinde önemli bir etki göstermiştir. Bu meta-analiz, kurkuminoidlerin serum SOD ve katalaz aktivitelerini, GSH konsantrasyonlarını arttırdığı ve serum lipit peroksitlerin azaltılmasında önemli bir etki göstermiştir (Sahebkar ve ark 2015). Ayrıca lipooksijenaz / siklooksijenaz ve ksantin hidrojenaz / oksidaz gibi ROS üreten enzimleri inhibe edebilir (Lin 2007). Ek olarak, kurkumin, peroksil radikallerinin etkili bir temizleyicisi olan lipofilik bir bileşiktir, bu nedenle E vitamini gibi kurkumin de zincir kırıcı bir antioksidan olarak kabul edilir (Hewlings ve Kalman 2017). Ek olarak, kurkumin vücutta inflamasyona neden olan iki enzimin seviyesini düşürür. Ayrıca trombositlerin birlikte kan pıhtılaşması için topaklanmasını önler (Verma ve ark 2018). Kurkumin sadece serbest radikalleri engellemekle kalmaz, aynı zamanda vücudumuzdaki antioksidan mekanizmayı da uyarır. Bu muhtemelen zerdeçalın vücudumuz için en iyi faydalarından biridir. 1975 gibi erken dönemde cucurmin'in antioksidan aktivitesi bildirilmiştir (Verma ve ark 2018). O ayrıca hemoglobini oksidasyondan koruyabilir (Unnikrishnan ve ark. 1995). ROS çeşitli patolojik durumların gelişiminde rol oynadığı için (Bandyopadhyay ve diğerleri, 1999) kurkumin, güçlü antioksidan aktivitesi ile bu hastalıkları kontrol etme potansiyeline sahiptir (Verma ve ark 2018).

Anti-inflamatuar etkisi: Aslında, enflamatuar hücrelerin, oksidatif strese ve iltihaplanma arasındaki ilişkiyi gösteren, oksidatif strese yol açan iltihap bölgesinde bir dizi reaktif türü serbest bıraktığı bilinmektedir. Ek olarak, bir dizi reaktif oksijen / azot türü, pro-enflamatuar gen ekspresyonunu arttıran bir hücre içi sinyalleme kaskatı başlatabilir. Enflamasyon, birçok kronik hastalık ve durumun gelişiminde tanımlanmıştır. Bu hastalıklar Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, multipl skleroz, epilepsi, serebral hasar, kardiyovasküler hastalık, metabolik sendrom, kanser, alerji, astım, bronşit, kolit, artrit, renal iskemi, sedef hastalığı, diyabet, obezite, depresyon, yorgunluğu ve edinilmiş bağışıklık eksikliği sendromu (AIDS) içerir. Tümör nekroz faktörü (TNF-alfa), çoğu hastalıkta önemli bir inflamasyon aracıdır ve bu etki, bir transkripsiyon faktörü, nükleer faktör-KB (NF)-KB'nin aktivasyonu ile düzenlenir. TNF- 'nin en güçlü NF-B aktivatörü olduğu söylenirken, TNF-alfanın ekspresyonu da NF-B tarafından düzenlenir. Potansiyel bir anti-enflamatuar ajan olarak etki mekanizmasını destekleyen birçok farklı mekanizma vasıtasıyla kurkumin'in iltihabı baskıladığı gösterilmiştir. Bu da kurkuminin potansiyel bir anti-enflamatuar ajan olarak etki mekanizmasını desteklemektedir (Panahi ve ark 2016). Kurkumin, NF-κB (hücresel faktör kappa B) üzerinde inhibe edici etki ve hatta doğrudan TNF-α'ya bağlanma vasıtasıyla spesifik proteinlerin - TNF-α, interlökinler (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12), kemokinler gibi iltihaplanma süreçlerinde ortaya çıkan sitokinlerin tepkisini azaltır (Anthwal ve ark 2014). Curcumin, miyeloperoksidaz ve TNF-a'nın aktivitesini önemli ölçüde azaltarak kolit ile ilişkili iltihabı azaltır (Basnet et al 2011).

Antikanser aktivite: Zerdeçalın anti-kanser özellikleri hakkında çok fazla araştırma yapılmıştır, ancak sonuçlar hala çok erken. Kanser, geleneksel ilaçlarla tedavi edilmelidir. Birçok çalışma, kurkumin'in otlar kullanan kanser tedavisinde çok yararlı olabileceğini göstermiştir. Cucumin, güçlü bir antikanserojen bileşik olarak işlev görür. Çeşitli mekanizmalar arasında apoptozun indüksiyonu antikanserojenik etkilerinde önemli bir rol oynar (Verma ve ark, 2018).

Kanser hücrelerinin büyümesini, gelişmesini ve yayılmasını moleküler düzeyde etkileyebilir. Transkripsiyon faktörü NF-κB, tümörlerin ve inflamasyonun yaratılmasında ana role sahiptir ve çoğu farmasötik ve entomolojik preparatın amacı, hiper üretkenliğini azaltmaktır (Jovicic ve ark 2017). Sridhar ve ark. (2014), nanopartiküllerin bir meme tümör kültürü (MCF7) ve bir akciğer kültürü (A459) üzerindeki etkisini araştırmış ve her iki durumda da % 1 aloe vera jeli ve % 5 kurkumin içeren nanopartiküller, geleneksel antitümör ilaçlı nanopartiküllere göre % 15 daha yüksek sitotoksisite göstermiştir.

Apopitozisi indükler ve hücre döngüsü ilerlemesini inhibe eder, her ikisi de fare aortik düz kas hücrelerinde kanser hücresi gelişiminin önlenmesinde enstrümentaldir. Kolon karsinomu, prostaglandin sentezinin inhibisyonundan bağımsız olarak hücre döngüsü ilerlemesinin durdurulması yoluyla kurkumin tarafından da önlenir. Kurkumin insan göğüs karsinomunu çoklu yollardan bastırır. Kurkumin ayrıca çeşitli lösemi, dönüştürülmemiş hematopoetik progenitör hücreler ve fibroblast hücre hatlarında proliferasyonun seçici olmayan inhibisyonunu üretir (Verma ve ark, 2018). Nitrik oksit (NO) ve türevleri tümör gelişiminde önemli bir rol oynar. Kurkumin ayrıca daha uzun bir tedaviden sonra NK hücrelerinde NO üretimini arttırır ve daha güçlü bir tümör öldürücü etki ile sonuçlanır (Bhaumik ve ark 2000).

Artritin tam bir tedavisi olmamakla birlikte, tedavi için önerilen birkaç farmasötik seçenek vardır; ancak birçoğu maliyetlidir ve istenmeyen yan etkileri vardır. Bu nedenle, diyet takviyeleri ve bitkisel ilaçlar da dahil olmak üzere alternatif tedavilere artan bir ilgi vardır (Sahebkar 2010). Kurkuminoidlerin osteoartritdeki yararlı etkilerinin sistemik etkilerden ziyade lokal antienflamatuar etkilerden kaynaklandığının daha makul olduğunu ileri sürmektedirler (Hewlings ve Kalman 2017). Zerdeçal özleri (tipik olarak 1000 mg / gün kurkumin) tedavisi, artrit semptomlarını (esas olarak ağrı ve iltihapla ilişkili semptomlar) azaltabilir ve ibuprofen ve diklofenak sodyum gibi semptomlarda benzer iyileşmelere neden olabilir. Bu nedenle, artrit semptomlarını, özellikle osteoartriti hafifletmek için zerdeçal özleri ve kurkumin önerilebilir (Daily ve ark 2015).

İnsülin direnci, hiperglisemi, hipertansiyon, düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C), yüksek düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C), yüksek trigliserit seviyeleri ve obezite (özellikle visseral obezite) içeren metabolik sendrom (MetS), Kurkumin'in insülin duyarlılığını artırarak, adipogenezi baskılayarak ve yüksek kan basıncını, inflamasyonu ve oksidatif stresi azaltarak MetS'in çeşitli yönlerini azalttığı gösterilmiştir. Ek olarak, kurkuminoidlerin, plazma trigliseritlerinde ve kolesterolünde bir azalmaya yol açan ve HDL-C konsantrasyonlarını yükselten lipoprotein metabolizmasında yer alan genlerin ekspresyonunu ve enzim aktivitesini modüle ettiğine dair kanıtlar vardır. Otörler, kurkuminoid-piperin kombinasyonu ile kısa süreli takviyenin MetS hastalarında oksidatif ve inflamatuar durumu önemli ölçüde iyileştirdiği sonucuna varmışlardır. Kurkuminoidler doğal, güvenli ve etkili CRP düşürücü ajanlar olarak kabul edilebilir (Hewlings ve Kalman 2017). Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi raporlarına göre, kurkumin'in İzin Verilen Günlük Kabul Edilebilir Alım Miktarı (GKEAM) 0-3 mg / kg'dır. Köklü güvenliğine rağmen, bazı olumsuz yan etkiler bildirilmiştir. Bir doz yanıt çalışmasında 500-12.000 mg alan ve 72 saat boyunca takip edilen yedi denekte ishal, baş ağrısı, döküntü ve sarı dışkı görülmüştür (Hewlings ve Kalman 2017). Başka bir çalışmada günde 0.45 ile 3.6 g alan bazı denekler bir ile dört ay boyunca kurkumin, bulantı ve ishal ve serum alkalin fosfataz ve laktat dehidrojenaz içeriklerinde bir artış olduğunu bildirdi (Sharma 2004).

Liu ve ark. (2015), kurkumin'in, proinflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu Nrf2 / HO-1'in (nükleer faktör eritroid 2 ile ilgili faktör/hem oksijenaz-1) sinyalleme yolunun aktivasyonunu aşağı regüle ederek akciğerlerdeki patolojik değişiklikleri ve astımlı farelerin solunum yollarında enflamatuar hücrelerin birikmesini azalttığını göstermiştir. Nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör (Nrf2), antioksidan, antienflamatuar ve detoksifiye edici proteinleri kodlayan genin ekspresyonunu düzenleyen sitoprotektif bir faktördür.

Çalışmalar, yiyeceklerinizi baharatlamak için zerdeçal eklemek gibi basit bir eyleminin kan kolesterol seviyelerini önemli ölçüde azaltabileceğini desteklemektedir. Hayvan çalışmalarında, zerdeçal özü kolesterol seviyelerini düşürmüştür. Trombositlerin agregasyonunu önlediğinden, zerdeçal ayrıca kan pıhtılarının arter duvarları boyunca birikmesini önleyebilir. Ancak çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma, **curcuma longa'nın** aktif bileşen olan kurkumin'in günde 4 g'a kadar bir dozda alınmasının kolesterol seviyelerini iyileştirmediğini göstermiştir (Verma ve ark 2018). Zerdeçaldaki bileşen, diyet yağlarının parçalanması sürecinde önemli bir unsur olan safra akışını artırmaya yardımcı olur. Yine zerdeçal, glikoz kontrolünü arttırır ve diyabetin tedavisinde kullanılan ilaçların etkilerini artırır. Ayrıca vücudun Tip 2 diyabetin gelişmesini engelleyebilecek insüline karşı direncini azaltır. Test tüpü ve hayvan çalışmaları, zerdeçalın bakteri ve virüsleri öldürebileceğini düşündürmektedir. Ancak araştırmacılar bunun insanlarda işe yarayıp yaramayacağını henüz kesin olarak gösterememişlerdir (Verma ve ark 2018).

Sonuçlar

Vücut dokularındaki çok zayıf biyoyararlanımına ve emilimine rağmen, kurkumin önemli bir terapötik doğal ürün olarak kabul edilmiştir. Araştırmalar, kurkumin'in oksidatif ve inflamatuar durumların, metabolik sendromun, artrit, anksiyete ve hiperlipideminin tedavisinde yardımcı olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca egzersize bağlı iltihap ve kas ağrısının giderilmesine yardımcı olabilir (Hewlings ve Kalman 2017). Çok sayıda makaleye rağmen, etkinliğini tam olarak doğrulamak ve kanıtlamak için özellikle insanlar üzerinde çok daha fazla sayıda klinik çalışmaya ihtiyaç vardır. Etki mekanizması ve farmakolojik etkileri üzerine kapsamlı çalışmalar yapıldıktan sonra bu bileşikten yeni ilaçlar geliştirmek daha kolay olacaktır. Yakın gelecekte çeşitli hastalıkları, bozuklukları ve oksidatif stresi kontrol etmek için kurkuminin yeni bir ilaç olarak uygulama bulması olasıdır (Verma ve ark 2018). Nitekim, tıpkı tümör nekroz faktörü blokerleri gibi bir anti-enflamatuar ajan olarak işlev gören zerdeçal COVID-19 tanısı konulan hastalarda fermente ve marine edilmiş gıdalar ile birlikte, destekleyici bir tedavi olarak önerilmiştir (Singh, 2020). Neolitik çağda beslenme tarzımıza giren fementasyon, insanoğlunun yaşaması için gerekliydi. Ancak,

modern yaşam tarzımızla fermente gıdalarla beslenmemiz eskiye göre azaldığından barsak bakterilerimizin genetik yapısı anlamlı olarak değişmiştir. Bundan dolayı, COVID-19 salgınının yayılmasının ve hastalığın şiddetinin artmış olabileceği öne sürülmüştür (Fonseca et al., 2020). B12 vitamini de ihtiva eden lahana turşusu, fermente ve marine gıdaların yanında zerdeçalın da gıdalarımızda kullanılması sağlığımız için yararlı olacaktır.

Sonuç olarak, bu pandemi süresinde fiziki mesafeye dikkat etmek, maske kullanmak ve el hijyenine dikkat etmek gibi önlemlerin yanında zerdeçal ile birlikte bu destekleyici besin unsurlarının COVID-19 salgınını atlatmamıza katkıda bulunması muhtemeldir.

KAYNAKLAR

Aggarwal, B.B., Kumar, A, Bharti, A.C. Anticancer potential of curcumin: Preclinical and clinical studies. Anticancer Res. 2003, 23, 363–398.

Anthwal, A., Thakur, B. K., Rawat, M. S., Rawat, D. S., Tyagi, A. K., Aggarwal, B. B. (2014): Synthesis, characterization and in vitro anticancer activity of C- 5 curcumin analogues with potential to inhibit TNF- α-induced NF-κB activation. *Biomed Res. Int.* (1-10), 524161.

Bandyopadhyay U, Das D, Banerjee RK. Reactive oxygen species: oxidative damage and pathogenesis. Curr Sci., 1999; 77:658-666.

Basnet, P, Skalko-Basnet, N. (2011): Curcumin: An Anti- Inflammatory Molecule from a Curry Spice on the Path to Cancer Treatment. *Molecules* 16, 4567-4598.

Bhaumik S, Jyothi MD, Khar A. Differential modulation of nitric oxide production by curcumin in host macrophages and NK cells. FEBS Lett., 2000; 483:78-82

Daily, J.W.; Yang, M.; Park, S. Efficacy of turmeric extracts and curcumin for alleviating the symptoms of ioint arthritis: A Systematic review and meta-snalysis of randomized clinical trials. J. Med. Food 2016, 19, 717–729.

Fonseca S, Rivas L, Romaguera D, Quijal M, Czarlewski W, Vidal A, et al.Association between consumption of fermented vegetables and COVID-19 mortality at a country level in Europe.https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.06.20147025v1.doi: https://doi.org/10.1101/2020.07.06.20147025.

Gupta, S.C.; Patchva, S.; Aggarwal, B.B. Therapeutic Roles of Curcumin: Lessons Learned from Clinical Trials. AAPS J. 2013, 15, 195–218.

Hewlings SJ and Kalman DS. Curcumin: A Review of Its' Effects on Human Health. Foods 2017, 6, 92; 1-11.

İçen H ve Güneş FE. Kurkumin ve immun sistem üzerine etkileri. Uluslararası hakemli Beslenme Araştırmaları Dergisi. 2017, Sayı 11, 123-140.

Lin, Y.G.; Kunnumakkara, A.B.; Nair, A.; Merritt, W.M.; Han, L.Y.; Armaiz-Pena, G.N.; Kamat, A.A.; Spannuth, W.A.; Gershenson, D.M.; Lutgendorf, S.K.; et al. Curcumin inhibits tumor growth and angiogenesis in ovarian carcinoma by targeting the nuclear factor-_B pathway. Clin. Cancer Res. 2007, 13, 3423–3430.

Kumar Verma R, Kumari P, Kumar Maurya R, Kumar V, Verma RB and Kumar Singh R .

Medicinal properties of turmeric (*Curcuma longa* L.): A review. International Journal of Chemical Studies 2018; 6(4): 1354-1357

Liu, L., Shang, Y., Li, M., Han, X., Wang, J., Wang, J.Curcumin ameliorates asthmatic airway inflammation by activating nuclear factor-E2-related factor 2/haem oxygenase (HO)-1 signalling pathway. *Clin. Exp. Pharmacol Physiol*. 2015, 42 (5), 520-529.

Majeed, M., Badmaev, V., Shivakumar, U., Rajendran, R. (2000): Research Report from Sabinsa Corporation in Curcuminoids: *Antioxidant phytonutrients*, online edition www.curcuminoids.com/antioxidant.htm, 2000.

Panahi, Y.; Hosseini, M.S.; Khalili, N.; Naimi, E.; Simental-Mendia, L.E.; Majeed, M.; Sahebkar, A. Effects of curcumin on serum cytokine concentrations in subjects with metabolic syndrome: A post-hoc analysis of a randomized controlled trial. Biomed. Pharmacother. 2016, 82, 578–58.

Sahebkar, A. Molecular mechanisms for curcumin benefits against ischemic injury. Fertil. Steril. 2010, 94, e75–e76.

Sahebkar, A.; Serbanc, M.C.; Ursoniuc, S.; Banach, M. Effect of curcuminoids on oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J. Funct. Foods 2015, 18, 898–909.

Sharma, R.A.; Euden, S.A.; Platton, S.L.; Cooke, D.N.; Shafayat, A.; Hewitt, H.R.; Marczylo, T.H.; Morgan, B.;Hemingway, D.; Plummer, S.M. Phase I clinical trial of oral curcumin: Biomarkers of systemic activity and compliance. Clin. Cancer Res. **2004**, 10, 6847–6854.

Jovičić1 D, Jozinović A, Grčević M, Spaseska Aleksovska E, Šubarić D. Nutrıtıonal And Health Benefıts Of Curcumın. Food in Health and Disease, scientific-professional journal of nutrition and dietetics (2017) 6 (1) 22-27.

Singh R. Diet and COVID-19. Int J Food Nutr Sci. 2020;9:20-21.

Sridhar, R., Ravananc, S., Venugopala, J. R., Sundarrajana, S., Pliszkaa, D., Sivasubramaniane, S.,Gunasekarane, P., Prabhakarane, M., Madhaiyanf, K., Sahayarajc, A., Limg, K. H. C., Ramakrishnaa, S. Curcumin- and natural extract-loaded nanofibres for potential treatment of lung and breastcancer: in vitro efficacy evaluation. *J Biomater Sci Polym.* (2014). 25 (10), 985-98.

Srivastava, M. R., Singh, S., Dubey, S. K., Misra, K., Khar, A. (2011): Immunomodulatory and therapeutic activity of curcumin. Int Immunopharmacol. 11 (3), 331-41.

Unnikrishnan MK, Rao MN. Inhibition of nitric-induced oxidation of hemoglobin by curcuminoids. Pharmazie, 1995; 50:490-492.

Presentation ID / Sunum No= 292

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Kronik Anal Fissürün Tedavisinde Lateral İnternal Sfinkterotomi İle Botilinum Toksininin Karşılaştırılması

Dr. Yücel Gültekin[1] , Prof.Dr. Kemal Memişoğlu[2] , Prof.Dr. Adnan Giral[3]
[1]Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Cerrahi Yoğun Bakım
[2]İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü
[3]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği

Amaç: Lateral internal sfinkterotomi kronik anal fissür için altın standart tedavi olmasına rağmen, botulinum toksininin intrasfinkterik enjeksiyonu güvenilir bir yeni seçenek gibi görünmektedir. Bu çalışmanın amacı, kronik anal fissürlü hastalarda lateral internal sfinkterotomi ve botulinum toksin enjeksiyon tedavilerinin sonucu ve anal sfinkter basınçlarının azalması üzerindeki etkisini karşılaştırmaktır.

Materyal ve Metod: Bu çalışmaya 2000-2001 yılları arasında PTT Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran ve kronik anal fissür tanısı konulan 30 hasta dahil edildi. Hastalar lateral internal sfinkterotomi ve botilinum toksin grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı. Anal manometri ile tedaviden önce ve tedaviden sonra maksimum dinlenme basıncı ve maksimum sıkma basıncı ölçümleri yapıldı. Hastalar en az 3 ay süre ile takip edildi.

Bulgular: Lateral internal sfinkter uygulanan grupta preop ve postop anal manometrik ölçümlerde istirahat basıncında anlamlı azalma görüldü ($p<0.01$), sıkma basıncında anlamlı azalma olmadı ($p>0.05$). Botilinum toksin grubunda ise hem istirahat hem de sıkma basıncında preop ve postop azalma anlamlı idi ($p<0.01$). Her iki grupta da fiziksel bulgulara göre iyileşme postop anlamlı idi.

Sonuç: Kronik anal fissürün tedavisinde hem lateral internal sfinkterotomi hem de botilinum toksin enjeksiyonu faydalıdır.

Giriş

Kronik anal fissürlü (KAF) hastalarda istirahat anal basıncındaki (İAB) artışlar gösterilmiştir ve majör bir patofizyolojik faktör olarak kabul edilmiştir. Fissür iyileşmesini sağlamak için anal sfinkter basınçlarını azaltan tedaviler kullanılmıştır. Lateral internal sfinkterotomi (LIS), KAF için en yaygın tedavidir [1] ve vakaların yüzde 90'ından fazlasında etkili olabilir, ancak genel veya lokal anestezi gerektirir [2]. Bu cerrahinin temel dezavantajı, hastaların yüzde 8 ile 30'unda kalıcı olan ve apse ve anal deformite ile ilişkili olabilen gaz, mukus veya ara sıra dışkı inkontinansına neden olma potansiyelidir [3-8]. Botulinum toksininin (BT) intrasfinkterik enjeksiyonu, komplike olmayan KAF tedavisinde güvenilir ve etkili yeni bir seçenektir. Bu yöntem ilk olarak Jost ve Schmrigk [9] tarafından tanımlanmış ve plasebo ile karşılaştırıldığında etkili bir tedavi olduğu bulunmuştur [10]. Ayrıca BT, başka bir tedavi seçeneği olan topikal nitrattan daha etkiliydi [11] ve BT ile tedavi edilen hastalarda kontinans mekanizmasında kalıcı bir hasar saptanmadı [10,12,13]. Bu çalışmanın amacı, KAF'de BT enjeksiyonu ve LIS'in terapötik etkinliğini ve anal sfinkter basınçlarının azaltılması üzerindeki etkilerini karşılaştırmaktır.

Materyal ve metod

Bu çalışmaya 2000-2001 yılları arasında PTT Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran 31 hasta dahil edildi. Sistemik hastalığı bulunan, başka bir hastalık nedeni ile tedavi edilen, gebelik ve pueperal dönemde olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. 18 ve 70 arası hastalar çalışmaya alındı. Bir hasta çalışmaya uyum sağlayamadığından çalışma dışı bırakıldı ve 30 hasta çalışmada değerlendirildi. Hastalar iki gruba ayrıldı.

Hastalara yapılacak işlemler ve olası komplikasyonlar anlatıldı. Çalışmanın her aşamasında çalışmadan çekilebilecekleri ifade edildi.

Her iki grup hastada işlem öncesi ve uygulamadan bir hafta sonra Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Motilite Laboratuvarında anal basınç ölçümü yapıldı. Su perfüzyonlu manometre sisteminde 5 mm mesafe ve 45 derece açı bulunan 8 kanallı anal manometre katateri (Andorfer) ile ölçümler yapıldı. İAB her iki ölçme kanalından elde edilen en yüksek değerlerin ortalaması olarak alındı. Maksimal sıkma basıncı (MSB) ise, hastadan 30 sn boyunca makatını sıkmasını istenerek, bu yolla elde edilen basıncın, istirahat basıncı ile arasında ki fark olarak tanımlandı.

Teknik

LİS yönteminde, hastalara genel anestezi altında litotomi pozisyonunda saat 3 hizasında mukakütanöz alandan yaklaşık 1 cm'lik insizyon yapıldı. Bu insizyondan internal sfinkter klemp yardımı ile dışarı alınarak koter ile kesildi ve insizyon 2/0 ipek sütür ile kapatıldı.

Botox (Botilinum toksin Tip A, 100Ü/flakon) steril şartlarda 2,5 ml distile su ile sulandırıldı. Geno-pektoral pozisyonda fissürün her iki yanına internal sfinktere 10'ar ünite toplam 20 ünite botilinum toksini uygulandı.

Hastalar 30, 60, 90. gün kontrollere çağrıldı ve fizik muayene sonuçları ve subjektif şikayetleri değerlendirildi ve kayıt altına alındı. Semptom ve bulguların tamamen kaybolması iyileşme olarak kabul edildi.

İstatistik

Sonuçlar ortalama ± SD olarak ifade edildi. Manometrik veriler gruplar arasında, verilerin dağılımına göre Student t-testi ve Mann-Whitney testi kullanılarak karşılaştırıldı. Yüzdelik farklılıklar, ki-kare testi kullanılarak analiz edildi. 0.05'ten küçük olasılık değerleri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

LİS grubunda 15 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 7'si (%46,7)erkek ve 8'i (%53,3)kadın idi. BT grubundada 15 hasta değerlendirildi. Hastaların 9'u (%60) erkek ve 6'sı (%40) kadın idi. Hastaların demografik dağılımı Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1 : çalışma gruplarının demografik özellikleri

		LİS (%)		BOTİLİSMUS (%)	
HASTA SAYISI		15	(%50)	15	(%50)
CİNS	KADIN	8	(%53.3)	6	(%40.0)
	ERKEK	7	(%46.7)	9	(%60.0)
YAŞ	KADIN	19-65	ort. 36	21-50	ort. 37
	ERKEK	26-55	ort.37	34-61	ort. 44

Grupların yaş ve cinsiyet dağlımında dağılımı istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

LİS grubunda preop ve postop anal basınç değişimleri tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2 : LİS preop ve postop sfinkter basınç düzeyi arasındaki değişim

	Fark Ort ± Std. Sapma	p
LİS Preop İ.B-Postop İ.B	14.21 ± 17.39	p<0.01
LİS Preop S.B-Postop S.B	7.52 ± 31.32	p>0.05

İ.B;istirahat basıcı, S.B; sıkma basıncı

BT grubunda ise uygulama öncesi ve sonrası basınç ölçümleri Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3 : Botox Grubunda uygulama Öncesi ve Sonrası Sfinkter Basınç Değişimleri

	Fark Ort ± Std. Sapma	p
Botox (istirahat basıncı) Uyg.öncesi –Uyg.sonrası	14.08 ± 15.54	p<0.01
Botox (sıkma basıncı) Uyg.öncesi-Uyg.sonrası	42.05 ± 33.78	p<0.01

Fiziksel bulgulara göre tedavi sonuçları Tablo 4'te sunulmuştur.

Tablo 4 : Fiziksel Bulgulara Göre Tedavi Sonuçları

FİZİKSEL BULGULARA GÖRE TEDAVİ SONUÇLARI				
SONUÇ	LİS GRUBU (%)		BOTOX GRUBU (%)	
İYİLEŞME (+)	13	86.6	11	73.3
İYİLEŞME (-)	2	13.4	4	26.6

Tartışma

Bu çalışmada LİS tedavisinin kronik anal fissür tedavisinde etkin olduğu ve halen güncelliğini koruduğu ortaya koyulmuştur. BT enjeksiyonunda cerrahiye alternatif olabileceği tespit edildi.

Kronik anal fissürlü hastalarda anal sfinkter istirahat basıncı 30 mmHg daha yüksek bulunmuştur (14). LİS tedavisinde anal kanaldaki basıncı düşürmek hedeflenir. Anal kanal basıncı yüksek olan hastalarda sfinkterotomiden sonra %40-50 oranında basıncın düştüğü saptanmıştır (15). Çalışmamızda 15 hastaya uygulanan LİS yöntemimizde de postop anal istirahat dinlenim basıncı preop döneme göre anlamlı olarak azalmıştır.

LİS ile anal sfinkter tonusunda azalma 1-2 hafta içinde %90 iyileşme sağladığı belirtilmektedir (14). LİS'te anal basınçta ortaya çıkan azalma kalıcıdır . Bu çalışmada da 15 hastanın 13'ünde iyileşme sağlanmıştır. Diğer 2 hastamızda tam iyileşme olmamıştır ancak semptomlarda gerileme görülmüştür.

Cerrahi tedavinin kendisi ile ilgili genel (kanama, enfeksiyon, fistül gelişimi vb.) ve sfikterotomi sonucu gaz ve gaita inkontinansı gibi komplikasyonları görülebilir. Bazı yayınlarda gaz kontinansının %30 ve daha fazla olabileceği belirtilmektedir . Posterior sfinkterotomide ise bu oranın %40 olduğu ifade edilmektedir (16). Çalışmamızda LİS grubunda postop gaz ve gaita inkontinsı görülmedi.

Düşük doz BT enjeksiyonu ile %60-76 arası iyileşme sağlanırken, daha yüksek doz uygulamanın uzun süreli iyileşmede komplikasyonsuz olarak daha etkili olduğunu rapor eden çalışmalarda mevcuttur (17). Brisinda ve ark. Kronik anal fissüre uyguladıkları BT çalışmasında %96 iyileşme tespit etmişlerdir (18). BT çalışma grubumuzda 15 hastanı 11'inde iyileşme görüldü. İyileşme oranımız %73 idi. Botilinum toksini uygulanan hastalarda komplikason görülmedi.

Botilinum toksinin internal anal sfinkter içerisine enjeksiyonundan sonra, anal sıkma basıncı değişmeden kaldığı halde, anal istirahat basıncında düşme oluşu toksinin muhtemelen internal sfinkteri zayıflatırken eksternal anal sfinktere etki yapmadığını göstermektedir. Maria ve ark. BT enjeksiyonundan sonra eksternal sfikterde değişme görmemişler (14).

Çalışmamızda BT grubunda uygulama sonrası internal sfinkter dinlenim basıncı uygulama öncesine göre anlamlı olarak düşük bulundu. Ancak literatürden farklı olarak anal sfinkter maksimal sıkma basıncı uygulama öncesine göre düşük bulunmuştur. Bu olay muhtemelen internal sfinktere yapılmak istenen enjeksiyonun eksternal sfinktere yapılmasından kaynaklanmaktadır. Bununla beraber Jost botox uygulamalarını eksternal sfinktere yapmış ve eksternal sfinkterinde patogenezde rol oynadığını ileri sürmüştür (17).

Sonuç olarak anal sfinkter basıncı her iki grupta da anlamlı olarak düşmüştür. İyileşme oranları açısından iki grup arası fark tespit edilmedi. BT enjeksiyonu uygun vakalarda cerrahiye iyi bir alternatiftir.

Kaynaklar

1.Jonas M, Scholefield JH: Anal Fissure. Gastroenterol Clin North Am

2001, 30:167-181.

2.Oh C, Divino CM, Steinhagen RM: Anal fissure: 20-year experience. Dis Colon Rectum 1995, 38:378-382.

3.Abcarian H, Lakshmanan S, Read DR, Roccaforte P: The role of internal sphincter in chronic anal fissure. Dis Colon Rectum 1982, 25:525-528.

4.Pernikoff BJ, Eisenstat TE, Rubin RJ, Oliver GC, Salvati EP: Reappra- sial of partial lateral internal sphincterotomy. Dis Colon Rectum 1994, 37:1291-1295.

5.Lund JN, Scholefield JH: Aetiology and treatment of anal fissure.

Br J Surg 1996, 83:1335-1344.

6.Garcia-Aguilar J, Belmonte Montes C, Perez JJ, Jensen L, Madoff RD, Wong WD: Incontinence after lateral internal sphincterot- omy: anatomical and functional evaluation. Dis Colon Rectum 1998, 41:423-427.

7.Hsu TC, MacKeigan JM: Surgical treatment of chronic anal fis- sure: a retrospective study of 1753 cases. Dis Colon Rectum 1984, 27:475-478.

8.Madoff RD, Fleshman JW: AGA technical review on the diagno- sis and care of patients with anal fissure. Gastroenterology 2003, 124:235-245.

9.Jost WH, Schimrigk K: Use of botulinum toxin in anal fissure. Dis Colon Rectum 1993, 36:974.

10.Maria G, Cassetta E, Gui D, Brisinda G, Bentivoglio AR, Albanese A: A comparison of botulinum toxin and saline for the treat- ment of chronic anal fissure. N Engl J Med 1998, 338:217-220.

11.Brisinda G, Maria G, Bentivoglio AR, Cassetta E, Gui Albanese A: A comparison of injections of botulinum toxin and topical nitroglycerin ointment for the treatment of chronic anal fissure. N Engl J Med 1999, 341:65-69.

12.Jost WH: One hundred cases of anal fissure treated with bot- ulinum toxin. Early and long term results. Dis Colon Rectum 1997, 40:1029-1032.

13.Gui D, Cassetta E, Asastasio G, Bentivoglio AR, Maria G, Albanese A: A comparison of botulinum toxin and saline for the treat- ment of chronic anal fissure. Lancet 1994, 344:1127-1128.

14. Maria G, Causetta E, Gui D, et al. A comparison of botilinum toxin and saline for the treatment of chronic anal fissure. N Engl J Med 1998; 338:217-220.

15. Boulos PB, Araujo JGC. Adequate internal sphincterotomy for chronic anal fissure: Subcutaneous or open technique. Br J Sung 1984;71:360-62

16. Allingman W. Disease of rectum. 2nd ed. London Bailliere, Tindall and Cox 1973.

17. Jost WH, Schimrigk K. Terapy of anal fissure using botilinumtoxin. Dis Colon Rectum 1994; 37:1321-4.

18. Brisinda G, Maria G, Bentivoglio AR, et al. A comparison of injections of botulinum toxin and topical nitroglycerin ointment for the treatment of chronic anal fissure. N Engl J Med 1999;341(2):65-9.

Presentation ID / Sunum No= 348

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Tadalafil Kullanımına Bağlı Gelişen Ani İşitme Kaybı

Sudden Sensorineural Hearing Loss Due to Tadalafil Use

Ahmet Aksoy[1], Özge Özata Güngör[2], Mervegül Esen[3]

[1] (Dr. Öğr. Üyesi); Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Niğde-Türkiye, toxocara47@hotmail.com

[2] (Uzm.Dr.); Ankara Gazi Mustafa Kemal Devlet Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği,Ankara-Türkiye, ozgeozata@gmail.com

[3] Ömer Halisdemir Üniversitesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Odyoloji Kliniği, Niğde-Türkiye. Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Odyoloji Bölümü, Yüksek Lisans Öğrencisi, Ankara-Türkiye,mervegulesen@gmail.com

ÖZ

En az 3 gün içinde gelişen ve yapılan odyolojik incelemede arka arkaya en az 3 frekansta en az 30 desibel (dB) ve daha fazla sensörinöral iştme kaybı (SNİK) ani işitme kaybı olarak tanımlanır. Genelde multifaktöriyel etyoloji suçlansada klinikte çoğu zaman idiyopatik nedenli değerlendirilir. Farklı klinik endikasyonlarla kullanılan birçok farmakolojik tedaviden işitme fonksiyonu olumsuz etkilenebilmektedir. Erektil disfonksiyonun primer tedavisinde ayrıca benign prostat hiperplazisi ile pulmoner hipertansiyon da kullanılan fosfodiesteraz tip5 (PDE-5) inhibitörlerinin ototoksik yan etkileri mevcut. Benign prostat hiperplazi tedavisi için tadalafil kullanan, 57 yaşındaki erkek hastamızın tek taraflı kulağında ani gelişen işitme kaybı mevcut idi. Literaür gözden geçirilerek bu grup ilaçların işitme fonksiyonları üzerine etkileri ve tedavi yaklaşımı gözden geçirilecektir.

Anahtar kelimeler: Tadalafil, ani işitme kaybı, ototoksisite, benign prostat hiperplazisi, erektil disfonksiyon

ABSTRACT

Sensorineural hearing loss (SHL) that develops at least three consecutive frequencies of 30 decibel (dB) or more, at least within three days, is called sudden hearing loss. Although multifactorial etiology is generally blamed, it is frequently evaluated for the idiopathic reasons. Hearing function can be adversely affected by many pharmacological treatments used for different clinical indications. Phosphodiesterase type 5 (PDE-5) inhibitors are mainly used in the treatment of erectile dysfunction, also the benign prostatic hyperplasia and pulmonary hypertension. They can cause ototoxic side effects. We presented a case of a 57-year-old man who developed sudden hearing loss in the unilateral ear while using tadalafil for the treatment of benign prostatic hyperplasia. In this report, we investigate the literature and review interested in this group of drugs, about the hearing loss status and therapeutic therapy.

Key words: Tadalafil, sudden sensorineural hearing loss, ototoxicity, benign prostatic hyperplasia, erectile dysfunction

GİRİŞ

Saf ses odyogramında ardışık en az 3 frekansta, 30 dB veya daha fazla sensörinöral işitme kaybı (SNİK)'nın, 3 gün içerisinde geliştiği klinik durum, ani işitme kaybı olarak tanımlanmaktadır. Etyopatogenezin de viral enfeksiyon, otoimmün-vasküler hastalıklar ve travma düşünülmekle birlikte en çok idiyopatik olarak

tanımlanır (1,2). Farmakoterapilerden sonrada işitme fonksiyonları üzerine kalıcı veya geçici işitme kaybı yapan ilaçlar bildirilmiş. Ototoksisite yapanlar farmakolojik ajanlar bazıları; aminoglizidlerin bir kısmı (streptomisin, neomisin, gentamisin) etakrinik asit, furosemid, sisplatin, salisilatlar ve PDE-5 inhibitörleri yer almakta (3, 4). Erektil disfonksiyonun primer tedavisinde ayrıca prostat ve kardiyavasküler hastalıklarda da kullanılan fosfodiesteraz tip5 (PDE-5) inhibitörleri olan sildenafil, vardenafil, ve tadalafil'in birçok yan etkileri mevcut. Başağrısı, bulantı, dispepsi, burun tıkanıklığı ve görme üzerine yan etkileri olan bu ilaçların aynı zamanda işitme fonksiyonlarında da istenilmeyen sonuçlara neden olabilirler (4,5). Erişkin erkek hastada benign prostat hiperplazisi nedeniyle tadalafil kullanımı sonrası tek taraflı ototoksisite gelişen olgu sunuldu.

OLGU TAKDİMİ

57 yaşında erkek hasta, 3 gün içerisinde gelişen işitme kaybı şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Çınlama şikayetti yoktu. Alınan anamnezin de daha önce herhangi bir işitme kaybı, travma ile üst solunum yolu enfeksiyon geçirme öyküsü olmayan hastamızın sadece medikal tedavi geçmişinde üroloji tarafından benign prostat hiperplazisi nedeniyle tadalafil 5 mg tablet (CİALİS 5 mg tablet) başlanmış. İlacın 2. ve 3. dozlarını aldıktan sonra işitme fonksiyonlarında yavaş yavaş gelişen bir işitme kaybının başlamasıyla 7. dozunda ilacı kendisi keserek kliniğimize başvurdu. Yapılan kulak burun boğaz ve endoskopik muayenesi normal idi. Yapılan odyolojik incelemesinde, timpanogramda; sağ kulak Tip D, sol kulak Tip A timpanogram eğrisi elde edildi (Resim 1). Saf ses odyogramında ise sol kulak normal, sağ kulakta orta derecede mixt tip isitme kaybı saptandı (Resim 2). Hastanın öyküsü ve muayene bulguları esas alınarak ilaca bağlı sağ kulakta ototoksisite düşünüldü. Kendisi tarafından kesilen ilacın tekrar başlanılmaması önerilerek, steroid tedavisi başlanmadı. 1 ay sonraki yapılan kontrol odyolojik incelemesinde her iki kulakta normal işitme bulguları saptandı.(Resim 2). 6 aylık takiplerinde işitme fonksiyonları açısından ek bir problem gelişmedi.

TARTIŞMA

Ani işitme kaybı uygun tedavi gerektirdiğinden kulak burun boğaz acili olarakta bilinmektedir. Etyopatogenezinde multifaktöriyel nedenler suçlanmakla birlikte çoğu zamanda bir sebep bulunamadığından idiyopatik olarak ta kabul edilmiştir (3). İç kulakta ototoksik etki oluşturan birçok ilaç veya kimyasal madde mevcuttur. Aminoglikozid antibiyotikler, salisatlar, kinin, loop diüretikleri, antineoplastik ilaçlar, arsenik, civa, kurşun gibi toksik maddeler ile erektil disfonksiyon ve benign prostat hiperplazisi tedavisinde kullanılan vardenafil ve tadalafil 'in ani işitme kaybı yaptığı bildirilmiştir (2,4,5).

SNİK tedavisinde spontan iyileşme oranları birçok çalışmada farklı değerlendirilmiş. Tedavisinde evrensel kabul edilmiş bir standartizasyon olmadığı için çok çeşitlidir. En çok kabul gören ve en çok tercih edilen tedavi oral steroidlerdir. Bu tedavi ile birlikte veya yalnızda antiviral ajanlar, vazodilatörler, hiperbarik oskijen tedavisi, antikoagülan, antienflamatuar ve vitamin takviyesi önerilmektedir (1-3).

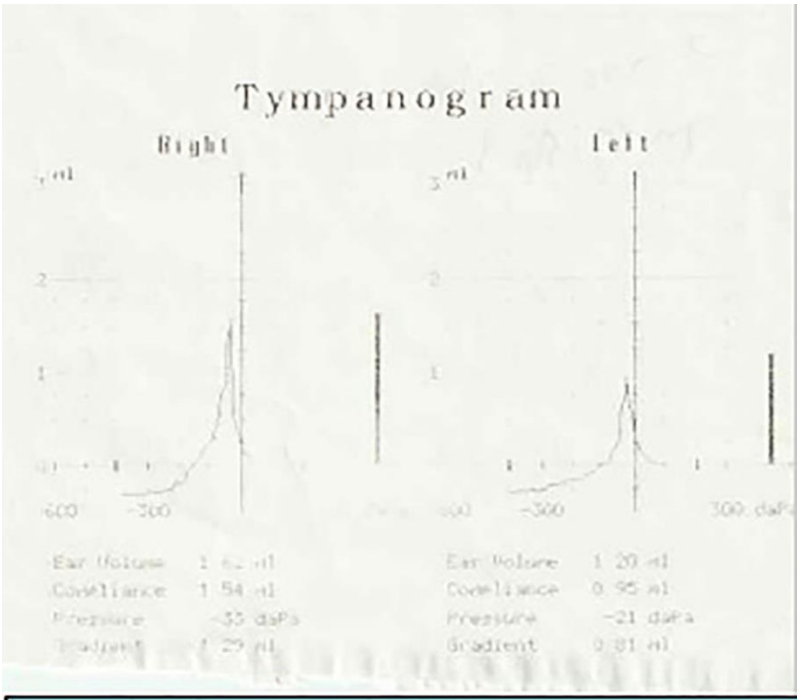
PDE-5 ilaçlarının başlagıçta koroner arter hastalıklarının tedavisinde kullanılmaya başlanmış, daha sonraları yan etkilerinin üropatolojik durumlarda olumlu yönde sonuçlandığı görülmesi üzerine erektil disfonksiyon başta olmak üzere prostat ile ilgili hastalıklarda 2000'li yılların başında klinik kullanım için piyasaya sunulmuştur (6,7). Bu ilaç grubunun işitme fonksiyonları üzerine nadir de olsa olumsuz etkileri bildirilmiştir. Birçok çalışmada işitme ile ilgili fonksiyon kayıpları geçici ve sekel kalmayan durumlar olarak bildirilmiş (7-9). Genelde ototoksik durumlar bilateral kulağı etkileyeceği düşünülürken, PDE-5 grubunda genelde unilateral bildirilmiş. PDE- 5 ilaçlarının işitme kaybı patogenezi net olmamakla birlikte çeşitli hipotezler bildirilmiştir. Hücre içinde second messenger görevi yapan siklik guanozin monofosfat (cGMP) ile kohlea yolağındaki etkileşimlerden kaynaklanabileceği bildirilmiştir (7). PDE-5 grubu ilaçlarında SNİK ilk olarak sildenafil de bildirilmiş. Geniş çaplı bir araştırmaya göre PDE-5 kullanan hastaların çok azın da SNİK geliştiği bildirilmiştir (8). Tedavisinde ilacı sonlandırma, steroid veya diüretik verilen farklı çalışmalar olmakla birlikte spontan düzelen vakalarda bildirilmiştir (7-9).

Olgumuzda benign prostat hiperplazisi için tadalafil başladıktan sonra ilk 3 günde işitme kaybının unilateral başladığı ve işitme kaybının artmasıyla ilacı kendi isteğiyle 1.haftasında sonladırmış, yapılan odyolojik incelemesinde daha önce olmayan , enfeksiyon ve travmanın neden olabileceği bir hikayesi olmayan hastamızda orta derece işitme kaybı mevcut idi. Tedavisinde steroid başlamadık ve 1 aylık takipleri sonrası spontan düzeldi.

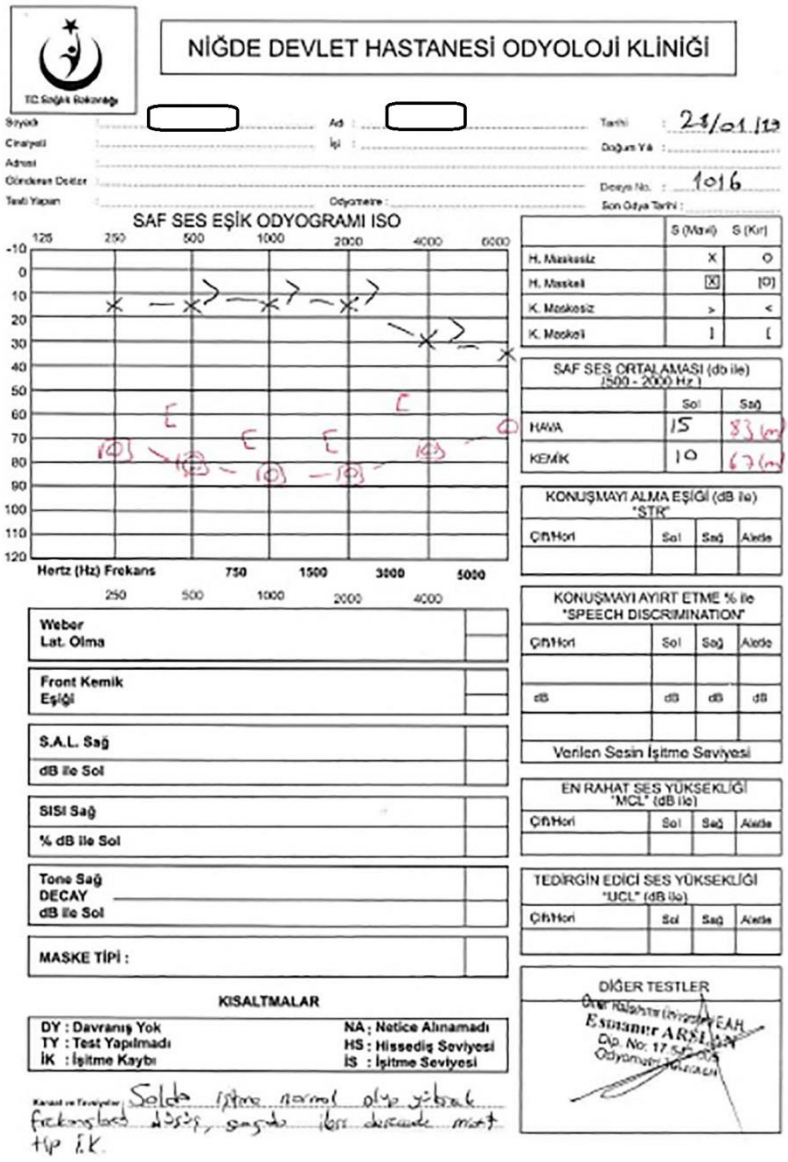
Sonuç olarak; PDE-5 grubu ilaçların nadir olarak görülsede, ototoksisite etyolojisin de akla gelmelidir. Patofizyolosinin henüz net bilinmemesi nedeniyle spesik bir tedavisinin olmadığı ancak kalıcı olmayan bir işitme kaybı yaptığı bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

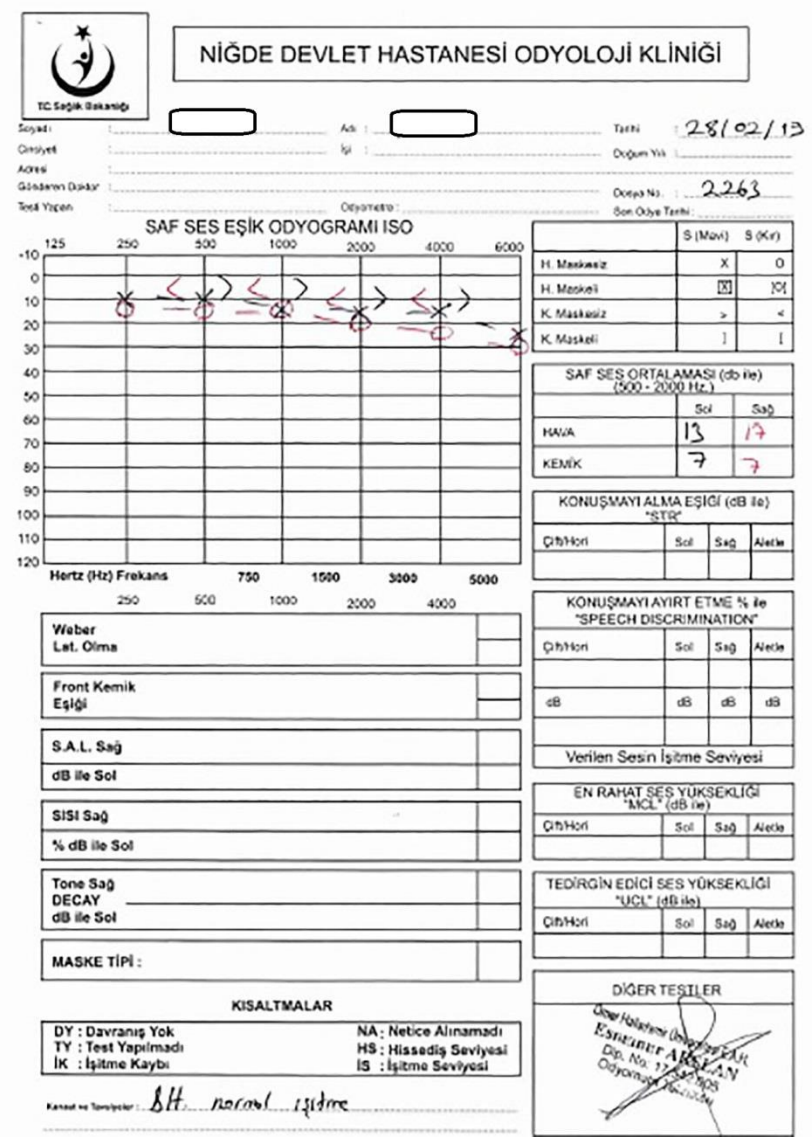
1. Aydoğdu Z, Yıldırım G, Kumral TL, Saltürk Z, Uyar Y. Ani İdiopatik Sensorinöral İşitme Kayıplarında Tedavi Prosedürleri. Okmeydanı Tıp Dergisi.2017;33(1):37-42, doi:10.5222/otd.2017.1085
2. Baloğlu O, Olgun Gökhan, Saraç S. İdiyopatik ani sensörinöral işitme kaybı tedavisi. Hacettepe Tıp Dergisi 2007; 38:26-32
3. Covelli E, Altabaa K, Verillaud B, Camous D, Hautefort C, Barbara M, Herman P & Kania R. Intratympanic steroids as a salvage therapy for severe to profound idiopathic sudden sensorineural hearing loss, Acta Oto-Laryngologica. 2018;138:11, 966-971, DOI: 10.1080/00016489.2018.1497805
4. Snodgrass AJ, Campbell HM, Mace DL, Faria VL, Swanson KM, Holodniy M. Sudden sensorineural hearing loss associated with vardenafil. Pharmacotherapy. 2010;30(1):112. doi:10.1592/phco.30.1.112
5. Wester JL, Ishiyama G, Karnezis S, Ishiyama A. Sudden hearing loss after cialis (tadalafil) use: A unique case of cochlear hydrops. Laryngoscope. 2018;128(11):2615-2618. doi:10.1002/lary.27428
6. Dhaliwal A, Gupta M. PDE5 Inhibitor. [Updated 2020 Jun 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549843/
7. Maddox PT, Saunders J, Chandrasekhar SS. Sudden hearing loss from PDE-5 inhibitors: A possible cellular stress etiology. Laryngoscope. 2009;119(8):1586-1589. doi:10.1002/lary.20511
8. Liu W, Antonelli PJ, Dahm P, et al. Risk of sudden sensorineural hearing loss in adults using phosphodiesterase type 5 inhibitors: Population-based cohort study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2018;27(6):587-595. doi:10.1002/pds.4405
9. Okuyucu S, Guven O, Akoglu E, Uçar E, & Dagli S. Effect of phosphodiesterase-5 inhibitor on hearing. The Journal of Laryngology & Otology. 2009; 123(7), 718-722. doi: 10.1017/S002221510900423X



Resim 1: Timpanogram; Sağ kulak : Tip D, sol kulak: Tip A



Resim 2: Odyogramda sol kulak normal sağ kulak ta orta-ileri derecede işitme kaybı görülmekte



Resim 2. İlaç kesildikten 1 ay sonraki kontrol amaçlı bakılan odyogramda bilateral normal işitme bulguları görülmüş.

Presentation ID / Sunum No= 301

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Gastrointestinal Stromal Tümörlerdeki Histopatolojik ve İmmünhistokimyasal Bulgularimizin Değerlendirilmesi

Hatice Seneldir
İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Giriş ve Amaç: Gastrointestinal stromal tümörler (GİST), gastrointestinal sistemin en sık görülen mezenkimal kaynaklı tümörleridir ve sıklıkla mide ve ince barsaktan köken alırlar. Çalışmamizin amacı bu tümörlerdeki histopatolojik parametreleri ve immünhistokimya sonuçlarımızı değerlendirmektir.

Materyal ve Metod: Retrospektif çalışmamıza Ocak 2016- Eylül 2020 tarihleri arasında patoloji laboratuarımızda tanı almış 26 olgu dahil edildi. Histopatolojik olarak tümör çapı, mitotik indeks, fokalite, hücre tipi, nekroz, kanama, ülserasyon varlığı ve immünhistokimyasal olarak da CD117, DOG-1, CD34 ekspresyonu sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Olguların yaş dağılımları 50 ile 87 arasında değişmekte olup ortanca yaş 64 idi. Olguların 17'si mide, 9'u ise ince barsak yerleşimliydi. Lokalizasyon ve histopatolojik parametrelere göre oluşturulan risk grubu sınıflamasında 8'i yüksek risk, 3'ü orta risk, 5'i düşük risk, 2'si çok düşük risk, 8'i ise risk bulunmayan grupta yer aldı.

Sonuç: Gastrointestinal stromal tümörler, epitelyal veya mezenkimal birçok benign ya da malign tümörle karışabilecek histomorfolojik özellik gösterebilirler. Ayırıcı tanıda morfolojik bulgularla birlikte immünhistokimyasal inceleme büyük önem taşımaktadır. Ayrıca gerekli olgularda mutasyon analizi (KIT, PDGFRA) de olguların yönetimi açısından yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: GİST, immünhistokimya, c-KIT/ CD117

EVALUATION OF OUR HISTOPATHOLOGICAL AND IMMUNHISTOCHEMICAL FINDINGS IN GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS

ABSTRACT

INTRODUCTION: Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are the most common mesenchymal tumours of the gastrointestinal system. GISTs often originate in the stomach and small intestine. The aim of our study is to evaluate our histopathological parameters and immunohistochemistry results in these tumors.

MATERIALS AND METHODS: Twenty-six cases in our pathology laboratory were included in our retrospective study between January 2016 and September 2020. Histopathological tumour diameter, mitotic index, focality, cell type, necrosis, hemorrhage, ulceration and immunohistochemically, CD117, DOG-1, and CD34 expression results were evaluated.

RESULTS: The age distribution of the cases ranged from 50 to 87, with a median age of 64. Seventeen of the cases were located in the stomach and 9 were in the small intestine. According to localization and histopathological parameters, 8 were in the high risk, 3 in the medium risk, 5 in the low risk, 2 in the very low risk, and 8 in the non-risk group.

CONCLUSION: Gastrointestinal stromal tumors, epithelial or mesenchymal, may show histomorphological features that can be mixed with many benign or malignant features. In addition to morphological findings, immunohistochemical examination has great importance in the differential diagnosis. Also, in possible cases, mutation analysis (KIT, PDGFRA) can be a guide in the field of cases.

Key Words: GIST, immunohistochemistry, CD117/ c-KIT

GİRİŞ

Gastrointestinal stromal tümörler (GİST), gastrointestinal sistemin en sık görülen mezenkimal kaynaklı tümörleridir (1,2). Bu tümörler sıklıkla mide ve ince barsakta yerleşirler (2). GİST'ler interstisyel Cajal hücrelerinden veya benzer kök hücrelerden köken alırlar (1). İnterstisyel Cajal hücreleri c-KIT eksprese ederler ve bağırsak peristaltizmi için pacemaker görevi gördükleri muskularis propriada bulunurlar (1). Genellikle tek, iyi sınırlı, submukozalar kitleler oluştururlar (3). Histomorfolojik olarak hücreler iğsi, epiteloid ya da mikst karakterdedir (3). İmmünohistokimyasal olarak uygulanan c–KIT / CD117 en yararlı diagnostik belirleyici olup bu tümörlerin %95'inde saptanabilmektedir (1). Ayrıca CD 34 ve DOG-1 de kullanılmaktadır (4).

Çalişmamizin amacı bu tümörlerdeki histopatolojik parametreleri ve immünhistokimya sonuçlarımızı değerlendirmektir.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Ocak 2016- Eylül 2020 tarihleri arasında patoloji laboratuarımızda GİST tanısı almış 26 olgu dahil edildi. Histopatolojik parametreler ve immünhistokimyasal inceleme sonuçları retrospektif olarak raporlar üzerinden irdelendi. Histopatolojik parametreler; tümör lokalizasyonu, tümör çapı, hücre tipi, mitotik indeks, fokalite, nekroz, kanama, ülserasyon varlığı ve immünhistokimyasal olarak da CD117, DOG-1, CD34 ekspresyonu sonuçları açısından değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 26 olgunun 10'u kadın, 16'sı erkekti. Yaş dağılımları 50 ile 87 arasında değişmekte olup ortanca yaş 64'tü.

Olguların 17'si mide, 9'u ince barsak yerleşimli olup ince barsak yerleşimli olanların 2'si duodenum, 7'si jejunum/ileum kaynaklıydı. Fokalite açısından 2 olgu multifokal, 24 olgu unifokaldi. En küçük tümör 0.3 cm, en büyük tümör 21 cm çapındaydı. Hücre tipi açısından 23 olgu iğsi, 1 olgu epiteloid, 2 olgu mikst (iğsi ve epiteloid) hücre karakterindeydi. Mitotik indeks açısından ise 50 BBA'da 5 veya 5'den az mitoz görülen 17 olgu, 5'den fazla mitoz görülen 9 olgu mevcuttu. Nekroz ise sadece bir olguda fokal olarak görülmüştü (Tablo 1).

İmünohistokimyasal inceleme sonuçlarına göre; CD117/c-KIT ile 21 olgu diffüz, 3 olgu zayıf veya fokal ekspresyon gösterirken 2 olguda ekspresyon izlenmemiştir. CD34 ile 18 olguda diffüz pozitif, 5 olguda zayıf veya fokal pozitif ekspresyon saptanırken 3 olguda ekspresyon görülmemiştir. DOG-1 ile 21 olgu diffüz, 1 olgu zayıf veya fokal ekspresyon gösterirken 4 olguda ekspresyon mevcut değildi (Tablo 2).

Lokalizasyon ve histopatolojik parametrelere göre oluşturulan risk grubu sınıflamasında 8'i yüksek risk, 3'ü orta risk, 5'i düşük risk, 2'si çok düşük risk, 8'i ise risk bulunmayan grupta yer almaktaydı (Tablo 3).

TARTIŞMA

GİST'ler tüm gastrointestinal tümörlerinin yaklaşık % 2-3'ünü oluştururlar (2). En sık yerleşim yerleri mide (%60-70), ince barsak (%20-30), daha az sıklıkla kolon, rektum ve özefagustur (4). Özellikle orta ve ileri yaşlarda görülürler. Hastaların %80'i tanı anında asemptomatiktir (3). Semptomatik olgularda ise gastrointestinal kanama, anemi, abdominal ağrı veya dispepsi gibi nonspesifik şikayetler bulunabilir (3).

Tüm GİST'lerin yaklaşık %80'i patolojik olarak da düşük riskli olarak tanımlanmaktadır (2,3). Bu olgular genelikle cerrahi sırasında rastlantısal olarak saptanıp eksize edilmektedir (2,3). Bizim çalışmamızda düşük,

çok düşük veya risk bulunmayan olguların oranı %57.7 idi. Bu durum vaka sayımızın azlığı veya kompleks vakaların merkezimize yönlendirilmesi nedeniyle olabileceğini düşündürmüştür. Patolojik incelemede bu tümörlerin malignite potansiyelini belirlemek için özellikle tümör çapı ve mitotik indeks başta olmak üzere hücre tipi, fokalite, nekroz, kanama, ülserasyon varlığı değerlendirilmelidir (2). Bu indekslerin yüksekliği metastaz ve mortalite açısından önemli prognostik kriterler olarak tanımlanmaktadır (2).

Çalışmamızdaki olgularda tümör lokalizasyonu ve risk değerlendirmesi arasındaki ilişki incelendiğinde mide yerleşimli tümörlerin büyük oranda (% 58.8) düşük, çok düşük riskli veya risk beklenmeyen grupta, yer aldığı, ince barsak lokalizasyonlu tümörlerin ise büyük oranda (%57.1) yüksek riskli grupta yer aldığı görüldü. Bu durum daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak değerlendirildi (2,3,4).

İmmünohistokimyasal incelemede; CD117/c-KIT ile olguların %92.3'ünde ekpresyon saptandı. Bu oran literatürde bildirilen %95 oranına oldukça yakındır (1,4). CD34 ile olguların %88.5'inde ekpresyon saptandı bu oran daha önceki çalışmalarda %70 olarak bildirilmiştir (1,4). DOG-1 ile CD117 negatif iki olgunun 1'inde pozitiflik görülmüş olup CD117 negatif olgularda bu oran %30'dur (4).

Tüm GİST'lerin yaklaşık %75-80'inde bir kök hücre faktörü reseptörü olan tirozin kinaz c-KIT proteinini kodlayan gende onkojenik fonksiyon kazanım mutasyonları vardır (1,2,4,5). GİST'lerin %8'inde ise benzeri bir tirozin kinaz olan plateled derived growth factor reseptör A'yı (PDGFR A) active eden mutasyonlar mevcuttur (1,2,5). Her iki mutasyon hemen hemen hiçbir zaman aynı tümörde bulunmaz (5). Bizim çalışmamızda CD117 negatifliği ve diğer işaretcilerdeki zayıf boyanma nedeni ile iki olguda mutasyon analizi önerilmiştir. Olguların birinde PDGFR A mutasyonu saptanmıştır. Ancak diğer olgunun takibi yapılamamıştır.

Çalışmamızda vaka sayısı azlığı ve mutasyon analizi olmayışı gibi bazı kısıtlılıklar sözkonusudur.

SONUÇ

Gastrointestinal stromal tümörler, epitelyal veya mezenkimal birçok benign ya da malign tümörle karışabilecek histomorfolojik özellik gösterebilirler. Ayırıcı tanıda morfolojik bulgularla birlikte immünhistokimyasal inceleme büyük önem taşımaktadır. Ayrıca gerekli olgularda mutasyon analizi (KIT, PDGFR A) de olguların yönetimi açısından yol gösterici olabilir.

KAYNAKLAR

1- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. Semin Diagn Pathol. 2006 May;23(2):70-83.

2- Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. Hum Pathol. 2008 Oct;39(10):1411-9.

3- Deepa T Patil, Brian P Rubin. Gastrointestinal Stromal Tumor: Advances in Diagnosis and Management . Arch Pathol Lab Med (2011) 135 (10): 1298–1310.

4- Miettinen M, Lasota J. Histopathology of gastrointestinal stromal tumor. J Surg Oncol. 2011 Dec;104(8):865-73.

5- Corless, C. Gastrointestinal stromal tumors: what do we know now?. Mod Pathol 27, S1–S16 (2014).

Tablo 1-

GİST'lerde histopatolojik parametreler

GİST	n (%)	Toplam n (%)
Lokalizasyon		
Mide	17 (65.4)	26 (100)
Duoedenum	2 (7.7)	
İnce barsak	7 (26.9)	
Çap (cm)		
≤2	7 (27.0)	26 (100)
>2-≤ 5	8 (31.0)	
>5-≤ 10	3 (11.0)	
< 10	8 (31.0	
Mitotik indeks (50 BBA)		
≤ 5	17 (65.4)	26 (100)
> 5	9 (34.6)	
Histolojik tip		
iğsi	23 (88.5)	
epiteloid	1 (3.8)	26 (100)
mikst	2 (7.7)	
Fokalite		
multifokal	2 (7.7)	26 (100)
unifokal	24 (92.3)	
Nekroz		
var	1 (3.8)	126(100)
yok	25 (96.2)	

Tablo 2.

GİST'lerde immünhistokimya değerlendirme sonuçları

GİST İmmünhistokimya	n (%)	Toplam n (%)
CD117/c-KIT		
Diffüz pozitif	21 (80.8)	26 (100)
Fokal veya zayıf pozitif	3 (11.5)	
Negatif	2 (7.7)	
CD34		
Diffüz pozitif	18 (69.3)	
Fokal veya zayıf pozitif	5 (19.2)	26 (100)
Negatif	3 (11.5)	
DOG-1		
Diffüz pozitif	21 (80.8)	
Fokal veya zayıf pozitif	1 (3.8)	26 (100)
Negatif	4 (15.4)	

Tablo 3.

GİST'lerde risk analizi değerlendirme sonuçları

GİST Risk Değerlendirme	n (%)
Toplam n (%)	26 (100)
Risk yok	8 (30.8)
Çok düşük risk	2 (7.7)
Düşük risk	5 (19.3)
Orta risk	3 (11.5)
Yüksek risk	8 (30.7)

Presentation ID / Sunum No= 62

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Zerdeçalın Sağlığımız İçin Önemi

AssoM. Prof. Dr. Meral Ekim[1] , Prof.Dr. Hasan Ekim[2] , Prof.Dr. M. Fevzi Polat[2] , Prof.Dr. Sevinç Polat[1]

[1]Bozok Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

[2]Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Corresponding author: Meral Ekim*

Zerdeçal (Curcuma longa) Güneydoğu Asya'ya özgü çok yıllık bir bitkidir; eski çağlardan beri baharat olarak, tıpta ve yiyecekleri renklendirmek ve tatlandırmak için kullanılmıştır (Jovicic ve ark 2017).

Tıbbi özellikleriyle uzun zamandır bilinen bir baharat olan zerdeçal, polifenol diferuloilmetan'ın ana kaynağı olduğu için hem tıbbi / bilimsel dünyadan hem de mutfak meraklılarından ilgi görmüştür. Oksidatif ve inflamatuar durumların, metabolik sendromun, artrit, anksiyete ve hiperlipideminin tedavisine yardımcı olmanın yanında egzersiz kaynaklı inflamasyon ve kas ağrısının tedavisine yardımcı olabilir, böylece aktif insanlarda iyileşmeyi ve performansı artırabilir (Hewlings ve Kalman 2017). Kurkumin'in kendi başına yutulması, öncelikle zayıf emilim, hızlı metabolizma ve hızlı eliminasyondan kaynaklanıyor gibi görünen zayıf biyoyararlanımı nedeniyle ilgili sağlık yararlarına yol açmaz. Biyoyararlanımını artırabilecek çeşitli bileşenler vardır. Örneğin, piperin karabiberin ana aktif bileşenidir ve kurkumin ile bir kompleks içinde birleştirildiğinde biyoyararlanımı % 2000 arttırdığı gösterilmiştir. İnsanlarda curcumin'in biyoyararlanımını arttırmak için diğer umut verici yaklaşımlar arasında nanopartiküller, lipozomlar, fosfolipid kompleksleri ve yapısal analoglar yer alır (Grupta ve ark 2013). Zerdeçalın gıda ve tıpta kullanılan kısmı köksaptır. Köksap (Rizom) toplanır, temizlenir ve yumuşayıncaya kadar kaynatılır ve daha sonra yaklaşık 2 hafta boyunca 5-7 cm kalınlığında bir tabakada güneşte kurutulur. Çeşit ve ekim alanına bağlı olarak verim %10-30'dur. Kurkumin bir katkı maddesi olarak kullanılır (E100) ve ana amacı ürünün pH'ına bağlı olarak sarı ve kırmızıya kadar renklendirme ürünleridir (Jovicic ve ark 2017).

Zerdeçalın yaklaşık olarak % 2-6'sı kurkiminoidlerden oluşur. Bunun %80'i kurkumin, ,% 18 **demetoksikurkumin** ve % 2'si **bisdemetoksikurkumin** içerir (Gupta ve ark 2013). Bu üç bileşik, aromatik halka içindeki metoksi gruplarının sübstitüsyonunda farklılık gösterir. Kurkumin yağlarda çözünür, suda asidik ve nötr pH'da çözünmez, fakat alkalin koşullarda çözünür. Kurkumin rengi pH'a oldukça bağlıdır, pH 2.5 ila 7.0'da, yoğun sarı bir renge sahiptir ve pH 7.0'ın üzerinde kırmızıdır (Jovicic ve ark 2017).

Çoğu çalışma, kurkumin'in biyolojik etkisinin büyük ölçüde farklı proteinlere (siklooksijenaz, lipooksijenaz) doğrudan bağlanma veya hücre içi redoks durumunu modüle etme yeteneğinden geldiğini göstermiştir (Srivastava ve ark 2011). Kurkumin serbest radikalleri bağlar ve kısa ömürlü, reaktif olmayan bir serbest radikal haline gelir ve bu nedenle sağlık için bir tehlike oluşturmaz (Majeed ve ark, 2000).

Geleneksel Ayurveda için zerdeçal bitkisi mükemmel bir doğal antiseptik, dezenfektan, antienflamatuar ve analjezikken, aynı zamanda bitki sindirime yardımcı olmak, bağırsak florasını iyileştirmek ve cilt tahrişlerini tedavi etmek için sıklıkla kullanılır. Ayrıca, Güney Asya'da kesikler, yanıklar ve çürükler için hazır bir antiseptik olarak kullanılmıştır. Bununla birlikte, halk tıbbında birkaç başka faydalı özellik bildirilmiştir (Verma ve ark, 2018).

Son 50 yılda yapılan kapsamlı araştırmalar, bu polifenolün kanseri önleyebileceğini ve tedavi edebileceğini iddia etmiştir. Kurkumin'in antikanser potansiyeli, çok çeşitli tümör hücrelerinin proliferasyonunu baskılama yeteneğinden, NF-κB, AP-1 ve Egr-1 transkripsiyon faktörlerini aşağı regüle etmekten kaynaklanmaktadır;

COX2, LOX, NOS, MMP-9, uPA, TNF, kemokinler, hücre yüzeyi yapışma molekülleri ve siklin D1'in ifadesini aşağı doğru düzenler; aşağı regüle büyüme faktörü reseptörleri (EGFR ve HER2 gibi); ve c-Jun N-terminal kinaz, protein tirozin kinazlar ve protein serin / treonin kinazların aktivitesini inhibe eder. Bazı sistemlerde, kurkumin güçlü bir antioksidan ve antienflamatuar ajan olarak tanımlanmıştır. Kurkumin'in tümör başlangıcı, yükselmesi ve metastazını baskılayabildiğini gösteren kanıtlar da sunulmuştur. Farmakolojik olarak, kurkumin güvenli olduğu bulunmuştur. İnsan klinik çalışmaları, 10 g / güne kadar dozlarda uygulandığında doz sınırlayıcı toksisite olmadığını göstermiştir (Aggarwal ve ark 2003). Curcuma longa geleneksel olarak antioksidan, antienflamatuar, antimutajenik, antimikrobiyal ve antikanser özellikleri (Hewlings ve Kalman 2017) nedeniyle kardiyovasküler hastalıklar, obezite, sedef hastalığı ve romatoid artrit gibi inflamasyon ile ilgili hastalıklarda yararlı olduğunu gösteren araştırmalar bulunmaktadır (İçen ve Güneş, 2017).

Zerdeçalın enflamatuar durumlara, metabolik sendroma, ağrıya fayda sağladığı ve enflamatuar ve dejeneratif göz durumlarının tedavisine yardımcı olduğu bildirilmiştir. Ek olarak, böbreklere fayda sağladığı gösterilmiştir. Bu faydaların çoğu antioksidan ve antienflamatuar etkilerinden kaynaklanmaktadır (Hewlings ve Kalman 2017).

Kurkumin, birçok potansiyel sağlık faydası için dünya çapında tanınmakta ve kullanılmaktadır. Örneğin, Hindistan'da, zerdeçal - curcumin içeren - körilerde kullanılmıştır; Japonya'da çay olarak servis edilir; Tayland'da kozmetikte kullanılır; Çin'de renklendirici olarak kullanılır; Kore'de içeceklerde servis edilir; Malezya'da antiseptik olarak kullanılır; Pakistan'da, bir anti-enflamatuar ajan olarak kullanılır ve Amerika Birleşik Devletleri'nde, hardal sosu, peynir, tereyağı ve cipslerde, koruyucu ve renklendirici bir ajan olarak, kapsüllere ve toz formlarına ek olarak kullanılır. Kurkumin, kapsüller, tabletler, merhemler, enerji içecekleri, sabunlar ve kozmetikler gibi çeşitli formlarda mevcuttur (Grupta ve ark 2013). ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan 4000 ile 8000 mg / gün arasındaki dozlarda bile klinik çalışmalarla iyi tolere edilebilirlik ve güvenlik profilleri gösterilmiştir (Hewlings ve Kalman 2017).

Antioksidan etkisi: Kurkumin'in oksidatif stresin sistemik belirteçlerini geliştirdiği gösterilmiştir (Sahebkar ve ark 2015). Süperoksit dismutaz (SOD) gibi antioksidanların serum aktivitelerini artırabildiğine dair kanıtlar vardır (Hewlings ve Kalman 2017). Randomize kontrol verilerinin son sistematik bir incelemesi ve meta-analizi SOD ve katalazın plazma aktiviteleri ve serum glutatyon peroksidaz (GSH) ve lipit peroksit konsantrasyonlarıda dahil olmak üzere tüm oksidatif stres parametreleri üzerinde önemli bir etki göstermiştir. Bu meta-analiz, kurkuminoidlerin serum SOD ve katalaz aktivitelerini, GSH konsantrasyonlarını arttırdığı ve serum lipit peroksitlerin azaltılmasında önemli bir etki göstermiştir (Sahebkar ve ark 2015). Ayrıca lipooksijenaz / siklooksijenaz ve ksantin hidrojenaz / oksidaz gibi ROS üreten enzimleri inhibe edebilir (Lin 2007). Ek olarak, kurkumin, peroksil radikallerinin etkili bir temizleyicisi olan lipofilik bir bileşiktir, bu nedenle E vitamini gibi kurkumin de zincir kırıcı bir antioksidan olarak kabul edilir (Hewlings ve Kalman 2017). Ek olarak, kurkumin vücutta inflamasyona neden olan iki enzimin seviyesini düşürür. Ayrıca trombositlerin birlikte kan pıhtılaşması için topaklanmasını önler (Verma ve ark 2018). Kurkumin sadece serbest radikalleri engellemekle kalmaz, aynı zamanda vücudumuzdaki antioksidan mekanizmayı da uyarır. Bu muhtemelen zerdeçalın vücudumuz için en iyi faydalarından biridir. 1975 gibi erken dönemde cucurmin'in antioksidan aktivitesi bildirilmiştir (Verma ve ark 2018). O ayrıca hemoglobini oksidasyondan koruyabilir (Unnikrishnan ve ark. 1995). ROS çeşitli patolojik durumların gelişiminde rol oynadığı için (Bandyopadhyay ve diğerleri, 1999) kurkumin, güçlü antioksidan aktivitesi ile bu hastalıkları kontrol etme potansiyeline sahiptir (Verma ve ark 2018).

Anti-inflamatuar etkisi: Aslında, enflamatuar hücrelerin, oksidatif strese ve iltihaplanma arasındaki ilişkiyi gösteren, oksidatif strese yol açan iltihap bölgesinde bir dizi reaktif türü serbest bıraktığı bilinmektedir. Ek olarak, bir dizi reaktif oksijen / azot türü, pro-enflamatuar gen ekspresyonunu arttıran bir hücre içi sinyalleme kaskatı başlatabilir. Enflamasyon, birçok kronik hastalık ve durumun gelişiminde tanımlanmıştır. Bu hastalıklar Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, multipl skleroz, epilepsi, serebral hasar, kardiyovasküler hastalık, metabolik sendrom, kanser, alerji, astım, bronşit, kolit, artrit, renal iskemi, sedef hastalığı, diyabet, obezite, depresyon, yorgunluğu ve edinilmiş bağışıklık eksikliği sendromu (AIDS) içerir. Tümör nekroz faktörü (TNF-alfa), çoğu hastalıkta önemli bir inflamasyon aracıdır ve bu etki, bir transkripsiyon faktörü, nükleer faktör-KB (NF)-KB'nin aktivasyonu ile düzenlenir. TNF- 'nin en güçlü NF-B aktivatörü olduğu söylenirken, TNF-alfanın ekspresyonu da NF-B tarafından düzenlenir. Potansiyel bir anti-enflamatuar ajan olarak etki mekanizmasını destekleyen birçok farklı mekanizma vasıtasıyla kurkumin'in iltihabı baskıladığı gösterilmiştir. Bu da kurkuminin potansiyel bir anti-enflamatuar ajan olarak etki mekanizmasını desteklemektedir (Panahi ve ark 2016). Kurkumin, NF-κB (hücresel faktör kappa B) üzerinde

inhibe edici etki ve hatta doğrudan TNF-α'ya bağlanma vasıtasıyla spesifik proteinlerin - TNF-α, interlökinler (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12), kemokinler gibi iltihaplanma süreçlerinde ortaya çıkan sitokinlerin tepkisini azaltır (Anthwal ve ark 2014). Curcumin, miyeloperoksidaz ve TNF-a'nın aktivitesini önemli ölçüde azaltarak kolit ile ilişkili iltihabı azaltır (Basnet et al 2011).

Antikanser aktivite: Zerdeçalın anti-kanser özellikleri hakkında çok fazla araştırma yapılmıştır, ancak sonuçlar hala çok erken. Kanser, geleneksel ilaçlarla tedavi edilmelidir. Birçok çalışma, kurkumin'in otlar kullanan kanser tedavisinde çok yararlı olabileceğini göstermiştir. Cucumin, güçlü bir antikanserojen bileşik olarak işlev görür. Çeşitli mekanizmalar arasında apoptozun indüksiyonu antikanserojenik etkilerinde önemli bir rol oynar (Verma ve ark, 2018).

Kanser hücrelerinin büyümesini, gelişmesini ve yayılmasını moleküler düzeyde etkileyebilir. Transkripsiyon faktörü NF-κB, tümörlerin ve inflamasyonun yaratılmasında ana role sahiptir ve çoğu farmasötik ve entomolojik preparatın amacı, hiper üretkenliğini azaltmaktır (Jovicic ve ark 2017). Sridhar ve ark. (2014), nanopartiküllerin bir meme tümör kültürü (MCF7) ve bir akciğer kültürü (A459) üzerindeki etkisini araştırmış ve her iki durumda da % 1 aloe vera jeli ve % 5 kurkumin içeren nanopartiküller, geleneksel antitümör ilaçlı nanopartiküllere göre % 15 daha yüksek sitotoksisite göstermiştir.

Apopitozisi indükler ve hücre döngüsü ilerlemesini inhibe eder, her ikisi de fare aortik düz kas hücrelerinde kanser hücresi gelişiminin önlenmesinde enstrümentaldir. Kolon karsinomu, prostaglandin sentezinin inhibisyonundan bağımsız olarak hücre döngüsü ilerlemesinin durdurulması yoluyla kurkumin tarafından da önlenir. Kurkumin insan göğüs karsinomunu çoklu yollardan bastırır. Kurkumin ayrıca çeşitli lösemi, dönüştürülmemiş hematopoetik progenitör hücreler ve fibroblast hücre hatlarında proliferasyonun seçici olmayan inhibisyonunu üretir (Verma ve ark, 2018). Nitrik oksit (NO) ve türevleri tümör gelişiminde önemli bir rol oynar. Kurkumin ayrıca daha uzun bir tedaviden sonra NK hücrelerinde NO üretimini arttırır ve daha güçlü bir tümör öldürücü etki ile sonuçlanır (Bhaumik ve ark 2000).

Artritin tam bir tedavisi olmamakla birlikte, tedavi için önerilen birkaç farmasötik seçenek vardır; ancak birçoğu maliyetlidir ve istenmeyen yan etkileri vardır. Bu nedenle, diyet takviyeleri ve bitkisel ilaçlar da dahil olmak üzere alternatif tedavilere artan bir ilgi vardır (Sahebkar 2010). Kurkuminoidlerin osteoartritdeki yararlı etkilerinin sistemik etkilerden ziyade lokal antienflamatuar etkilerden kaynaklandığının daha makul olduğunu ileri sürmektedirler (Hewlings ve Kalman 2017). Zerdeçal özleri (tipik olarak 1000 mg / gün kurkumin) tedavisi, artrit semptomlarını (esas olarak ağrı ve iltihapla ilişkili semptomlar) azaltabilir ve ibuprofen ve diklofenak sodyum gibi semptomlarda benzer iyileşmelere neden olabilir. Bu nedenle, artrit semptomlarını, özellikle osteoartriti hafifletmek için zerdeçal özleri ve kurkumin önerilebilir (Daily ve ark 2015).

İnsülin direnci, hiperglisemi, hipertansiyon, düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C), yüksek düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C), yüksek trigliserit seviyeleri ve obezite (özellikle visseral obezite) içeren metabolik sendrom (MetS), Kurkumin'in insülin duyarlılığını artırarak, adipogenezi baskılayarak ve yüksek kan basıncını, inflamasyonu ve oksidatif stresi azaltarak MetS'in çeşitli yönlerini azalttığı gösterilmiştir. Ek olarak, kurkuminoidlerin, plazma trigliseritlerinde ve kolesterolünde bir azalmaya yol açan ve HDL-C konsantrasyonlarını yükselten lipoprotein metabolizmasında yer alan genlerin ekspresyonunu ve enzim aktivitesini modüle ettiğine dair kanıtlar vardır. Otörler, kurkuminoid-piperin kombinasyonu ile kısa süreli takviyenin MetS hastalarında oksidatif ve inflamatuar durumu önemli ölçüde iyileştirdiği sonucuna varmışlardır. Kurkuminoidler doğal, güvenli ve etkili CRP düşürücü ajanlar olarak kabul edilebilir (Hewlings ve Kalman 2017). Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi raporlarına göre, kurkumin'in İzin Verilen Günlük Kabul Edilebilir Alım Miktarı (GKEAM) 0-3 mg / kg'dır. Köklü güvenliğine rağmen, bazı olumsuz yan etkiler bildirilmiştir. Bir doz yanıt çalışmasında 500-12.000 mg alan ve 72 saat boyunca takip edilen yedi denekte ishal, baş ağrısı, döküntü ve sarı dışkı görülmüştür (Hewlings ve Kalman 2017). Başka bir çalışmada günde 0.45 ile 3.6 g alan bazı denekler bir ile dört ay boyunca kurkumin, bulantı ve ishal ve serum alkalin fosfataz ve laktat dehidrojenaz içeriklerinde bir artış olduğunu bildirdi (Sharma 2004).

Liu ve ark. (2015), kurkumin'in, proinflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu Nrf2 / HO-1'in (nükleer faktör eritroid 2 ile ilgili faktör/hem oksijenaz-1) sinyalleme yolunun aktivasyonunu aşağı regüle ederek akciğerlerdeki patolojik değişiklikleri ve astımlı farelerin solunum yollarında enflamatuar hücrelerin birikmesini azalttığını göstermiştir. Nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör (Nrf2), antioksidan, antienflamatuar ve detoksifiye edici proteinleri kodlayan genin ekspresyonunu düzenleyen sitoprotektif bir faktördür.

Çalışmalar, yiyeceklerinizi baharatlamak için zerdeçal eklemek gibi basit bir eyleminin kan kolesterol seviyelerini önemli ölçüde azaltabileceğini desteklemektedir. Hayvan çalışmalarında, zerdeçal özü kolesterol seviyelerini düşürmüştür. Trombositlerin agregasyonunu önlediğinden, zerdeçal ayrıca kan pıhtılarının arter duvarları boyunca birikmesini önleyebilir. Ancak çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma, **curcuma longa'nın** aktif bileşen olan kurkumin'in günde 4 g'a kadar bir dozda alınmasının kolesterol seviyelerini iyileştirmediğini göstermiştir (Verma ve ark 2018). Zerdeçaldaki bileşen, diyet yağlarının parçalanması sürecinde önemli bir unsur olan safra akışını artırmaya yardımcı olur. Yine zerdeçal, glikoz kontrolünü arttırır ve diyabetin tedavisinde kullanılan ilaçların etkilerini artırır. Ayrıca vücudun Tip 2 diyabetin gelişmesini engelleyebilecek insüline karşı direncini azaltır. Test tüpü ve hayvan çalışmaları, zerdeçalın bakteri ve virüsleri öldürebileceğini düşündürmektedir. Ancak araştırmacılar bunun insanlarda işe yarayıp yaramayacağını henüz kesin olarak gösterememişlerdir (Verma ve ark 2018).

Sonuçlar

Vücut dokularındaki çok zayıf biyoyararlanımına ve emilimine rağmen, kurkumin önemli bir terapötik doğal ürün olarak kabul edilmiştir. Araştırmalar, kurkumin'in oksidatif ve inflamatuar durumların, metabolik sendromun, artrit, anksiyete ve hiperlipideminin tedavisinde yardımcı olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca egzersize bağlı iltihap ve kas ağrısının giderilmesine yardımcı olabilir (Hewlings ve Kalman 2017). Çok sayıda makaleye rağmen, etkinliğini tam olarak doğrulamak ve kanıtlamak için özellikle insanlar üzerinde çok daha fazla sayıda klinik çalışmaya ihtiyaç vardır. Etki mekanizması ve farmakolojik etkileri üzerine kapsamlı çalışmalar yapıldıktan sonra bu bileşikten yeni ilaçlar geliştirmek daha kolay olacaktır. Yakın gelecekte çeşitli hastalıkları, bozuklukları ve oksidatif stresi kontrol etmek için kurkuminin yeni bir ilaç olarak uygulama bulması olasıdır (Verma ve ark 2018). Nitekim, tıpkı tümör nekroz faktörü blokerleri gibi bir anti-enflamatuar ajan olarak işlev gören zerdeçal COVID-19 tanısı konulan hastalarda fermente ve marine edilmiş gıdalar ile birlikte, destekleyici bir tedavi olarak önerilmiştir (Singh, 2020). Neolitik çağda beslenme tarzımıza giren fementasyon, insanoğlunun yaşaması için gerekliydi. Ancak, modern yaşam tarzımızla fermente gıdalarla beslenmemiz eskiye göre azaldığından barsak bakterilerimizin genetik yapısı anlamlı olarak değişmiştir. Bundan dolayı, COVID-19 salgınının yayılmasının ve hastalığın şiddetinin artmış olabileceği öne sürülmüştür (Fonseca et al., 2020). B12 vitamini de ihtiva eden lahana turşusu, fermente ve marine gıdaların yanında zerdeçalın da gıdalarımızda kullanılması sağlığımız için yararlı olacaktır.

Sonuç olarak, bu pandemi süresinde fiziki mesafeye dikkat etmek, maske kullanmak ve el hijyenine dikkat etmek gibi önlemlerin yanında zerdeçal ile birlikte bu destekleyici besin unsurlarının COVID-19 salgınını atlatmamıza katkıda bulunması muhtemeldir.

KAYNAKLAR

Aggarwal, B.B., Kumar, A, Bharti, A.C. Anticancer potential of curcumin: Preclinical and clinical studies. Anticancer Res. 2003, 23, 363–398.

Anthwal, A., Thakur, B. K., Rawat, M. S., Rawat, D. S., Tyagi, A. K., Aggarwal, B. B. (2014): Synthesis, characterization and in vitro anticancer activity of C- 5 curcumin analogues with potential to inhibit TNF- α-induced NF-κB activation. *Biomed Res. Int.* (1-10), 524161.

Bandyopadhyay U, Das D, Banerjee RK. Reactive oxygen species: oxidative damage and pathogenesis. Curr Sci., 1999; 77:658-666.

Basnet, P, Skalko-Basnet, N. (2011): Curcumin: An Anti- Inflammatory Molecule from a Curry Spice on the Path to Cancer Treatment. *Molecules* 16, 4567-4598.

Bhaumik S, Jyothi MD, Khar A. Differential modulation of nitric oxide production by curcumin in host macrophages and NK cells. FEBS Lett., 2000; 483:78-82

Daily, J.W.; Yang, M.; Park, S. Efficacy of turmeric extracts and curcumin for alleviating the symptoms of ioint arthritis: A Systematic review and meta-snalysis of randomized clinical trials. J. Med. Food 2016, 19, 717–729.

Fonseca S, Rivas L, Romaguera D, Quijal M, Czarlewski W, Vidal A, et al.Association between consumption of fermented vegetables and COVID-19 mortality at a country level in

Europe.https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.06.20147025v1.doi: https://doi.org/10.1101/2020.07.06.20147025.

Gupta, S.C.; Patchva, S.; Aggarwal, B.B. Therapeutic Roles of Curcumin: Lessons Learned from Clinical Trials. AAPS J. 2013, 15, 195–218.

Hewlings SJ and Kalman DS. Curcumin: A Review of Its' Effects on Human Health. Foods 2017, 6, 92; 1-11.

İçen H ve Güneş FE. Kurkumin ve immun sistem üzerine etkileri. Uluslararası hakemli Beslenme Araştırmaları Dergisi. 2017, Sayı 11, 123-140.

Lin, Y.G.; Kunnumakkara, A.B.; Nair, A.; Merritt, W.M.; Han, L.Y.; Armaiz-Pena, G.N.; Kamat, A.A.; Spannuth, W.A.; Gershenson, D.M.; Lutgendorf, S.K.; et al. Curcumin inhibits tumor growth and angiogenesis in ovarian carcinoma by targeting the nuclear factor-_B pathway. Clin. Cancer Res. 2007, 13, 3423–3430.

Kumar Verma R, Kumari P, Kumar Maurya R, Kumar V, Verma RB and Kumar Singh R .

Medicinal properties of turmeric (*Curcuma longa* L.): A review. International Journal of Chemical Studies 2018; 6(4): 1354-1357

Liu, L., Shang, Y., Li, M., Han, X., Wang, J., Wang, J.Curcumin ameliorates asthmatic airway inflammation by activating nuclear factor-E2-related factor 2/haem oxygenase (HO)-1 signalling pathway. *Clin. Exp. Pharmacol Physiol*. 2015, 42 (5), 520-529.

Majeed, M., Badmaev, V., Shivakumar, U., Rajendran, R. (2000): Research Report from Sabinsa Corporation in Curcuminoids: *Antioxidant phytonutrients*, online edition www.curcuminoids.com/antioxidant.htm, 2000.

Panahi, Y.; Hosseini, M.S.; Khalili, N.; Naimi, E.; Simental-Mendia, L.E.; Majeed, M.; Sahebkar, A. Effects of curcumin on serum cytokine concentrations in subjects with metabolic syndrome: A post-hoc analysis of a randomized controlled trial. Biomed. Pharmacother. 2016, 82, 578–58.

Sahebkar, A. Molecular mechanisms for curcumin benefits against ischemic injury. Fertil. Steril. 2010, 94, e75–e76.

Sahebkar, A.; Serbanc, M.C.; Ursoniuc, S.; Banach, M. Effect of curcuminoids on oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J. Funct. Foods 2015, 18, 898–909.

Sharma, R.A.; Euden, S.A.; Platton, S.L.; Cooke, D.N.; Shafayat, A.; Hewitt, H.R.; Marczylo, T.H.; Morgan, B.;Hemingway, D.; Plummer, S.M. Phase I clinical trial of oral curcumin: Biomarkers of systemic activity and compliance. Clin. Cancer Res. **2004**, 10, 6847–6854.

Jovičić1 D, Jozinović A, Grčević M, Spaseska Aleksovska E, Šubarić D. Nutrıtıonal And Health Benefits Of Curcumın. Food in Health and Disease, scientific-professional journal of nutrition and dietetics (2017) 6 (1) 22-27.

Singh R. Diet and COVID-19. Int J Food Nutr Sci. 2020;9:20-21.

Sridhar, R., Ravananc, S., Venugopala, J. R., Sundarrajana, S., Pliszkaa, D., Sivasubramaniane, S.,Gunasekarane, P., Prabhakarane, M., Madhaiyanf, K., Sahayarajc, A., Limg, K. H. C., Ramakrishnaa, S. Curcumin- and natural extract-loaded nanofibres for potential treatment of lung and breastcancer: in vitro efficacy evaluation. *J Biomater Sci Polym.* (2014). 25 (10), 985-98.

Srivastava, M. R., Singh, S., Dubey, S. K., Misra, K., Khar, A. (2011): Immunomodulatory and therapeutic activity of curcumin. Int Immunopharmacol. 11 (3), 331-41.

Unnikrishnan MK, Rao MN. Inhibition of nitric-induced oxidation of hemoglobin by curcuminoids. Pharmazie, 1995; 50:490-492.

Presentation ID / Sunum No= 306

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Anevrizmal ve Basit Kemik Kistleri; Histopatolojik ve Klinik Değerlendirme, Ayırıcı Tanıda Tanısal Zorluklar

Aneurysal and Simple Bone Cyst; Histopathological and Clinical Evaluation, Diagnostic Challenges in Differential Diagnosis

Dr. Ayşe Nur Toksöz Yildirim[1]
[1]*İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

Abstract

Introduction:

Aneurysmal (ABC) and simple bone cysts (SBC) are benign lesions that can be seen in any age and bone. They are usually differentiated from each other radiologically, macroscopically and microscopically. They are often clinically asymptomatic and may present with pain, swelling, pathological fracture and local recurrence.

Materials and Methods:

In our study, 38 cases diagnosed with ABC and SBC by our clinic were evaluated between 2015-2020. 20 of them (52.6%) ABC; 14 of them (36.8%) SBC; 4 of them (10.5%) were diagnosed as "mixed" aneurysmal bone cyst-simple bone cyst. Clinical and radiological data were compared with pathological findings and discussed in terms of histopathological differential diagnosis.

Results:

Although cysts are more common in the first two decades, the average age is 19. While ABC was more common in men, SBC and mixed bone cysts were observed in men and women equally. Cysts are most frequently observed in the femoral location, secondly in the humerus. It was observed less frequently in the fibula, radius, tibia and clavicle.

Discussion and Conclusion:

The aneurysmal bone cyst accompanying tumors, especially the solid variant, is the most common lesion among cysts and also causes the most difficulty in differential diagnosis. Mixed bone cysts should be investigated in larger series.

Key Words: aneurysmal bone cyst, simple bone cyst, bone cysts, mixed bone cysts

ÖZET

Anevrizmal ve Basit Kemik Kistleri; Histopatolojik ve Klinik Değerlendirme, Ayırıcı Tanıda Tanısal Zorluklar

Giriş:

Anevrimal (AKK) ve basit (BKK) kemik kistleri, her yaşta ve kemikte görülebilen benign lezyonlardır. Radyolojik, makroskopik ve mikroskopik olarak genellikle birbirlerinden ayrılırlar. Klinik olarak sıklıkla asemptomatik olup, ağrı, şişlik, patolojik fraktür ve lokal nüks ile gelebilirler.

Gereç ve Yöntem:

Çalışmamızda 2015-2020 tarihleri arasında kliniğimizce AKK ve BKK tanısı almış 38 olgu değerlendirilmiştir. 20'si (%52,6) AKK; 14'ü BKK(%36,8); 4'ü (%10,5) "mikst" anevrizmal kemik kisti-basit kemik kisti tanısı almıştır. Klinik ve radyolojik veriler, patolojik bulgularla karşılaştırılmış, histopatolojik ayırıcı tanılar açısından tartışılmıştır.

Bulgular:

Kistler ilk iki dekatta daha sık görülmekle birlikte ortalama yaş 19'dur. AKK erkeklerde daha sık görülürken, BKK ve mikst kemik kistleri erkek ve kadınlarda eşit oranda görülmüştür. Kistler en sık femur lokasyonunda izlenirken ikinci olarak humerusta izlenmiştir. Daha az oranda fibula, radius, tibia ve klavikulada izlenmiştir.

Tartışma ve Sonuç:

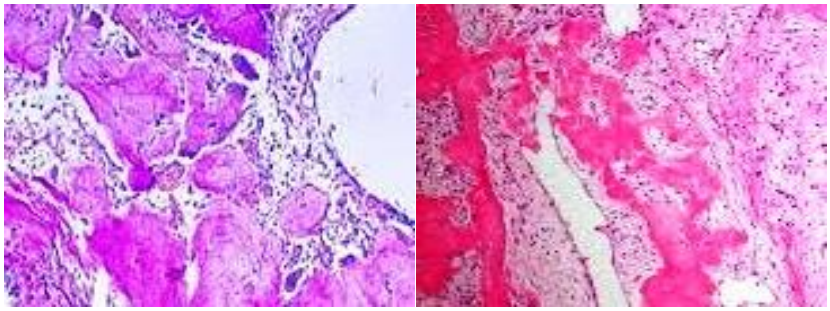
Kistler içerisinde en sık görülen, aynı zamanda en çok ayırıcı tanı güçlüğü yaratan lezyon solid varyantı başta olmak üzere tümörlere de eşlik eden anevrizmal kemik kistidir. Mikst kemik kistleri daha geniş serilerle araştırılmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Anevrizmal kemik kisti, Basit kemik kisti, Kemik kistleri, Mikst kemik kistleri

Giriş:

Anevrimal (AKK) ve basit (BKK) kemik kistleri, her yaşta ve kemikte görülebilen benign lezyonlardır. Radyolojik, makroskopik ve mikroskopik olarak genellikle birbirlerinden ayrılırlar. Klinik olarak sıklıkla asemptomatik olup, ağrı, şişlik, patolojik fraktür ve lokal nüks ile gelebilirler.

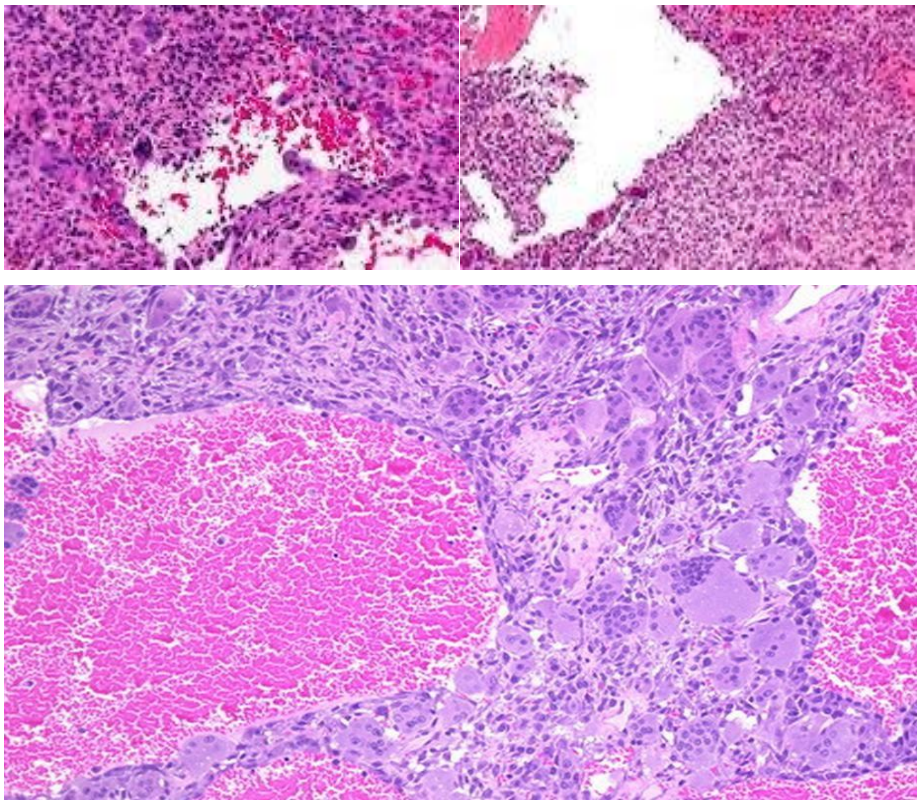
Basit kemik kistleri, soliter kemik kistleri olarakta adlandırılmakta olup benign uniloküler kistlerdir. Kemiğin çocuklarda en sık görülen benign lezyonudur. Genellikle asemptomatiktir. En sık ilk iki dekadda görülürler. Erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülürler. Olguların %90'dan fazlası proksimal femur, proksimal humerus ve proksimal tibiada görülür. Radyolojik olarak genellikle uzun kemiklerin metafizine ya da diafizine yerleşir. Lezyon iyi ve sklerotik sınırlı, radyolüsent özelliklidir. Makroskopik olarak düzgün sınırlı lümeninde seröz sıvı bulunan kistlerdir. Mikroskopik incelemede döşeyici epiteli olmayan, kollajenize fibröz duvarlı kist görülür. Duvarında ve duvar dışındaki fibröz dokuda kompakt organize fibrin vardır. Fibröz duvarda seyrek dev hücreler bulunabilir. Ayırıcı tanısında anevrizmal kemik kisti, intraosseöz ganglion kisti ve telenjiektatik osteosarkom bulunur.



Resim 1) Basit kemik kistleri Döşeyici epiteli izlenmeyen duvarında ve fibröz dokuda fibrin depolanması gösteren kistik lezyonlardır (H&E)

Anevrizmal kemik kistleri benign psödotümöral lezyonlardır. Herhangi bir kemikte yerleşebilirler, en çok uzun kemiklerin metafizer bölgesinde izlenir. En sık 10-20 yaşta görülür. Radyolojik olarak metadiafizer yerleşimli, eksantrik kemik lezyonudur. Kortikal ekspansiyon yapar, iyi sınırlıdır ancak skleroz yok ya da

çok az vardır. Sıklıkla septalıdır. Kemikte balonlaşma, ekspansif kistik değişiklikler izlenir. Makroskopik olarak multilokuler kanlı kavitelerden oluşur. Süngerimsi bir görünümü vardır. Kemik doku duvarları incedir ve sıklıkla fibröz septumlar vardır. Mikroskopik olarak içi eritrositlerle dolu, endotelyal döşeyici epitelyum içermeyen ince fibröz duvarlı kistik boşluklardan oluşur. Tüm alanlarda çok sayıda multinükleer dev hücre, stromal iğsi hücreler ve immatür kemik ya da osteoid komponentleri izlenir. Ayırıcı tanısında eşlik ettiği ve sekonder anevrizmal kemik kisti olarak değerlendirildiği tümörler dev hücreli tümör, kondroblastom, kondromiksoid fibrom, osteoblastom, osteosarkom ve fibröz displazidir.



Resim 2) Anevrizmal kemik kistlerinde içleri eritrositlerle dolu kistik boşluklar ve yüzeyde kümelenmeye eğilimli multinükleer dev hücreler (H&E)

Gereç ve Yöntem:

Çalışmamızda 2015-2020 tarihleri arasında kliniğimizce AKK veya BKK tanısı almış 38 olgu değerlendirilmiştir. 20'si (%52,6) AKK; 14'ü BKK (%36,8); 4'ü (%10,5) "mikst" anevrizmal kemik kisti-basit kemik kisti tanısı almıştır. Klinik ve radyolojik veriler, patolojik bulgularla karşılaştırılmış, histopatolojik ayırıcı tanılar açısından tartışılmıştır.

Bulgular:

Kistler ilk iki dekadda daha sık görülmekle birlikte ortalama yaş 19'dur. BKK'lerinin ortalama yaşı çalışmamızda 24 olsa da en sık ilk iki dekatta görülmüştür. AKK erkeklerde daha sık görülürken, BKK ve mikst kemik kistleri erkek ve kadınlarda eşit oranda görülmüştür. Kistler en sık femur lokasyonunda izlenirken ikinci olarak humerusta izlenmiştir. Daha az oranda fibula, radius, tibia ve klavikulada izlenmiştir.

14 tane basit kemik kistlerinden 3 tanesinde belirgin olarak reperatif değişiklikler izlenmiş olup tanıya klinik ve radyolojik bulgularla ulaşılmıştır.

Anevrizmal kemik kistleri en sık primer olarak bulunmakta olup 2 vakada kondroblastom ve non-ossifiye-fibroma eşlik etmektedir. 2 vakada belirgin reperatif değişiklikler izlenmiş olup anevrizmal kemik kisti tanısı, yorumla ve radyolojik bulgularla birlikte konmuştur. Vakaların sadece 3'ünde anevrizmal kemik kistinin solid varyantı izlenmiştir.

Mikst kemik tümörleri ilk iki dekadda daha sık görülmüş olup ortalama yaş 13'tür. Erkek ve kadınlarda eşit oranda görülmüştür. 4 olgunun her biri farklı lokalizasyonlarda yerleşmiş olup bunlar femur, humerus, asetabulum ve ayak lokalizasyonlarıdır.

Tartışma ve Sonuç:

Kemik kistlerinin sıklığı çoğu asemptomatik olması veya çoğundan biyopsi yapılmaması nedeniyle tam net olarak bilinmemektedir. En yaygın semptomlar genellikle ağrı, şişlik ve patolojik fraktürdür.

Kistler içerisinde en sık görülen, aynı zamanda en çok ayırıcı tanı güçlüğü yaratan lezyon solid varyantı başta olmak üzere tümörlere de eşlik eden anevrizmal kemik kistidir. En önemli ayırıcı tanı da telenjiektatik osteosarkomdur. Mikroskopide osteoklast benzeri dev hücrelerin yanı sıra hemorajik alanlarda konvensiyonel osteosarkom alanlarının ve atipik stromal hücreler içermesidir. Histolojik olarak anevrizmal kemik kistine benzeyen ama solid büyüme paterni gösteren anevrizmal kemik kistinin solid varyantı benign reaktif lezyonlarla karışabileceği gibi osteosarkom ile de karışabilir. Mikst kemik kistleri için yeterli sayı ve çalışma olmadığı için daha geniş serilerle araştırılmalıdır.

Kaynaklar:

1- Fletcher DM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. WHO classification of tumors of soft tissue and bone. Lyon: IARC;2020

2- Bone and Soft tissue Pathology. 1st ed. Folpe A, Inwards CY, editors. Philadelphia: Elsevier; 2010.

3- Mankin HJ, Hornicek FJ, Ortiz-Cruz E, Villafuerte J, Gebhardt MC. Aneurysmal bone cyst: A review of 150 patients. J Clin Oncol. 2005;23:6756-62.

Presentation ID / Sunum No= 41

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Malign Glial Tümörlerin Klinikopatolojik Özellikleri ve Sağkalim Verilerinin İncelenmesi

Fatma Betül ASAN[1], Hayriye TATLI DOĞAN[2], Karabekir ERCAN[3], Salih BAŞER[4], Mehmet Ali Nahit ŞENDUR[5],Bülent AKINCI[5], Ömer ASAN[6], Bülent YALÇIN[5], Didem ŞENER DEDE[5]

[1] Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği
[2] Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Patoloji Bilim Dalı
[3]Ankara Şehir Hastanesi, Radyoloji Kliniği
[4] Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[5] Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı
[6] Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği

ÖZET

Amaç: Malign glial tümörler diffüz infiltratif özellikte olup primer beyin tümörleri içinde en sık gözlenen ve en ölümcül seyreden gruptur. Malign glial tümörlerin prognozunda en önemli etkenler histolojik tanı, hasta yaşı ve performans skorudur. Bu çalışmada malign glial tümör tanılı hastaların verilerinin geriye dönük olarak incelenerek histopatolojik evre ile tedaviye yanıt arasındaki ilişkinin ve sağkalım verilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. **Materyal ve Metod**: Ankara Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Onkoloji kliniğinde takip edilen 18 yaş üzeri 155 hastanın dosyaları retrospektif taranarak incelenmiştir. Hastaların demografik, klinik, patolojik verileri, hastalara uygulanan tedavi modaliteleri, hastaların sağkalım süreleri incelenmiştir. Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 51,2±12,5 olup Glioblastoma tanısı %68,4'lük oranla en sık gözlenen alt tip olarak saptanmıştır. Yüksek evreli glial tümörlerde daha düşük evreli olanlara göre nekroz belirgin olarak fazla saptanmıştır. (p=0,001) Ortanca Ki-67 değeri yüksek evreli glial tümörlerde diğer gruba göre, anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (15 vs 7). Yüksek evreli tümörler (ort. 10.3 ay) ile diğer glial tümörler (ort. 16.2 ay) arasında anlamlı sağkalım farkı saptanmıştır (p=0,012). 65 yaş ve üzeri grupta sağkalımın daha genç yaşa göre belirgin olarak düşük olduğu görülmüştür (ort. 5,3ay vs 13,9ay). İki grup arasında hemogram, ast,alt,üre,kreatinin değerleri arasında fark bulunamazken glikoz değerleri arasında anlamlı fark saptanmıştır(p 0,002). Yüksek evreli glial tümörlerde ortanca glukoz değeri düşük evreli glial tümörlere göre yüksek bulunmuştur. **Sonuç**: Çalışmamız malign glial tümörlerin patolojik alt tiplerinin, histopatolojik özelliklerinin, hasta özelliklerinin, tedaviye yanıt oranlarının ve prognozun değerlendirildiği, görece hasta sayısının fazla olduğu bir çalışmadır. Malign glial tümörlerin alt tiplerine göre görülme sıklıkları ve sağkalım süreleri literatür ile uyumlu saptanmıştır. Yüksek evreli glial tümörlerde sık gözlenen nüks ve rezidü varlığının sağkalım üzerine anlamlı etkisi saptanamamıştır. Çalışmanın glial tümörlerin sınıflandırılmasında, prognozunda ve tedavi yanıtında giderek artan öneme sahip olan1p/19q kodelesyonu, IDH mutasyonu, PDL-1 ekspresyonu gibi moleküler faktörlerin değerlendirilmeye alınarak genişletilmesi; hasta prognozu ve sağkalım üzerine daha faydalı sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Malign Glial Tümör, Prognoz, Sağkalım

GİRİŞ:

"Glial tümör" terimi, normal glial hücrelere (ör. Astrositler, oligodendrositler ve ependimal hücreler) benzer histolojik özelliklere sahip tümörleri belirtir. Glial tümörler farklı klinik seyir ve prognoz ile seyreden birçok tümör grubunu kapsamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) I ve II sınıflarına karşılık gelen daha yavaş büyüyen lezyonlara düşük dereceli glial tümör denilirken, daha hızlı ilerleyen tümörler yüksek dereceli glial tümörler olarak adlandırmıştır.

Yüksek dereceli glial tümörler, histopatolojik özelliklerine göre anaplastik glial tümör (anaplastik astrositom, anaplastik oligodendroglioma ve anaplastik oligoastrositom) ve glioblastome multiforme olarak ayrılmış hızlı ilerleyen ve tedavi seçenekleri oldukça kısıtlı olan beyin tümörleridir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda glial tümörlerin klinik seyir ve tedaviye yanıtını etkileyen bazı yeni moleküler faktörler belirlenmiştir. Ancak tedavi seçeneklerinin kısıtlı olduğu özellikle yüksek dereceli glial tümörlerde yeni ajanlara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda Tıbbi Onkoloji Bölümü'nde 2006-2017 tarihleri arasında takip edilmiş malign glial tümör tanılı hastaların demografik, klinik, patolojik verileri, hastalara uygulanan tedavi modaliteleri, hastaların sağkalım süreleri geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Bu veriler sonucunda, histopatolojik evre ile tedaviye yanıt arasındaki ilişkinin ve uygulanan tedavi modalitesine ek olarak sağkalıma etki eden diğer faktörlerin incelenmesi amaçlandı.

MATERYAL- METOD

Çalışma 2006- 2017 tarihleri arasında Ankara Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Onkoloji Kliniğinde yapılmıştır. Onkoloji kiliniğinde takip edilen 18 yaşın üzerindeki yaklaşık 170 hastanın dosyaları retrospektif taranarak incelenmiştir.

Olguların tanı yaşı, cinsiyeti, tanı tarihi, tümör lokalizasyonu, büyüklüğü, kitle sayısı, glial tümör alt tipi ve evresi, histolojisi, operasyon tarihi, operasyon sonrası rezidü ve nüks varlığı, uygulanan kemoterapi ve radyoterapi rejimleri, başlangıç-bitiş süreleri ve tarihleri, kür sayıları patoloji raporlarından ve hasta dosyasından elde edilerek kayıt altına alınmıştır. Bu hastalardan yeterli veri bulunmayan/ takipten çıkan/ ölüm tarihine ulaşılamayan 15 hasta çalışmadan çıkarılarak 155 hastanın verileri değerlendirilmiştir.

Hastaların laboratuvar sonuçları değerlendirilirken kemoradyoterapi veya radyoterapi alan hastalarda ilk tedavisinden önceki hemogram ve biyokimya değerleri; KRT/ RT almayan hastalarda tanı sonrası bakılan ilk laboratuar sonuçları değerlendirilmiştir.

Çalışmamıza Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Atatürk Eğitim Araştırma hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'dan 22.03.2017 tarih ve 26379996/66 kayıt numarasıyla izin alınmıştır.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanıldı. Analizler yapılırken sürekli sayısal değişkenlerden normal dağılım gösterenler ortalama± SD; normal dağılmayanlar ise ortanca, minimum-maximum değerler olarak gösterilmiştir. Nominal veriler (%) oran olarak ifade edildi. Sayısal verilerin karşılaştırmaları bağımsız örneklerde MannWhitney U-testi ile, nominal verilerin karşılaştırılması Ki-kare testi ile yapıldı. Sağkalım analizleri için Kaplan Meier sağkalım testi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların 98'i erkek, 57'si kadın olup; erkek/kadın oranı 1,7 / 1 saptandı. Yaş ortalaması 51,2±12,5 idi. Glioblastoma multiforme tanısı %68,4'lük oranla en sık gözlenen alt tip olarak saptanmıştır. Olguların % 92,9'unda ailede kanser öyküsü yoktu. Olguların % 69'unda sigara öyküsünün, %95,5'inde alkol kullanım öyküsünün olmadığı gözlenmiştir.

Yüksek ve düşük evreli tümörlerde rezidü varlığı, nüks durumu, ailede kanser öyküsü, alkol ve sigara kullanımı, dvt varlığı, antiepileptik kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 5. Hasta özellikleri

Tanı yaşı (ortalama± SD)	51.2± 12.5
Cinsiyet n(%)	
Erkek	98 (%63,2)
Kadın	57 (%36,8)
Tanı	
Astrositom/Anaplastik Astrositom	22 (%14,2)
Oligodendrogliom /Anaplastik Oligodendrogliom	19 (%12,3)
Glioblastoma Multiforme	106 (%68,4)
Gliosarkom	5 (%3,2)
Diğer	3 (%1,9)
Komorbid hastalık n(%)	
Var	70 (%45,2)
Yok	85 (%54,8)
Ailede kanser öyküsü n(%)	
Var	10 (%6,5)
Yok	144 (%92,9)
Alkol öyküsü n(%)	
Var	7 (%4,5)
Yok	148 (%95,5)
Sigara öyküsü n(%)	
Var	48 (%31)
Yok	107 (%69)
Derin ven trombozu n(%)	
Var	11 (%7,1)
Yok	144 (%92,9)

Olguların %92,3'ünde tek kitle gözlenmiş olup ortanca kitle boyutu 35 mm saptanmıştır.

Tüm olguların %71'inde nekroz saptanırken, ortanca ki-67 değeri 15 saptanmıştır.

Yüksek evreli glial tümörlerde daha düşük evreli olanlara göre nekroz belirgin olarak fazla saptanmıştır. (p=0,001).Ortanca Ki-67 değeri yüksek evreli glial tümörlerde diğer gruba göre, anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. [15(min 0-maks 90) ve7(min 0-mask 80)]

Cerrahi rezeksiyon sonrası radyoterapi veya kemoradyoterapi alan hasta oranı %91 saptanmıştır. Kemoradyoterapi sonrası temozolamid kemoterapisi alan hasta oranı % 61,9 olup, ortanca temozolamid doz sayısı 2 olarak saptanmıştır.

Olguların %21,9'unda nüks, %16,7'sinde progresyon saptanmış olup, nüks/progresyon durumunda en çok tercih edilen kemoterapi protokolünün %14,2 oranıyla bevacizumab-irinotekan olduğu gözlenmiştir.

Tüm olgular değerlendirildiğinde nükse kadar geçen ortanca süre 11.4 ay saptanmıştır. (en az 1 ay- en çok 64 ay)

Tablo-6. Patolojik özellikler ve klinik bilgiler

Nekroz n(%)	
Var	110 (%71)
Yok	43 (%27,7)
değerlendirilmemiş	2 (%1,3)
Ki-67 ortanca (min-maks.)	15 (0-80)
Kitle sayısı n(%)	
Tek	143 (%92,3)
Birden çok	12 (%7,7)
Kitle boyut ortanca (min-maks.)	35 (1-95)
Hemisferik yerleşim n(%)	
Tek	153(%98,7)
Bilateral	1 (%0,6)
Vertebral	1 (%0,6)
Rezidü n(%)	
Var	54(%34,8)
Yok	7(%4,5)
Bilinmiyor	94(%60,6)
RT veya KRT n(%)	
Evet	141 (%91)
Hayır	14 (%9)
Post KRT temozolamid n(%)	
Var	96 (%61.9)
Yok	59 (%38.1)
Post KRT temozolamid doz sayı ortanca (min-maks.)	2 (0-15)
Nüks n(%)	
Var	34 (%21,9)
Yok	121 (%78,1)
Progresyon n(%)	
Var	26 (%16,7)
Yok	129 (%83,3)
Nüks-progresste verilen KT n(%)	
Temozolamid	10(%6,5)
Bevacizumab+İrinotekan	22(%14,2)
Vinkristin	1(%0,6)
Nüks-Progress Kt Yok	122(%78,7)
Reoperasyon n(%)	

Var	27(%17,4)
Yok	128 (%82,6)
Nükse kadar geçen süre ortanca (min-maks.)	 11.4 ay (1-64)
Antiepileptik kullanımı	
Var	82 (%52,9)
Yok	73 (%47,1)

Yüksek ve düşük evreli tümörler arasında ortanca nötrofil, platelet, üre, kreatin, ast, alt değerleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır.Ortanca glikoz değeri, yüksek evreli tümörlerde ve düşük evreli glial tümör gruplarında anlamlı olarak farklı bulunmuştur. [Sırasıyla 113 mg/dl(min 90-maks 466) ve 95 mg/dl (min 85-maks 326) p=0.002]

Tablo 7. Laboratuar bulguları

Lökosit(ortalama ±SD)	10462 ± 4995
Nötrofil (ortanca,min-maks)	7160 (2430-31160)
Hemoglobin(ortalama ±SD)	13,7 ± 2,7
Platelet(ortanca,min-maks)	229 bin (111-600)
Rdw (ortalama ±SD)	13,4 ± 2,4
Glikoz(ortanca,min-maks)	110 (16- 466)
Üre(ortanca,min-maks)	34 (9-79)
Kreatinin(ortanca,min-maks)	0,8 (0,3-1,2)
Albumin(ortalama ±SD)	4,2 ± 0,4
Protein(ortalama ±SD)	6,9 ± 0,6
AST(ortanca,min-maks)	19 (7-184)
ALT(ortanca,min-maks)	25 (4-421)
LDH(ortanca,min-maks)	217 (128- 507)

Sağkalım analizi

Yüksek evreli tümörler [ortanca 10.3 ay (%95 CI: 7- 13,6)] ile diğer glial tümörler [ortanca 16.2 ay (%95 CI: 13.7- . 18,7)] arasında anlamlı sağkalım farkı saptanmıştır. (p=0,012)

65 yaş ve üzeri grupta sağkalımın daha genç yaşa göre belirgin olarak düşük olduğu görülmüştür.[ortanca 5,3ay (%95 CI:4-6,7) vs ortanca 13,9ay (%95 CI: 10,1-17,1)]

Glial tümörler nekroz durumuna göre değerlendirildiğinde nekroz olan ve olmayan grup arasında sağkalım farkı bulunmuştur.(p=0,002) Nekroz olan grup ortanca 10,3 ay(%95 CI: 7,6-13), nekroz gözlenmeyen grup ortanca 16,2 ay (%95 CI:1,5-30,9) olarak saptanmıştır.

Rezidü durumu ve postKRT temozolamid tedavisinin sağkalım üzerine anlamlı etkisi saptanmazken; ameliyat sonrası KT veya RT almış hastalarda almayanlara göre sağkalım uzun saptanmıştır. (12 ay vs 4,9 ay)

TARTIŞMA

Glial tümörler primer beyin tümörlerinin yaklaşık %80'ini oluştururlar. Yüksek evreli malign glial tümörlerde total cerrahi rezeksiyon ve kemoradyoterapiye rağmen küratif tedavi başarısı oldukça düşüktür. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2010-2014 yılları arasında MSS tümörü tanılı vakaların değerlendirildiği analizde malign glial tümörlerin görülme sıklığı en çok görülenden en az görülene doğru glioblastome multiforme, malign glioma(NOS), anaplastik astrositom, anaplastik oligodendrogliom olarak saptanmıştır(Quinn T Ostrom,2017:1). Çalışmamızın sonuçları da bu verilerle uyumludur.

Glioblastome multiforme, malign MSS tümörleri içinde %47'lik oranla en sık görülenidir(58). Glial tümörler içinde GBM oranı %56.1 olup çalışmamızda bu oran %68,4 saptanmıştır. Glial tümörler içinde ikinci sıklıkta diffüz astrositom (%7.7) görülmekte olup bunları sırasıyla malign glioma-NOS(%7.2), anaplastik astrositoma(%6.5) ve oligodendroglioma-anaplastik oligodendroglioma grubu(%5,4) izlemektedir(Quinn T Ostrom,2017:1).

Glial tümörlerin çoğunluğu serebral hemisfer yerleşimlidir. Çok az bir kısmı beyin dokusu dışında gözlenebilir. Çalışmamızda da literatürdeki bu veriyle uyumlu olarak vakaların %98,7'si tek hemisfer, %0,6'sı bilateral hemisfer, %0,6 sı vertebral yerleşimli saptanmıştır.

Literatürde malign glial tümör insidansının erkeklerde kadınlara göre 1.58 kat daha fazla olduğu belirtilmektedir(Quinn T Ostrom,2017:1). (Quinn T Ostrom,2017:1). Çalışmamızda benzer şekilde vakaların % 63,2'sinin erkek, %36,8'sinin kadın cinsiyette olduğu erkek/kadın oranı değerinin 1,7 olduğu gözlenmiştir.

Malign glial tümör grubu içinde en sık gözlenen alt tip olan GBM insidansı 35 yaşından sonra artmaktadır(Kathleen R.,2004:227). Malign glial tümörlerin ortalama tanı yaşı alt tiplerine göre 36 ile 64 arasında değişmektedir Çalışmamızda malign glial tümörlerin ortalama tanı yaşı 51,2 ± 12,5 saptanmıştır.

Çalışmamızda yüksek ve düşük evreli tümörler arasında rezidü varlığı, nüks durumu, ailede kanser öyküsü, alkol ve sigara kullanımı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Ailede kanser hikayesinin olmaması literatürde glial tümörlerle ilgili tanımlanmış risk faktörleriyle uyumlu bulunmuştur. Bu iki grup arasında hemogram ve ast,alt,üre,kreatinin değerleri arasında fark bulunamazken glikoz değerleri arasında anlamlı fark saptanmıştır(p 0,002). Yüksek evreli glial tümörlerde ortanca glukoz değeri daha düşük evreli glial tümörlere göre yüksek bulunmuştur. Yüksek evreli glial tümörlerin agresif özellikleri nedeniyle hızlı büyüme potansiyelleri, tümör çevresinde ödem miktarını artıran bir faktördür. Bu grup hastada tanı anında varolan radyolojik ödem veya klinik kafa içi basınç artışı tablosu çoğunlukla erken dönemde anti ödem amaçlı kortikosteroid tedavisinin başlanmasına neden olur. Sonuçta düşük dereceli glial tümörlere göre daha yüksek miktarlarda verilen kortikosteroid tedavisinin iki grup arasındaki plazma glukoz seviyeleri arasında farkı ortaya çıkardığı düşünülmüştür.

Glioblastome multiforme tanılı hastaların yalnızca %5,5'inin tanıdan sonra 5 yıllık yaşam süresine sahip olduğu bilinmektedir. Diğer glial tümörlerde ki 5 yıllık sağkalım oranları; diffüz astrositomada %50,1, anaplastik astrositomda %29,8, oligodendrogliomada %81,3, anaplastik oligodendrogliomada %56,6, malign glioma-NOS grubunda %49,6 dır.

Evre 4 glial tümörlerde ortalama sağkalım süresi 10-12 ay olup çalışmamızda yüksek evreli glial tümörlerde ortanca sağkalım süresi 10,3 ay saptanmış ve bu sürenin literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Glial tümörlerin evrelendirilmesinde kullanılan klasik histopatolojik yöntemler olan nekroz durumu ve ki-67 oranı ile sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanması literatür bulguları ile uyumludur. Histopatolojik nekroz ve artmış ki 67 indeksi yüksek evreli glial tümörlerin bir göstergesidir. Çalışmamızda nekroz olan grupta daha kısa olmak üzere her iki grup arasında anlamlı fark bulunmuştur. [Nekroz olan grup ortanca 10,3 ay(%95 CI: 7,6-13), nekroz gözlenmeyen grup ortanca 16,2 ay (%95 CI:1,5-30,9) (p=0,002)]

Çalışmamızda, yüksek evreli glial tümörlerde sık gözlenen nüks ve rezidü varlığının sağkalım üzerine anlamlı etkisi saptanamamıştır. Bu duruma çalışmanın retrospektif olarak yapılması ve dosya kayıtlarından kaynaklanan hatalar neden olmuş olabilir. Ayrıca son yıllarda glial tümörlerin sınıflandırılmasında, prognozunda ve tedavi yanıtında giderek artan öneme sahip olan bazı moleküler faktörlerin bu duruma katkı sağladığı speküle edilebilir.

SONUÇ

Malign glial tümörler , yakın zamanda tanı ve tedavisinde önemli gelişmelerin olduğu bir tümör grubudur.

Bu çalışma ülkemizde malign glial tümörlerin patolojik alt tiplerinin, histopatolojik özelliklerinin, hasta özelliklerinin, tedaviye yanıt oranlarının ve prognozun değerlendirildiği görece hasta sayısının fazla olduğu bir çalışmadır.

Sonuç olarak bu çalışmanın, glial tümörlerin tedaviye yanıtını etkileyen MGMT hipermetilasyonu, 1p/19q kodelesyonu, TERT promoter bölge mutasyonu, IDH mutasyonu, PDL-1 ekspresyonu gibi moleküler faktörlerin değerlendirilmeye alınarak genişletilmesi; hasta prognozu ve sağkalım üzerine daha faydalı sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Ostrom QT et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. Neuro Oncol. 2015 Oct;17 Suppl 4:iv1-iv62. Epub 2015 Oct 27. .

2. Türkiye Kanser İstatistikleri,2017, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, www.kanser.gov.tr.

3. Diwanji TP, Engelman A, Snider JW, Mohindra P . Epidemiology, diagnosis, and optimal management of glioma in adolescents and young adults, Adolesc Health Med Ther. 2017 Sep 22;8:99-113.

4. Hiroko Ohgaki, Paul Kleihues. Epidemiology and etiology of gliomas, Acta Neuropathol (2005) 109: 93. https://doi.org/10.1007/s00401-005-0991-y.

5. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Louis, D.N., Perry, A., Reifenberger, G. et al. Acta Neuropathol (2016) 131: 803.

6. Aldape, K., Zadeh, G., Mansouri, S. et al. Glioblastoma:pathology,molecular mechanisms and markers. Acta Neuropathol (2015) 129: 829.

7. Sung-Hye Park et al., Molecular Testing of Brain Tumor, . Journal of Pathology and Translational Medicine 2017; 51: 205-223 .

8. Kathleen R. Lamborn et al. Prognostic factors for survival of patients with glioblastoma: Recursive partitioning analysis. Neuro-oncol. 2004 Jul; 6(3): 227–235.

9. Quinn T Ostrom et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2010–2014. Neuro-Oncology, Volume 19, Issue suppl_5, 6 November 2017, Pages v1–v88,

10. Tresa McGranahan et al, History and current state of immunotherapy in glioma and brain metastasis, Ther Adv Med Oncol. 2017 May; 9(5): 347–368.

11. Van den Bent MJ, et al. A clinical perspective on the 2016 WHO brain tumor classification and routine molecular diagnostics. Neuro Oncol. 2017;19(5):614.

12. Zhao H,et al. The prognostic value of MGMT promoter status by pyrosequencing assay for glioblastoma patients' survival: a meta-analysis. World J Surg Oncol. 2016;14(1):261

13. Sanson M, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. J Clin Oncol. 2009;27(25):4150. Epub 2009 Jul 27.

14. Simon M, et al. TERT promoter mutations: a novel independent prognostic factor in primary glioblastomas. Neuro Oncol. 2015 Jan;17(1):45-52.

15. Nonoguchi N, et al. TERT promoter mutations in primary and secondary glioblastomas. Acta Neuropathol. 2013 Dec;126(6):931-7.

16. Kathleen R. Lamborn et al. Prognostic factors for survival of patients with glioblastoma: Recursive partitioning analysis. Neuro-oncol. 2004 Jul; 6(3): 227–235.

18. Stupp R et al, Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med. 2005;352(10):987.

19. Stupp R et al, Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. Lancet Oncol. 2009;10(5):459. Epub 2009 Mar

Presentation ID / Sunum No= 325

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Hepatosellüler Karsinomda Preoperatif Alfa-Fetoprotein Düzeyi ve Mikrovasküler İnvazyon İlişkisi

Dr. Pırıl Akıncıoğlu[1], Dr. Haydar Adanır[1]
[1] Akdeniz Üniversitesi Hastanesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada hepatosellüler karsinom (HSK) hastalarında preoperatif serum alfa-fetoprotein (AFP) düzeyinin histopatolojik mikrovasküler invazyon varlığını tespit gücünü değerlendirmek amaçlanmıştır. Gereç ve Yöntem: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2007-2017 yılları arasında HSK tanısı ile karaciğer transplantasyonu yapılan 52 hastanın dosyaları geriye dönük olarak tarandı ve serum AFP düzeyleri ile histopatolojik bulguları incelendi. Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 55.5±8.82 idi. Olguların %88.5'i erkek, %11.5'i kadındı. Hastaların 13 (%25)'ünde mikroinvazyon varlığı saptandı; Mikroinvazyon varlığı olan grupta yaş ortalaması 55.2±9.02 yıl iken diğer grubun yaş ortalaması 56.5±8.44 yıl idi (p=0.64). Lojistik regresyon analizinde grade ve serum AFP değişkenlerinin mikroinvazyon tespiti ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi bulunamadı. Serum AFP'nin ROC eğrisi altında kalan alana göre (0.67) cut off değeri 33.70 ng/mL olarak bulunmuştur (0.05). Sonuç: Yapılan pek çok çalışmada mikroinvazyon varlığı ile tümör boyutu, nodül sayısı, histolojik grade ve bazı serum belirteçleri arasındaki korelasyon değerlendirilmiştir. Çoğunda tümörün özellikleri ile mikrovasküler invazyon arasındaki ilişki anlamlı saptanmasına rağmen; serum belirteçleri ile ilişkisi açısından farklı bulgular elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda AFP ve grade ile mikrovasküler invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağıntı tespit edilmemiştir. Bu bağlamda, daha geniş olgu serileri ile bu bağıntının değerlendirilmesi yararlı olacaktır.

Anahtar kelimeler: Hepatosellüler karsinom, Alfa-fetoprotein, Mikroinvazyon

GİRİŞ

Hepatosellüler karsinom (HSK) primer karaciğer tümörlerinin %90'ını oluşturmaktadır ve tüm dünyada en sık görülen altıncı kanser olup, kansere bağlı ölümlerde en sık dördüncü sırada yer almaktadır[1]. Sıklıkla altta yatan kronik karaciğer hastalığı veya sirozu olanlarda görülmekte, yaşla birlikte insidansı artmakta ve erkeklerde kadınlara göre 3 kat daha fazla görülmektedir.[1,2]

Serum alfa-fetoprotein (AFP) düzeyi HSK'nın tarama, tanı ve takibinde en sık kullanılan tümör belirtecidir. Yapılan pek çok çalışmada AFP düzeyi ile tümör büyüklüğü, diferansiyasyonu ve hastalığın postrezeksiyon prognozu ile ilişkisi gösterilmiştir.[3,4] Küratif tedavi öncesinde mikrovasküler invazyonu görüntüleme yöntemleri ile saptamak oldukça zor olduğundan, mikrovasküler invazyon varlığı ile AFP düzeyinin ilişkisinin olup olmadığı araştırılmaya başlanmıştır.[5,6] Çalışmamızda karaciğer transplantasyonu yapılan HSK tanılı hastalarda mikrovasküler invazyon varlığı ile preoperatif AFP düzeylerinin ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2007-2017 yılları arasında HSK tanısı ile karaciğer transplantasyonu yapılan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Milan kriterlerine uyan, radyolojik olarak portal veya hepatik vene tümör invazyonu ve ekstrahepatik metastazı olmayan, erken evre HSK tanısı ile karaciğer transplantasyonu yapılan 52 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların serum AFP düzeyi ve histopatolojik bulguları incelendi. AFP düzeyindeki gradient varyansının büyüklüğü nedeni ile analiz için logaritmik oranlar (log AFP) kullanıldı. Mikrovasküler invazyon postoperatif patolojik değerlendirmede tümörün portal ven, hepatik ven ve/veya safra yoluna invazyonu olarak tanımlandı.

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-wilk testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerin analizinde Mann-Whitney U testi kullanılırken, oransal değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Mikrovasküler invazyon varlığı ile kategorik değişkenler arasındaki bağıntı analizi lojistik regresyon analizi ile yapıldı. Mikrovasküler invazyon varlığı tespiti için optimal, preoperatif serum AFP düzeylerinin tespiti için ise ROC analizi yapıldı. $P<0.05$ istatistik anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler için Jamovi yazılımı, versiyon 1.1.9 kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan HSK hastalarının histopatolojik incelemelerinde on üç hastada mikroinvazyon varlığı gösterilmiş olup, otuz dokuz hastada mikroinvazyon gösterilememiştir. Hastaların yaş ortalaması 55.5±8.82 ve %88.5'i erkek, %11.5'i kadındı. Hastaların gruplara göre klinik ve demografik karakteristik özellikleri tablo-1'de gösterilmiştir. Histopatolojik incelemede mikroinvazyon varlığını öngörebilecek risk faktörleri değerlendirildiğinde grade ve AFP konsantrasyonlarının istatistiksel olarak anlamlı bir belirteç olmadığı görülmüştür (Tablo-2). AFP konsantrasyonlarına göre yapılan ROC analizi grafiği şekil-1'de görülmektedir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Yayımlanan pek çok çalışmada mikroinvazyon varlığı ile tümör boyutu, nodül sayısı ve histolojik grade arasında ilişki bulunmuştur. Tümör boyutu ve nodül sayısı arttıkça, histopatolojik olarak kötü diferansiye ya da andiferansiye tümör varlığında mikrovasküler invazyon oranı daha yüksek saptanmıştır.[7,8] Ayrıca Japon Karaciğer Kanseri Çalışma Grubu'nun hazırladığı HSK'nın gross sınıflandırmasına göre tip 3 multinodüler HSK olanların mikroinvazyon varlığı açısından daha riskli olduğu gösterilmiştir.[9] Biz kendi çalışmamızda ise histopatolojik grade ile mikrovasküler invazyon varlığı arasında anlamlı korelasyon saptamadık.

Bazı çalışmalarda HSK spesifik tümör markerları AFP, AFP-L3 (lektin reaktif alfa-fetoprotein fraksiyonu), DCP (des-gama-karboksi protrombin) ile mikrovasküler invazyonu saptamada faydalı bulunmuştur.[10-12] Koizumi ve ark.[6] küratif hepatektomi yapılan 292 HSK tanılı hastada mikrovasküler invazyon ve preoperatif tümör markerlarının ilişkisi incelemişler; log AFP düzeyinin ve AFP gradientinin mikrovasküler invazyon varlığını göstermede anlamlı olduğunu bulmuşlardır ve sonuçta preoperatif mikrovasküler invazyonu göstermede AFP düzeyi ve gradiyentinin görüntüleme yöntemleri ile birlikte kullanılmasını önermişlerdir. Bazı araştırmalarda ise AFP konsantrasyonu yüksekliğinin mikrovasküler invazyon ile ilişkisi anlamlı bulunmamış; ancak rekürrens ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.[5,8] . Bizim çalışmamızda ise preoperatif log AFP düzeyi ile mikrovasküler invazyon varlığı arasında anlamlı bir korelasyonun gösterilememesi hasta sayımızın yetersiz olmasına bağlı olabilir. Ayrıca AFP gradienti ile korelasyonun değerlendirilmesi için prospektif olarak tekrarlayan ölçümlerin yapılması faydalı olabilir.

Sonuç olarak mikroinvazyon varlığı HSK tanılı hastalarda karaciğer transplantasyonu gibi küratif tedavi sonrasında rekürrens açısından önemli bir risk faktörü olduğundan erken dönemde saptanması prognozu ön görmede faydalıdır. Mikrovasküler invazyonu preoperatif saptamak için kullanılabilecek serum belirteçleri ve/veya görüntüleme yöntemlerini belirlemek amacıyla daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. International Agency for Research on Cancer, *Liver Source: Globoscan 2018*, 10 Eylül 2020 tarihinde http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf. adresinden alındı.
2. Massarweh, NN., El-Serag, HB. (2017), Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma, *Cancer Control*, 24(3), 1073274817729245.
3. Liu, C., Xiao, GQ., Yan, LN., Li, B., Jiang, L., Wen, TF., Wang, WT., Xu, MQ., Yang, JY. (2013), Value of α-fetoprotein in association with clinicopathological features of hepatocellular carcinoma, *World J Gastroenterol*, 19(11), 1811-1819.
4. Tangkjvanich, P., Anukulkarnkusol, N., Suwangool, P., Lertmaharit, S., Hanvivatvong, O., Kullavanijava, P., Poovorawan, Y. (2000), Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma: analysis based on serum alpha-fetoprotein levels, *J Clin Gastroenterol.*, 31(4), 302.
5. Ryu, T., Takami, Y., Wada, Y., Tateishi, M., Hara, T., Yoshitomi, M., Momosaki, S., Yasumori, K., Saitsu, H., Okuda, K. (2019 Apr), A Clinical Scoring System for Predicting Microvascular Invasion in Patients with Hepatocellular Carcinoma Within the Milan Criteria, *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 23(4), 779-787.
6. Koizumi, S., Yamashita, S., Matsumura, S., Takeda, K., Minagawa, T., Kobayashi, S., Hibi, T., Shinoda, M., Endo, I., Tanabe, M., Yamamoto, M., Otsubo, T. (2020 Mar), Significance of a

preoperative tumor marker gradient for predicting microvascular invasion in cases of hepatocellular carcinoma. *Mol Clin Oncol*, 12(3), 290-294.
7. Esnaola, NF., Lauwers, GY., Mirza, NQ., Nagorney, DM., Doherty, D., Ikai, I., et al. (2002), Predictors of microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma who are candidates for orthotopic liver transplantation, *J Gastrointest Surg*, 6,224-232.
8. Gouw, ASH., Balabaud, C., Kusano, H., Todo, S., Ichida, T., Kojiro, M. (2011 Oct), Markers for Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma: Where Do We Stand?, *Liver Transpl*, 2, 72-80.
9. Liver Cancer Study Group of Japan. (2010), General Rules for the Clinical and Pathological Study of Primary Liver Cancer, 3rd ed. Tokyo, Japan: Kanehara & Co., Ltd.
10. Kim, H., Park, MS., Choi, JY., Park, YN., Kim, MJ., Kim, KS., Choi, JS., Han, KH., Kim, EJ., Kim, KW. (2009), Can microvessel invasion of hepatocellular carcinoma be predicted by pre-operative MRI?, *Eur Radiol* 19, 1744–1751.
11. Nishie, A.,Yoshimitsu, K. ,Asayama, Y. ,Irie, H. ,Tajima, T. ,Hirakawa, M. , Ishigami, K., Nakayama, T. , Kakihara, D. , Nishihara, Y. , Taketomi, A. , Honda, H. (2008), Radiologic detectability of minute portal venous invasion in hepatocellular carinoma, *Am J Roentgenol*, 190, 81–87.
12. Duvoux, C., Roudot-Thoraval, F., Decaens, T., Pessione, F., Badran, H., Piardi, T., Francoz, C., Compagnon, P., Vanlemmens, C., Dumortier, J., Dharancy, S., Gugenheim, J., Bernard, PH., Adam, R., Radenne, S., Muscari, F., Conti, F., Hardwigsen, J., Pageaux, GP., Chazouillères, O., Salame, E., Hilleret, MN., Lebray, P., Abergel, A., Debette-Gratien M., Kluger, MD., Mallat, A., Azoulay, D., Cherqui, D. (2012 Oct), Liver Transplantation French Study Group : Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α-fetoprotein improves the performance of Milan criteria, *Gastroenterology*, 143(4), 986-994.

Tablo-1: Hastaların gruplara göre demografik ve klinik özellikleri.

	Mikroinvazyon		
	Pozitif	**Negatif**	**p**
Hasta sayısı	13	39	
Yaş	55.2±9.02	56.5±8.44	(0.64)*
Cinsiyet			(0.63)**
Erkek	11 (84.6%)	35 (89.7%)	
Kadın	2 (15.4%)	4 (10.3%)	
AFP, ng/ml	6465±16778	600±1783	(0.12)*
	(3.10-60500)	(2.10-9598)	
Grade			
1	3 (23%)	16 (41%)	
2	6 (46.3%)	15 (38.5)	
3	4 (30.7%)	8 (10.5%)	

AFP; α-fetoprotein

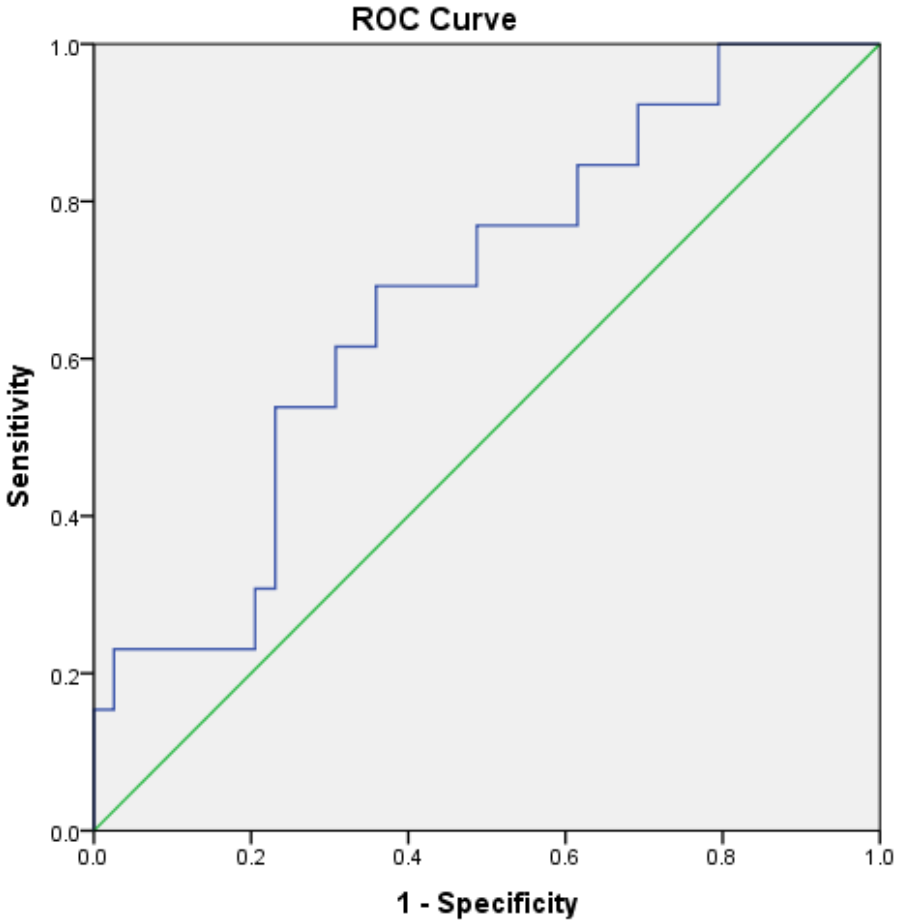
***Mann-whitney U, **Fisher's exact**

Tablo-2: Mikroinvazyon varlığı tespitinde preoperatif risk faktörlerinin değerlendirilmesi.

	B	p *	O.R. (95%GA)
Constant	-2.87	0.004	0.14(0.03-0.54)
Grade			
1	-	-	-
2	0.82	0.41	1.95 (0.39-9.70)
3	0.30	0.75	1.37 (0.17-10.58)
Log_{10} AFP, ng/mL			
≤2	-	-	-
2-3	1.55	0.12	3.71 (0.70-19.48)
>3	1.04	0.29	3.02 (0.38-23.85)

***Lojistik regresyon analizinde mikroinvazyon varlığını önceden tespit edebilecek preoperatif faktörlerin istatistiksel anlamlılık seviyeleri değerlendirilmiştir.**

AFP; α-fetoprotein, GA; Güven aralığı



	AUC(95%)	Cut off	P	Sensitivity(%)	Specifity(%)
AFP	0.67 (0.51-0.84)	33.70	0.056	0.69	0.64

Şekil-1: Hepatosellüler karsinomalı hastalarda AFP seviyesi ile mikroinvazyon tespiti için oluşturulan ROC analizi grafiği.

Presentation ID / Sunum No= 36

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Helicobacter pylori'nin Rezervuarları ve Bulaş Yolları

Dr. Serdal TARHANE
Çankırı Karatekin Üniversitesi, Eldivan Sağlık Hizmetleri Yüksekokulu

Özet: *Helicobacter pylori*, dünya insan nüfusunun yaklaşık %50'sinin midesinde kolonize olan, infekte ettiği bireylerde; gastrit, ülser, mide kanseri gibi çeşitli hastalıklara neden olabilen gram-negatif, mikroaerofilik kıvrımlı bazen de kokoid formda bulunabilen bir bakteridir. *H. pylori*'nin rezervuarları ve bulaş yolları halen tartışma konusu olup bu bakterinin bulaş yolları ve rezervuarları ile ilgili birçok bilimsel çalışma yapılmış ve yapılmaya devam etmekle birlikte bu konu tamamen netliğe kavuşturulmuş değildir. Diğer gastrik helikobakter türlerinin hayvanlardan da izole edilmesi bu etkenin zoonotik olup olmadığını tartışmaya açmış ancak daha sonra yapılan çalışmalar bu organizmaların *H. pylori* benzeri organizmalar olduğu anlaşılmıştır. *H. pylori*'yi su ve sebzelerden izole ve identifiye eden az sayıda çalışmalar da mevcuttur. Yapılan bu derleme çalışmasında insan kaynaklı oral-oral bulaş yolunun en kuvvetli muhtemel olduğu anlaşılmış, diğer bulaş yolları ve kaynakları açıklığa kavuşturulmaya çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: *H. pylori,* Rezervuar, Bulaş.

Giriş: *Helicobacter pylori* gram-negatif, mikroaerofilik, insan midesinde kolonize olabilen helikal görünümlü bir bakteri olup yaklaşık olarak dünya insan nüfusunun %50'sinin bu bakteri ile infekte olduğu bildirilmektedir (Tarhane S. ve ark. 2019; Kayali ve ark. 2018). *H. pylori* infeksiyonu hastalarda kronik imflamasyon yanıta neden olurken bu bakteri ile infekte olan hastaların çoğunda hastalık asemptomatik ya da sadece minimal inflamasyon şeklinde seyretmektedir (Mandell ve ark. 2004). *H. pylori* midenin mukus tabakasında uzun süre varlığını koruyarak kronik gastrit ve ülsere neden olmakla birlikte *H. pylori* infeksiyonunun gastrik adenokarsinomanın gelişiminde risk faktörü olduğu da bildirilmiştir. Son zamanlarda *H. pylori* patojenini ; gastro özofajal reflü, kardiyovasküler hastalıklar, demir eksikliği anemisi, hepatobiliyer hastalıklar, astım gibi hastalıklarla ilişkilendiren çalışmalar da bulunmaktadır (Ofori ve ark. 2019).

H. pylori infeksiyonu genellikle çocukluk çağında başlayıp *H. pylori* ile infekte kişiler asemptomatik özellikte olmasına rağmen infekte kişilerin % 30'unda gastrit, peptik ülser, gastrik kanser gibi farklı gastrointestinal hastalıklar görülebilmektedir (Kayali ve ark. 2018). Gelişmiş ülkelerde *H. pylori* infeksiyonu azalıyor olarak görünmesine rağmen yetişkinlerde bu oran yaklaşık %50 olarak bildirilmekte, gelişmekte olan ülkelerde ise bu oranın %90 'lara kadar çıkabildiği rapor edilmektedir (van Dyunhoven ve de Jonge 2001).

Spiral şekilli bakterilerin varlığı memeli hayvanların midesinde 19 yüzyılın sonlarından beri rapor edilmiş ancak 1980'lerin başında Marshall ve Warren tarafından insan mide biyopsi örneklerinden kültüre edilerek tanımlandıktan kısa bir süre sonra *H. pylori*'nin gastrit, ülser ve diğer mide ile ilgili hastalıklarla bağlantısı kanıtlanmıştır (Ruggerio ve Censini 2014). 1980'lerden sonra *H. pylori* ile ilgili birçok epidemiyolojik çalışma yapılmış ve bu bakterinin yaygınlığı iyi bir şekilde anlaşılmaya başlanmış olmasına rağmen *H. pylori*'nin bulaş yolları hakkındaki çalışmalar halen yetersizliğini korumaktadır (Malaty ve ark. 1991).

Hayvandan İnsana Bulaşma: *Helicobacter pylori*'nin rezezervuarları ile ilgili bugüne kadar insan midesi dışında birçok çalışma yapılmış ancak henüz kesinliği kanıtlanmamış birçok hipotez ileri sürülmüştür. Jones ve Elridge'nin 1990'ların başında domuzlarla yaptıkları çalışmada deneysel olarak domuzların *H. pylori* ile infekte olabildiğini göstermiş ve bu çalışma domuzların bu bakterinin rezervuarı olabileceğini akıllara getirmiştir (Megraud ve Broutet, 2000).

Cantet ve arkadaşları tarafından kültürel ve PCR yöntemler kullanarak 6 farklı çiftlikten 60 domuzun midesinden alınan örneklerden yaptıkları çalışmada % 80 Helicobacter spp. pozitif tespit edilmiş ancak bu organizmaların kültür ortamında üremediği aynı çalışmada yapılan DNA sekans analizi sonucu bu bakterilerin tümünün *H. heilmannii* olduğu belirtilmiştir (Cantet ve ark. 1999).

Pet hayvanları ticareti ile uğraşan işletmelerden alınan örneklerden 6 kedinin mide biyopsi örneğinden 16S RNA sekans analizi sonucu 6 kedide *H. pylori* tespit edilmiş ve kedilerin muhtemel rezervuar olabileceği ileri sürülmüştür. Deneysel olarak yapılan bu çalışmada H. pylori'nin kedilerin midesinde kolonize olabildiğini destekler mahiyette olup *H. pylorinin* 12 kedinin 6'sının salya örneğinden kültüre edilmesi bu bakterinin zoonotik potansiyeli olabileceği ihtimali üzerinde durulmasını sağlamıştır (Handt ve ark. 1994). Daha sonra yapılan epidemiyolojik çalışmalarda kedilerin midesinde doğal olarak bulunan *H. pylori* benzeri bakteriler izole ve identifiye edilmiş ve bu bakterilerin *H. heilmannii, H. felis* ve *muhtemelen H. salomonis* olabileceği belirtilmiştir. Türkiye'de 100 sokak kedisinin salya ve dental plak örneklerinden PCR ve kültürel yöntemler kullanılarak yapılan çalışmada % 65 Helicobacter cins DNA' sına rastlanmış ve 100 kedinin 15 örneğinden *H. heilmannii* kültüre edilebilmiş ve diğer kalanın muhtemel diğer gastrik *Helicobacter* türleri olabileceği üzerine vurgu yapılmış ancak *H. pylori* izole ve identifiye edilememiştir (Tarhane ve Otlu 2019).

Husted ve arkadaşlarının (2010) 63 at biyopsi örneğinde immun floresan yöntemi ile yaptıkları çalışmada 63 atın 36'sında mukozal erozyona rastlanmış ancak *Helicobacter* cinsine ait herhangi bir bulguya rastlanılmamıştır.

İran'da 200 inek, 200 keçi, 200 koyun ve 200 insan mide biyopsi örneklerinden yapılan *cag A* ve *vac A* genlerini hedef alan primerler kullanılarak yapılan PCR çalışmasında ineklerde % 3, koyunlarda % 16, insanlarda % 82 bulunurken keçilerde bu oaranın % 0 olduğu belirtilmiştir. Pozitif örneklerin analizinde insan, koyun ve inek izolatlarında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilemediği ortaya konulmuştur (Momtaz ve ark. 2014).

Deneysel olarak 65 laboratuvar tavşanında PCR ve Histolojik analizlerle yapılan bir çalışmada üç hayvanda *Helicobacter* cins DNA 'sına rastlanırken eozin-hematoksilen boyama ile 1 hayvanda *Helicobacter* spp. gözlendiği belirtilmiş ve bu çalışma sonucunda tavşanlarda *Helicobacter* türleri ile infeksiyonun diğer hayvanlara nazaran düşük olduğu belirtilmiştir (Van den Bulck ve ark 2006).

Helicobacter pylori'nin keşfi ve insanda meydana getirdiği hastalıklarla ilişkisinin anlaşılmasından kısa bir süre sonra gastrik ülserli bir ve sağlıklı iki gelinciğin midesinden spiral şekilli organizmalar izole edilmiş, bu organizmalar ilk başta *Campylobacter pylori* subsp. olarak adlandırılmış ve en son olarak *H. mustelae* olarak karakterize edilmiştir. Altı haftadan genç gelinciklerin çok az bir sayısında bu bakteri kolonize olurken yetişkin gelinciklerde bu sayının yaklaşık olarak % 100 olduğu belirtilmektedir. *H. mustelae*'nin gelinciklerde sütten kesildikten sonra kolonize olduğu ve bu kolonizasyonun ömür boyunca devam ettiği belirtilmektedir. *H. mustelae* ile doğal olarak infekte gelinciklerde bu bakterilerin mukozal yüzeyde kolonize olduğu, korpus bölgesinde ise yüzeysel gastrite sebep olduğu bildirilmektedir (Haesebrouck ve ark. 2009).

İnsan Dışı Primatlarda *H. pylori* Varlığı: Dubois ve arkadaşlarının (1995) 1 ila 22 yaş aralığındaki 196 rhesus maymununda yaptıkları bir seroprevelans çalışmasında 1 yaşındaki maymunlarda % 60, 2 ila 10 yaşındaki maymunlarda ise % 81 oranında bulunduğu, buna mukabil olarak dişilerde erkeklere nazaran infeksiyon oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Handt ve arkadaşlarının genç ve yetişkin 23 maymunun midesinden elde edilen biyopsi örneklerinden, kültür, PCR, ELİSA ve serolojik yöntemler kullanarak yaptıkları bir araştırmada; *H. pylori* spesifik 26-k Da protein primer tabanlı PCR'da 23 maymunun 21'inde (% 91), kültürde 12 hayvanda (% 52), hızlı üreaz testinde tüm hayvanlar pozitif bulunurken % 100), ticari ELİSA testinde 3 hayvanda (% 14) pozitif bulunduğu belirtilmiştir.

Su ve Gıdasal Ürünlerde *H. pylori* Varlığı: İran'da 210 inek, koyun, keçi, deve ve mandadan elde edilen çiğ süt ve 100 insan mide biyopsi örneklerinden *VacA ile Cag A* genlerini hedef alan primerler kullanarak PCR yöntemiyle yapılan bir çalışmada, ineklerde 12, koyunlarda 8, keçi ve mandalarda 2 pozitif örnek bulunurken insan mide biyopsi örneklerinden 82 adet pozitif örneğe rastlanmış, izole edilen *H. pylori* suşlarında s1a/m2 genotipine daha sık rastlandığı belirtilmiştir. Aynı çalışmada yapılan istatistiksel analiz sonucu koyunlardaki suşların s1b allel genleri ile insandan elde edilen suşların arasında anlamlı bir ilişkinin var olduğu bildirilmiştir (Talaei ve ark. 2015).

Nijerya'da konvensiyonel kültürel yöntemlerle, 64 ekili ve 60 ticari salata malzemesi olarak kullanılan sebzelerde yapılan bir çalışmada ekili ve yıkanmamış sebzelerden 6 (% 9.4), ticari olarak satılan sebzelerden ise 2 (% 3.3) oranında izole ve identifiye edildiği belirtilmiştir (Obi ve ark. 2017).

Su kaynaklarında kültürel ve moleküler yöntemlerle kullanılarak *H. pylori* varlığının araştırıldığı İran'da 200 su örneğinden yapılan bir çalışmada (50 farklı musluktan, 35 farklı dental ünitelerden, 20 şişelenmiş mineralli su, 30 filtreden geçirilmiş soğuk su, 25 filtre sistemli musluk suyu, 40 halka açık yerlerde su soğutucusundan elde edilmiş) kültür ortamında, musluk sularından 2, dental ünite sularından 2 ve halka açık yerlerdeki su soğutucusundan alınan sulardan 1 *H. pylori* izole ve identifiye edilirken, PCR yöntemiyle toplam 14 *H. pylori* pozitif örneğe rastlandığı belirtilmiştir (Bahrami ve ark. 2013).

Bulaş Yolları: *Helicobacter pylori*'nin bulaş yolları tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte bu güne dek yapılan çalışmalar oral-oral ve gastrik-oral yolla bulaşmanın olabileceği yönündedir. Bazı bilimsel çalışmalarda PCR ile dışkıdan *H. pylori* varlığının araştırılması yapılmışsa da dışkıda PCR koşullarını etkileyen inhibitör maddelerin varlığı bu çalışmaları sınırlı kılmıştır (Megraud ve Broutet 2000). Dışkıdan *H. pylori* kültürü hem dışkı florasının zengin olması hem de *H. pylori'*nin dışkıda bir süre sonra kokoid forma dönüşmesi ve bu formun kültüre edilememesi fekal-oral bulaş yolunu halen tartışmalı kılmaktadır (Kayali ve ark. 2018).

Fergusson ve arkadaşlarının (1993) insan mide biyopsi ve salya örneklerinden southern blot hibridizasyon yöntemi ve kültürel yöntemler kullanarak yaptıkları bir çalışmada 9 *H. pylori* pozitif hastanın salyasından 1 adet *H. pylori* kültür pozitif elde etmeyi başarmasıyla oral-oral bulaş yolunu desteklemiştir.

Ramsey ve arkadaşları (1979) *H. pylori*'nin keşfinden kısa bir zaman önce 34 gönüllü hastada endoskopide kullanılan aynı probun kullanıldığı retrospektif bir çalışmada bu hastaların 17 (%50) sinde gastrit geliştiğini bildirmişlerdir. 2011 yılında yapılan bir meta analiz çalışmasında *H. pylori* pozitif hastaların oral boşluklarında *H. pylori* negatif hastalara oranla (% 45.0 ve % 23.9) anlamlı bir şekilde yüksek olduğu ($p< 0.0001$) bildirilmiştir (Yee 2016).

Helicobacter pylori'nin diğer şüpheli bulaş yolunun gastrik-oral olduğu bildirilmekte ve bu alanda yapılan çalışmalar da bu hipotezi desteklemektedir. Gastrik sıvı örneklerinin kullanıldığı 108 hastadan elde edilen örneklerle üreaz, histolojik yöntemler ve PCR testleri kullanılmış ve bu üç testte de hastaların 54 (%50)'ünün *H. pylori* pozitif bulunduğu bildirilmiştir (Young ve ark. 2000). Galal ve arkadaşlarının 108 hastanın antral biyopsi örneği ve gastrik sıvısından , PCR, hızlı üreaz testi ve histolojik yöntemlerle *H. pylori* varlığını araştırdıkları bir çalışmada antral biyopsi örneklerinin 54' ü (% 50) histolojik ve hızlı üreaz testi ile pozitif olarak değerlendirilmiş, gastrik sıvı örneklerinin 13'ünden *H. pylori* kültür ortamında üretilirken, PCR ile biyopsi örneklerinin 34'ü pozitif olarak değerlendirildiği bildirilmiştir (Galal ve ark. 2000).

Tartışma ve sonuç

Helicobacter pylori'nin Marshall ve Warren tarafından 1980'lerde keşfedilmesi ve insanda meydana getirdiği hastalıklarla olan ilişkisi anlaşıldığından beri *H. pylori*'nin rezervuarları ile ilgili birçok çalışma yapılmış olup bu konuda çeşitli hayvan türleri suçlanmıştır. *H. pylori* benzeri organizmaların varlığı birçok farklı hayvan türünün midesinde tanımlanmış ve ilk başlarda *H. pylori* zannedilmiştir. Daha sonra yapılan DNA sekans analizleri bu bakterilerin *H. pylori*'den farklı türler olduğunu göstermiştir. Yapılan birçok çalışmada gastrik helicobacter türlerinin farklı hayvan türlerinin midelerinde kolonize olduğu ve bu hayvan türlerine karşı affinite gösterdikleri ortaya konulmuştur. Sonuç olarak *H. pylori*'nin kaynağı insandır denilebilir ancak diğer gastrik helicobacter türlerinin de insan midesinde kolonize olabildiği, *H.pylori* ile benzer hastalıklara sebebiyet verdiği ve bu türlerin insan midesinden de izole edilmesi diğer gastrik helikobakterlerin zoonotik potansiyelinin var olabileceğini düşündürmektedir.

*Helicobacter pylori'*nin varlığını çeşitli yöntemlerle (PCR, ELİSA vs.) çeşitli çevresel kaynaklardan araştıran sınırlı sayıda çalışmalar mevcut olup bu bakterinin kültürü çevresel kaynaklardan bugüne kadar yapılamamıştır. Çevresel kaynaklardan elde edilen örneklerden *H. pylori*'nin kültür ortamında izole edilememesi çevresel faktörlerin bulaş yolundaki rolünü azaltmaktadır.

Helicobacter pylori'nin salya ve gastrik sıvı örneklerinden hem moleküler hem de kültürel yöntemlerle varlığının belirlenmesi en kuvvetli ihtimal olarak insandan insana gastrik- oral ve oral- oral bulaş yolunu desteklemektedir.

Kaynakça

1. Tarhane S., Anuk T., Gülmez Sağlam A., Özcan H.E., Coşkun M.R., Büyük F., Otlu S. Abdominal ağrı yakınmalı hastalarda *Helicobacter pylori* pozitifliği ve risk analizi. Mikrobiyol Bul 2019, 53(3), 262-273.

2. Kayali S., Manfredi M., Gaiani F., Bianchi L., Bizzarri B., Leonardo G., di Mario F., Luigi de' Angelis G. *Helicobacter pylori*, transmission routes and recurrence of infection: state of the art, Acta Biomed 2018; 89 (8), 72-76.

3. Mandell L., Moran A.P., Cocchiarella A., Houghton J.M., Taylor N., Fox J.G., Timothy C.W., Evelyn AK-J. Intact Gram-Negative *Helicobacter pylori*, *Helicobacter felis*, and *Helicobacter hepaticus* Bacteria Activate Innate Immunity via Toll-Like Receptor 2 but Not Toll-Like Receptor 4. Infect. Immun, 2004, 72(11):6446-54.

4. Ofori E.G., Adinortey C.A., Bockarie A.S., Kyei F., Tagoe E.A., Adinortey M.B. *Helicobacter pylori* Infection, Virulence Genes' Distribution and Accompanying Clinical Outcomes: The West Africa Situation. BioMed Research International, 2019, 1–13.

5. Yvonne T.H.P., van Duynhoven Y.T.H., de Jonge P.R., Transmission *of Helicobacter pylori*: a role for food?, Bulletin of the World Health Organization, 2001, 79 (5).

6. Ruggiero P., Censini S. Helicobacter pylori: A Brief History of a Still Lacking Vaccine. Diseases,20014, 2(2), 187–208.

7. Malaty H. M., Graham D. Y., Klein D. G., Adam E. E., Evans D. J. (1991). Transmission of *Helicobacter pylori* Infection Studies in Families of Healthy Individuals. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 1991, 26(9), 927–932.

8. Megraud F., Broutet N. Review article: have we found the source of *Helicobacter pylori*?, Aliment Pharmacol Ther, 2000, 14 (3): 7-12.

9. Cantet F., Magras C., Marais A., Federighi M., Francis Mégraud F. Helicobacter Species Colonizing Pig Stomach: Molecular Characterization and Determination of Prevalence, Appl Environ Microbiol, 1999, 65(10): 4672–4676.

10. Handt L.K., Fox J.G., Dewhirst F.E., Fraser G.J., Paster B.J., Yan L.L., Rozmiarek H., Rufo R., Stali I.H. *Helicobacter pylori* Isolated from the Domestic Cat: Public Healt Imlications, Infection and Immunity, 1994, p. 2367-2374.

11. Tarhane S., Otlu S. Investigation of some gastric Helicobacter species in saliva and dental plaque of stray cats by cultural and PCR methods, J Hellenic Vet Med Soc, 2019, 70(2): 1573-1578.

12. Husted L. , K Jensen T.K. , N Olsen S., Mølbak L. Examination of equine glandular stomach lesions for bacteria, including Helicobacter spp by fluorescence in situ hybridisation, BMC Microbiology 2010, 10:84.

13. Momtaz H. , Dabiri H. , Souod3 N., Gholami M. Study of Helicobacter pylori genotype status in cows, sheep, goats and human beings, BMC Gastroenterology 2014, 14:61.

14. Van den Bulck K. , Decostere A. , Baele M. , Marechal M. , Ducatelle R., Haesebrouck F. Low frequency of *Helicobacter* species in the stomachs of experimental rabbits, Laboratory Animals, 2006, 40 (3), 282-287.

14. Haesebrouck F., Pasmans F., Flahou B., Chiers K., Baele M., Meyns T., Decostere A., Ducatelle R. Gastric *Helicobacters* in Domestic Animals and Nonhuman Primates and Their Significance for Human Health, Clinical Microbiology Reviews, 2009, 22(2), 202–223.

15. Dubois A., Fiala N., Weichbrood R.H., Ward G.S., Nix M., Mehlman P.T., Perez-perez G.I., Blaser M.J.B. Seroepizootiology of Helicobacter pylori Gastric Infection in Nonhuman Primates Housed in Social Environments, Journal of Clinical Microbiology, 1995, 33(6), p. 1492–1495.

16. Handt L.K., Fox J.G., Yan L.L., Shen Z., Pouch W.J., Ngai D., Motzel S.L., Nolan T.E., Klein H.J. Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection in a Colony of Rhesus Monkeys (Macaca mulatta), Journal of Clinical Mikrobiyology, 1997, 35 (1), 165-168.

17. Talaei R., Souod N., Momtaz H, Dabiri H. Milk of livestock as a possible transmission route of *Helicobacter pylori* infection, Gastroenterol Hepatol Bed Bench, 2015, 8 (1), 30-36).

18. Obi M. C., Ochiabuto O. M. T. B., Odili F., Onwuasoanya U. F. , Ekekwe E. N.1 , Akulue T., Ekwunoh P. O., Chijioke O. U. Obeagu E. I. Isolation and Identification *Helicobacter pylori* from Cultivated and Commercially Sold Vegatables and Salad from Some Selected Towns (Nnewi, and Odekpe) in Nambra State, wjpls, 2017, 3 (7), 55-64.

19. Bahrami, A. R., Rahimi, E., & Ghasemian Safaei, H. *Detection ofHelicobacter pylori in City Water, Dental Units' Water, and Bottled Mineral Water in Isfahan, Iran The Scientific World Journal, 2013, 1–5.*

20. Fergusson D.A., Chuanfu L.I., Patel N.R., Mayberry W.R., Chi D.S., Thomas E. Isolation of *Helicobacter pylori* from Saliva, Journal of Clinical Microbiology, 1993, 31 (10), 2802-2804.

21. Ramsey E.J., Carey KV, Peterson W.L., Jackson J.J., Murphy F.K., Read N.W., Taylor K.B., Trier J.S., Fordtran J.S. Epidemic gastritis with hypochlorhydria. Gastroenterology 1979; 76:1449-1457.

22. Yee J. K.C. Helicobacter pylori colonization of the oral cavity: A milestone discovery, World J Gastroenterol, 2016, 14, 22(2), 641–648.

23. Young K.A., Akyon Y., Rampton D.S., Barton S.G.R.G., Allaker R.P., Hardie J.M., Feldman R.A. Quantitative culture of Helicobacter pylori from gastric juice: the potential for transmission, J. Med. Microbiol, 2000, 49, 343-347.

Presentation ID / Sunum No= 363

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Açıklanamayan İnfertilite Nedeniyle Kontrollü Ovaryan Hiperstimülasyon ve İntrauterin İnseminasyon Uygulanan Hastalarda İUİ Öncesi Sperm Hazırlama Tekniklerinden Swim up ve Gradient Yöntemlerinin Gebelik Başarısı Üzerine Etkilerinin Araştırılması

Dr. Özgür Kara[1], Doç. Dr. Derman Başaran[2], Doç. Dr. Işın Üreyen[3], Dr. Nihal Şahin Uysal[4], Prof. Dr. Gürkan Bozdağ[2], Prof. Dr. Serdar Günalp[2]

[1]Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Perinatoloji Kliniği, Antalya, Türkiye, [2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye, [3]Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekoloji Onkoloji Cerrahisi Kliniği, Antalya, Türkiye, [4]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Çiftlerin yaklaşık %10-15'i infertilite problemi ile karşılaşmaktadır. Gebe kalamayan bu çiftlerin yaklaşık %10-30'u kadarında standart değerlendirmeler ile bir patolojiye rastlanmamakta ve bu grup açıklanamayan infertil grup olarak adlandırılmaktadır. Tanımlayıcı ve randomize çalışmalar ışığında ampirik gonadotropin tedavisinin özellikle intrauterin inseminasyon (İUİ) ile birlikte, açıklanamayan infertilte tedavisinde etkili bir tedavi olduğu görülmektedir. Bu çalışmada açıklanamayan infertilite grubunda dansite gradient (DGS) ve swim-up (SWU) sperm hazırlama tekniklerinin gebelik başarısı ve insemine edilecek progresif motil sperm sayısı, yüzdesi ve sperm morfolojisi üzerine etkilerini karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Materyal-Metod: Ocak 2010- Mayıs 2011 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde açıklanamayan infertilite nedeniyle ovulasyon indüksiyonu (Oİ) ve İUİ kombinasyonu yapılan 116 hasta ve 151 İUİ siklus değerlendirilmiştir. Hastalar randomize şekilde iki gruba ayrılarak DGS ve SWU sperm hazırlama tekniklerinin gebelik oranları ve sperm parametreleri üzerine etkileri değerlendirilmiştir. **Bulgular:** Araştırmadaki 83 (%55) İUİ işleminde SWU, 68 (%45) İUİ işleminde DGS tekniği kullanılmıştır. İUİ sonrası gebelik oranı %11,3 olarak bulunmuştur. SWU tekniği kullanılarak sperm hazırlanan olguların %14,5'i gebe kalırken, DGS ile olguların %7,4'ü gebe kalmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. İşlem sonrası sperm sayısı SWU grubunda 28,61±18,69 (x106/ml); DGS grubunda 30,47±17,26 (x106/ml) saptanmıştır. Progresif hareketli sperm yüzdesi SWU grubunda %78,64±10,32; DGS grubunda %81,90±13,46 olarak bulunmuştur. SWU ve DGS tekniklerinde sperm morfolojisindeki artış sırasıyla 4,40±5,00 ve 3,59±4,36 olarak bulunmuştur (p=0,297). Her iki teknik arasında spermogram parametreleri açısından istatiksel anlamlı fark bulunamamıştır.

Sonuç: Açıklanmayan infertilite nedeniyle gonodotropinler ile stimülasyon ve İUİ yapılan hastalarda SWU ve DGS sperm hazırlama tekniklerinin klinik uygulamalardaki birbirlerine üstünlükleri ile ilgili yeterli kanıt bulunmamıştır. Her iki yöntemi karşılaştıran daha geniş kapsamlı, yüksek kaliteli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: İUİ, açıklanamayan infertilite, sperm hazırlama, morfoloji, gebelik

GİRİŞ

İnfertilite; 35 yaş altı kadınlarda bir yıllık korunmasız düzenli ilişkiye rağmen gebe kalınamaması olarak tanımlanmaktadır. Kadın yaşı 35 yaş üzerinde olduğunda ise, bu süre 6 ay olarak kabul edilir [1]. Üreme çağındaki çiftlerin %85-90 kadarı ilk 1 yılda gebelik elde etmektedir. Ayrıca bu gebeliklerin yaklaşık %60'ı ilk 6 ay içerisinde olmaktadır [2-4]. Çiftlerin yaklaşık %10-15'i infertilite problemi ile karşılaşmaktadır [5]. Gebe kalamayan bu çiftlerin yaklaşık %10-30'u kadarında standart değerlendirmeler ile bir patolojiye rastlanmamakta ve bu grup açıklanamayan infertil grup olarak adlandırılmaktadır [6, 7].

Açıklanamayan infertilitenin etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Açıklanamayan infertilite tanısı normal semen analizini, normal ovulatuar fonksiyonu, normal uterin kaviteyi ve bilateral tubal açıklığı içermelidir. Açıklanamayan infertilitenin muhtelemel nedenlerinin gerçekte herhangi bir anormallik olmamasına rağmen muhtemel kadın yaşına bağlı çiftin doğal fertilitesinin normalin alt sınırında olması veya gerçekte infertilite nedeni olmasına rağmen mevcut tanı testleri ile tanımlanamaması olduğu düşünülmektedir. Yapılan metaanalizlerde tedavi edilmeyen kontrol gruplarında spontan fekundite oranları %1,8-3,6 arasında bulunmuştur ve gebelik oranları infertilite süresinin ve kadın yaşının artması ile azalmaktadır [8,9].

Saptanan düzeltilebilir bir patoloji olmadığında, açıklanamayan infertilitenin tedavisi ampiriktir. Olası tedavi alternatifleri intrauterin inseminasyon (İUİ), klomifen sitrat ya da gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonu (Oİ), Oİ ve İUİ kombinasyonunu içermektedir. Tanımlayıcı ve randomize çalışmalar ışığında ampirik gonadotropin tedavisinin özellikle İUİ ile birlikte, açıklanamayan infertilte tedavisinde etkili bir tedavi olduğu görülmektedir. Gonadotropinler ile siklus başına gebelik oranları %8 iken gonadotropin stimulasyonuna İUİ eklendiğinde gebelik oranları %18'e kadar çıkmaktadır [8].

Beyaz kan hücrelerinin, bakterilerin ve ölü spermatozoanın, normal spermatozoanın oositi dölleme yeteneğini olumsuz etkileyen oksijen radikalleri ürettiği bilinmektedir [10-12]. Sperm hazırlamanın amacı, normal spermi ejakülat kalıntılarından ayırmak ve İUİ durumunda mümkün olduğunca çok sayıda normal hareketli sperm üretmektir. Laboratuvar ortamında çeşitli yöntemler kullanılarak sperm parametrelerinde (motilite, konsantrasyon, morfoloji, vb.) düzelme sağlanabilir. Bu yöntemler prostaglandin gibi uterin kasılmalara neden olabilecek faktörlerin de uzaklaştırılmasını sağlar. Spermleri İUİ için hazırlamakta kullanılan birçok teknik tanımlanmıştır [13]. Bunların arasında en sık kullanılanları standart sperm yıkama (SSW), klasik *swim-up* (SWU) ve dansite gradient santrifugasyondur (DGS) [14].

Bu çalışmada açıklanamayan infertil hasta grubunda SWU ve DGS sperm hazırlama tekniklerinin gebelik başarısı ve insemine edilecek progresif motil sperm sayısı, yüzdesi ve sperm morfolojisi üzerine etkilerini karşılaştırmak amaçlanmıştır.

MATERYAL METOD:

Hastalar

Bu randomize prospektif çalışmaya, Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Araştırmalar Yerel Etik Kurulu'nun 04 kasım 2009 tarihli ve HEK 09/220 sayılı onayı alındıktan sonra başlanmıştır. Bu araştırma kapsamında, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Üreme Endokrinolojisi, İnfertilite ve Androloji Ünitesine başvuran toplam 116 infertil çift ve 151 İUİ siklusu değerlendirildi. Açıklanamayan infertilite tanısı konan ve gonadotropinler kullanılarak Oİ yapılan 19-39 yaş arası tüm bayan hastalar araştırma kapsamına alındı. Tüm hastalar infertilite açısından detaylı olarak değerlendirildi. Çalışmaya ovulatuar düzenli adet gören hastalar alınmıştır. Tüm bayan hastalar TVUSG ile değerlendirilmiş, over kapasitesinin değerlendirilmesi amacıyla adetin 2-4. günleri arasında antral folikül sayımı yapılmıştır. Bayan hastalara tubal patolojinin ekarte edilmesi için HSG çekilmiştir. Erkek hastalar standart semen analizi ile değerlendirilmiştir. Sperm sayısı $>15x10^6$/ml olan hastalar çalışma kapsamına alınmıştır.

Ovulasyon İndüksiyonu

Tüm hastalarda adetin 2-4. günleri arasında GE Voluson® Pro 730 (General Electric, USA) cihazının RIC 5-9 probu kullanılarak antral folikül sayımı yapıldı. Antral folikül sayısına göre 75-150 İÜ recombinant FSH içeren subkutan gonadotropin enjeksiyonlarına başlandı. Hastalar TVUSG ve E2 düzeyleri ile takip edildi. 16-20 mm folikül varlığında 250 µg rekombinant hCG uygulandı. hCG tatbikinden 36-40 saat sonra inseminasyon işlemi yapıldı.

Sperm Hazırlanması

İnseminasyon gününde mastürbasyon ile elde edilen sperm örneği özel steril bir kapta toplandı. Oda sıcaklığında likefaksiyon için 20 dakika bekledikten sonra değerlendirildi. Volümü, vizkositesi, motilitesi, sperm sayısı ve morfoloji DSÖ/Kruger kriterlerine göre değerlendirildi. Hastalar iki hazırlama tekniği grubundan birine rastgele yerleştirildi.

Semen örneği DGS yönteminde, %80 ve %40'lık *Puresperm (Nidacon International, Goteborg, Sweden)* ile semen, kalitesini arttırmak için seminal sıvıdan ayrıştırıldı. 2 ml semen örneği, 1 ml %80 ve 1 ml %40 dansite gradient *Puresperm* içeren 15 ml'lik koni şeklinde tüpün içine kondu. Daha sonra 10 dakika 340g'de santrifüj edildi. Süpernatan atılıp kalan pellet 2 ml *Purewash* ile resüspanse edilip 5 dakika 340g'de santrifüj edildi. Sonrasında tekrar süpernatan atılıp, 0,5 ml yıkama solüsyonu ile resüspanse edilip İUİ için hazır hale getirildi.

Swim up kolunda ise 1 ml semen örneği tüp içine konulduktan sonra 3 ml *Swim up* yıkama solüsyonu eklenip karıştırıldı. Daha sonra 500g'de 10 dakika santrifüj edilip, süpernatan atıldı. Kalan karışım başka bir 3 ml yıkama solüsyonu içine konuldu. Tekrar 250 g'de 5 dakika santrifüj edildi. 1 ml daha üst tabakaya kültür solüsyonu dikkatlice konup, test tüpü 45 derece eğimli olarak 37ºC'de 1 saat inkübe edildi. Sonrasında üstteki 500 µl solüsyon içinde toplanan hareketli ve kaliteli sperm kısmı alınıp İUİ için hazır hale getirildi.

Yıkama öncesi ve sonrası elde edilen sperm örneğinden sperm sayı, konsantrasyon, motilite, progresif motilite, morfoloji çalışmak için örnek alındı. Bu örnekler *Makler Chamber* kullanılarak, mikroskop altında değerlendirildi. Morfoloji değerlendirilmesi için yıkama öncesi ve sonrası alınan örnekler tek kör tekniğine uygun olarak aynı kişi tarafından Kruger/DSÖ kriterlerine göre değerlendirildi.

İnseminasyon sonrası olgulara 7. günde serum progesteron düzeyi ve 14. günde serum β-hCG testi uygulandı. Kliniğimizde kanda gebelik testi yaptıramayan çiftler evlerinden telefon ile aranarak gebelik testi sonucu sorularak kaydedildi.

İstatistiksel yöntemler

Çalışmadan elde edilen verilerin istatiksel analizi SPSS – Statistical Package for Social Science- for Windows 17.0 programı kullanılarak gerçekleştirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatiksel metotların yanı sıra, Mann whitney U testi, Ki-kare testi, Fisher's Exact Ki-Kare testi, bağımlı ve bağımsız t-testi kullanıldı. *P* değeri <0.05 istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

116 hastada açıklanamayan infertilite nedeni ile gonodatropinler kullanılarak Oİ ve İUİ uygulanan 151 siklus değerlendirildiğinde ortalama kadın yaşı 29,16±4,75 yıl, ortalama erkek yaşı 32,13±4,86 yıl olarak bulunmuştur. Ortalama infertilite süresi 50,6±35,75 ay olarak saptanmıştır. Kadın hastaların yaş ortalaması, SWU grubunda 29.59 ± 4.80 yıl, DGS grubunda 28.63 ± 4.67 yıldı. Ayrıca erkek hastaların ortalama yaşı, SWU grubunda 32.42 ± 5.18 yıl ve DGS grubunda 31.78 ± 4.44 yıldı. Katılımcıların demografik ve infertilite özellikleri incelendiğinde kadın yaşı, erkek yaşı, infertilite süresi, preovulatuar folikül sayısı, indüksiyon süresi, total ve günlük FSH dozu ve infertilite tipine göre iki teknik arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 1).

İUİ sonrası gebelik oranı % 11,3 (n = 17) olarak bulundu. Çalışmadaki 151 İUİ işleminin 83'ünde (% 55) SWU yöntemi, 68'inde (% 45) DGS yöntemi kullanıldı. Gebelik oranları SWU tekniği için % 14,5 (n = 12) ve DGS tekniği için% 7,4 (n = 5) bulunmuştur. Gebelik oranı açısından iki sperm hazırlama yöntemi arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (Tablo 2). SWU ve DGS teknikleri öncesi ve sonrası seminal parametrelerin değerleri Tablo 3'te gösterilmiştir. İşlem sonrası sperm sayısı SWU grubunda 28,61±18,69 ($x10^6$/ml); DGS grubunda 30,47±17,26 ($x10^6$/ml) saptanmıştır. İşlem sonrası progresif hareketli sperm yüzdesi SWU grubunda %78,64±10,32; DGS grubunda %81,90±13,46 olarak bulunmuştur. Sperm hazırlama teknikleri seminal parametreler açısından karşılaştırıldığında (yıkama öncesi ve sonrası fark) SWU ve DGS teknikleri için sırasıyla toplam hareketli sperm yüzdesindeki artış 25,65±11,75 ve 26,08±15,28; progresif hareketli sperm yüzdesindeki artış 29,44±11,47 ve 30,54±13,22; morfolojideki artış 4,40±5,00 ve 3,59±4,36 olarak bulunmuştur (Tablo 4). Seminal parametrelerdeki değişiklikler açısından iki sperm hazırlama tekniği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p> 0,05).

TARTIŞMA

Açıklanamayan infertilite tedavisi, infertilitenin etiyolojik nedeni bilinmediğinden ampiriktir. Ovulasyon indüksiyon ajanları ile İUİ tedavisi, açıklanamayan infertilite teşhisi konulan hastalar için etkili bir tedavidir [8,15]. IUI işlemi için birçok sperm hazırlama yöntemi vardır [13,14]. Bunların arasında SWU ve DGS en yaygın sperm yıkama yöntemleridir [14,16]. Literatürde SWU ve DGS sperm hazırlama tekniklerinin seminal parametreler üzerindeki etkilerini karşılaştıran çalışmalar varken, gebelik oranı üzerindeki etkilerini karşılaştıran sınırlı sayıda çalışma vardır. İnfertilite tedavisinin birincil amacı gebeliğe

ulaşmak olduğu için gebelik oranının seminal parametrelerden (İUİ işlemi için çok kritik olan) daha önemli olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada, SWU ve DGS sperm hazırlama tekniklerinin gebelik oranlarına etkisini araştırmayı amaçladık.

1992'de Goldenberg, İUİ prosedüründe yıkanmış spermin yıkanmamış semene kıyasla gebelik oranlarını önemli ölçüde artırdığını gösteren randomize kontrollü bir çalışma yayınladı [17]. Bu bulgular, İUİ prosedüründe sperm yıkama sonrası gebelik oranının daha iyi olduğunu düşündürmüştür.

SWU ve DGS teknikleri en sık kullanılan sperm hazırlama teknikleridir. Ricci vd. (2009), DGS'nin işlem sonrası sperm parametreleri için SWU tekniğinden üstün olduğunu bir çalışmada deneyimlemiştir [18]. Bu çalışmada, toplam hareketli ve progresif hareketli sperm sayısı oranları DGS grubunda önemli ölçüde daha yüksekti. Başka bir çalışmada, 335 IUI döngüsü iki teknikle değerlendirilmiştir. Huang ve arkadaşları DGS tekniğinde toplam sperm, hareketli sperm ve progresif hareketli sperm oranlarının SWU tekniğinden istatistiksel olarak daha üstün olduğunu bildirmişlerdir [19]. SWU tekniği ile hazırlanan spermlerin motilite oranının daha düşük olmasına rağmen, normal morfoloji yüzdesinin DGS tekniğinden daha yüksek olduğunu öne süren çalışmalar vardır. Bu nedenle, bu araştırmacılar, SWU tekniğiyle daha yüksek gebelik oranlarının elde edilebileceğini öne sürmektedirler. [20,21].

Literatürde, SWU veya DGS tekniklerinden hangilerinin gebelik oranları açısından üstün olduğuna dair sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Randomize prospektif bir çalışmada, Carrell ve arkadaşları İUİ için kullanılan beş sperm tekniğini gebelik oranları açısından karşılaştırdı [22]. Carrell ve ark. SWU için gebelik oranının % 14,7, DGS için ise% 16,1 olduğunu saptamışlardır ve iki yöntem arasında fark bulunmamıştır. Boomsma ve arkadaşları tarafından yapılan sistematik bir incelemede, SWU ve DGS tekniklerinin gebelik sonuçlarının benzer olduğu bulunmuştur [23]. Öte yandan, Van der Zwalmen ve ark. DGS'nin embriyolar için koruyucu bir role sahip olduğunu ve sperm morfolojisi, fertilizasyon oranı ve gebelik oranında artışa yol açtığını bildirmişlerdir [24]. Ayrıca başka bir çalışmanın bulguları da bu sonuçları desteklemektedir [25]. Karamahmutoglu ve ark. DGS'nin IUI başarısı için SWU tekniğinden üstün olduğunu bildirmiştir. Yaptığımız bu çalışmada, Oİ ve İUİ ile açıklanmayan İnfertilite grubunda gebelik oranlarında artış saptanmış ancak işlem sonrası standart semen parametrelerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu bulgular, Oİ ve İUİ uygulamasının sperm hazırlama tekniklerinden bağımsız olarak gebelik sonuçlarını etkilediğini göstermektedir. Bununla birlikte, çalışmamızda kullandığımız iki sperm hazırlama tekniği arasında gebelik sonuçları üzerinde anlamlı bir fark bulamadık.

Sonuç olarak, çalışmamız açıklanmayan infertilite nedeniyle gonodotropinler ile stimülasyon ve İUİ yapılan hastalarda SWU ve DGS sperm hazırlama tekniklerinin araştırıldığı sınırlı sayıdaki çalışmalardan biridir ve klinik uygulamalardaki birbirlerine üstünlükleri ile ilgili yeterli kanıt bulunmamıştır. Her iki yöntemi karşılaştıran daha geniş kapsamlı, yüksek kaliteli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Gelecekteki çalışmalar, hangi sperm hazırlama tekniğinin üstün olduğu konusunda daha fazla fikir verebilir.

REFERANSLAR

1. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. Fertility and sterility, 2008. 90(5 Suppl): p. S60.
2. Gnoth, C., et al., Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. Human reproduction, 2003. 18(9): p. 1959-66.
3. Guttmacher, A.F., Factors affecting normal expectancy of conception. Journal of the American Medical Association, 1956. 161(9): p. 855-60.
4. Zinaman, M.J., et al., Estimates of human fertility and pregnancy loss. Fertility and sterility, 1996. 65(3): p. 503-9.
5. Mosher, W.D. and W.F. Pratt, Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. Fertility and sterility, 1991. 56(2): p. 192-3.
6. Crosignani, P.G., et al., Recommendations of the ESHRE workshop on 'Unexplained Infertility'. Anacapri, August 28-9, 1992. Human reproduction, 1993. 8(6): p. 977-80.
7. Dodson, W.C., et al., Superovulation with intrauterine insemination in the treatment of infertility: a possible alternative to gamete intrafallopian transfer and in vitro fertilization. Fertility and sterility, 1987. 48(3): p. 441-5.
8. Guzick, D.S., et al., Efficacy of treatment for unexplained infertility. Fertility and sterility, 1998. 70(2): p. 207-13.

9. Collins, J.A., E.A. Burrows, and A.R. Wilan, The prognosis for live birth among untreated infertile couples. Fertility and sterility, 1995. 64(1): p. 22-8.
10. Aitken, J., Fisher_H. Reactive oxygen species generation and human spermatozoa: the balance of benefit and risk. Bioessays 1994;16(4):259-67.
11. De Jonge, C. The clinical value of sperm nuclear DNA assessment. Human Fertility 2002;5(2):51-3.
12. Parinaud, J., et al., Enhancement of motility by treating spermatozoa with an antioxidant solution (Sperm-Fit) following ejaculation. Human Reproduction 1997;12(11):2434-6.
13. Mortimer, D., Practical laboratory andrology1994: Oxford University Press, USA.
14. Henkel, R.R. and W.B. Schill, Sperm preparation for ART. Reproductive biology and endocrinology: RB&E, 2003. 1: p. 108.
15. Chung, C.C., et al., Randomized comparison of ovulation induction with and without intrauterine insemination in the treatment of unexplained infertility. Human reproduction, 1995. 10(12): p. 3139-41.
16. Dickey, R.P., et al., Manual of intrauterine insemination and ovulation induction2010: Cambridge University Press.
17. Goldenberg, M., et al., Intra uterine insemination with prepared sperm vs. unprepared first split ejaculates. A randomized study. Andrologia, 1992. 24(3): p. 135-140.
18. Ricci, G., et al., Semen preparation methods and sperm apoptosis: swim-up versus gradient-density centrifugation technique. Fertility and sterility, 2009. 91(2): p. 632-638.
19. Huang, H., et al., Improved sperm recovery rate with Percoll gradient method in intrauterine insemination. Changgeng yi xue za zhi/Changgeng ji nian yi yuan= Chang Gung medical journal/Chang Gung Memorial Hospital, 1996. 19(1): p. 24.
20. Ng, F.L.H., D.Y. Liu, and H. Baker, Comparison of Percoll, mini-Percoll and swim-up methods for sperm preparation from abnormal semen samples. Human reproduction, 1992. 7(2): p. 261.
21. 85. Dodson, W.C., et al., A randomized comparison of the methods of sperm preparation for intrauterine insemination. Fertility and sterility, 1998. 70(3): p. 574-575.
22. Carrell, D.T., et al., A randomized, prospective analysis of five sperm preparation techniques before intrauterine insemination of husband sperm. Fertility and sterility, 1998. 69(1): p. 122-126.
23. Boomsma, C., et al., Semen preparation techniques for intrauterine insemination. Cochrane database of systematic reviews (Online), 2007(4): p. CD004507.
24. Van der Zwalmen, P., et al., Sperm morphology and IVF pregnancy rate: comparison between Percoll gradient centrifugation and swim-up procedures. Human Reproduction, 1991. **6**(4): p. 581-588.
25. Karamahmutoglu, H., et al., The gradient technique improves success rates in intrauterine insemination cycles of unexplained subfertile couples when compared to swim up technique; a prospective randomized study. Journal of assisted reproduction and genetics, 2014. **31**(9): p. 1139-1145.

Tablo 1. İnfertil çiftlerin klinik ve demografik verileri			
	SWU (n=83) (%)	DGS (n=68) (%)	P değeri
Kadın yaşı (yıl)	29.59±4.80	28.63±4.67	0.798
Erkek yaşı (yıl)	32.42±5.18	31.78±4.44	0.054
İnfertilite süresi (ay)	49.02±39.16	52.59±31.28	0.424
Preovulatuar folikül sayısı	1,41±0.63	1.54±0.76	0.106
İndüksiyon süresi (gün)	8.94±3.37	9.46±3.16	0.941
Toplam FSH dozu (IU)	1026.21±659.10	1103.68±556.30	0.338
Günlük FSH dozu (IU)	113.58±50.38	117.38±41.20	0.311
İnfertilite Tipi			
Primer	67 (80.7)	58 (85.3)	0.459
Sekonder	16 (19.3)	10 (14.7)	

Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilir; sayı (%). p <.05 istatistiksel olarak anlamlı farkı göstermektedir.

Tablo 2. Sperm hazırlama yöntemlerinin gebelik oranları açısından karşılaştırılması			
	Gebe kalamayan olgular (n=134)	Gebe kalan olgular (n=17)	p değeri
SWU	%85,5(71)	%14,5(12)	0,169
DGS	%92,6(63)	%7,4(5)	

**Ki-kare testi*

Tablo 3. Sperm yıkama işlemlerinden önce ve sonra seminal parametrelerin dağılımı

	SWU(n=83)	DGS (n=68)
İşlem Öncesi		
Sperm sayısı (x106/ml)	54,74±30,42	55,30±27,66
Toplam hareketli sperm yüzdesi (%)	62,70±14,02	62,82±18,11
Progresif hareketli sperm yüzdesi (%)	49,19±14,96	51,35±19,92
Progresif hareketli sperm sayısı (x106/ml)	28,70±20,37	30,40±19,86
Sperm morfolojisi (%)	2,02±2,13	2,15±2,53
İşlem Sonrası		
Sperm sayısı (x106/ml)	28,61±18,69	30,47±17,26
Toplam hareketli sperm yüzdesi (%)	88,35±6,93	88,91±10,38
Progresif hareketli sperm yüzdesi (%)	78,64±10,32	81,90±13,46
Progresif hareketli sperm sayısı (x106/ml)	23,40±16,43	27,13±18,13
Sperm morfolojisi (%)	6,43±6,04	5,75±4,79

**Bağımsız t-testi;* Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmektedir.

Table 4. Sperm yıkama öncesi ve sonrası seminal parametre değişikliklerinin karşılaştırılması

	SWU (n=83)	DGS(n=68)	p değeri
Sperm sayısındaki azalma (x106/ml)	26,13±17,09	24,83±15,42	0,629
Toplam hareketli sperm yüzdesindeki artış (%)	25,65±11,75	26,08±15,28	0,843
Progresif hareketli sperm yüzdesindeki artış (%)	29,44±11,47	30,54±13,22	0,586
Progresif hareketli sperm sayısındaki azalma (x106/ml)	5,29±6,27	3,27±7,38	0,071
Morfolojideki artış (%)	4,40±5,00	3,59±4,36	0,297

**Bağımsız t-testi;* Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmektedir.

Presentation ID / Sunum No= 384

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Alterations of Testicular Morphology, Cell Death And Blood Testis Barrier in Offsprings of Rats Exposed To *in Utero* Ethanol

Y. Ersoy Canillioglu[1*], G. Erkanli Senturk[2*], F. Ercan[3]
[1]Bahcesehir University, School of Medicine, Department of Histology and Embryology,
[2]Istanbul University, Cerrahpaşa, School of Medicine, Department of Histology and Embryology,
[3]Marmara University, School of Medicine, Department of Histology and Embryology [*] current address

Abstract
Ethanol causes testicular atrophy, loss in germ cells, decrease in testicular weight and decrease in sperm production, decrease in seminiferous tubules spermatogenic cell lines. Its use in pregnancy also causes teratogenic effects by degenerating reproductive functions both in males and females.
The aim of this study is to examine the testicular changes in rats which are applied ethanol in utero for the first time. Two experimental groups were used: 1) Control group 2) Alcohol group. Liquid containing ethanol application began from the 14th gestational day until birth. Testicular samples were then obtained from newborns and from 15 days, 30 days and 90 days-old offspring after the administrations. Testis samples were weighted than routine paraffin administration was applied and sections were applied hematoxylen-eosin dye, ZO-1 and occludin immunohistochemistry, TUNEL method.
According to the results of testicular weight and area measurements, a decline was observed in alcohol group in all time periods. In alcohol neonatal group some disorders in seminiferous tubules were observed and in the meantime a degeneration in seminiferous tubules and decrease in spermatogenic cell series were observed compared to control groups. In alcohol neonatal and postnatal 15 days group mesenchymal tissue was observed to be more compared to control group. In postnatal 30 days and 90 days group an increase in the interstisyel tissue compared to control group. In all periods of the alcohol group a decrease in the distribution of ZO-1 and occludin proteins, an increase in the TUNEL positive cell number.
As a result, in utero ethanol administration was shown to cause severe degeneration of seminiferous tubules with increased spermatogenic cell apoptosis and in ZO-1 and occludin distributions which exists in blood-testis barrier. These findings may suggest resulting in infertility due to decreased spermatogenic cells in testis.

Keywords: Ethanol, differentiation, infertility, morphology, testis

Introduction:

Ethanol is the reproductive toxic agent (Rosenblum, 1985). It is teratogenic, mutagenic and carcinogenic in males. Ethanol figures out its mutagenic effects by acetaldehyde way which is first metabolite product. Acetaldehyde changes the linked regions between DNA chains and sister chromatids (Obe, 1979). Additionally, ethanol leads testicular damage via the oxidative stress (Rosenblum, 1985). Several studies show that ethanol application inhibits the testicular function in animals and humans. Chronic ethanol use causes testicular atrophy, decrease in sperm production and testosterone levels in males (Villata, 1997). It was shown that ethanol causes decrease in seminiferous tubule and germ cells. Using chronic ethanol leads to gonadal disfunctioning, represses spermatogenic formations, decreases the proliferative activation of spermatogoniums at every phases of the seminiferous tubule cycles (Koh, 2006, El Sokary, 2001).

During pregnancy, ethanol application shows teratogenic effect in the fetus. Ethanol applied during pregnancy period causes Fetal Alcohol Syndrome FAS in fetuses (Udani, 1995). It degenerates the reproductive functions both in males and females (Wilson, 1997). It leads to defects in alteration of the

sexual characters. It is known that at rats exposed to ethanol application, the perinatal testosterone levels decrease (McGivern, Handa, & Redei, 1993). Gonadotropin secretion differs at pre-pubertal period both at male and female rats due to alcohol application at fetal period. It is believed that changes at the gonadotropin secretion have an important role on the damage at this group of animals.

Studies claiming that the effects about the embryonic and neonatal testes development of the *in utero* applied ethanol are inadequate. According to the experiments on animals ethanol causes an increase at the germ cells apoptosis in the adult rat testes (Koh, 2006, McGivern, Handa, & Redei, 1993, Zhu, 2000). At another experiment, it was shown that ethanol increases apoptosis in immature germ cells (gonocyte). It was not possible to explain fully the mechanism to increase apoptosis of ethanol in different types of cells. It is believed that apoptosis increasing in this term may cause to abnormal spermatogenesis at adults because normal development of germ cells at neonatal period is important for the healthy spermatogenesis duration at adults.

There are tight junctions between Sertoli-Sertoli cells responsible for the formation of the blood-testis barrier at male reproduction system. Tight junctions are set at the apical and basolateral membrane zone of plasma membrane (Fiorini, 2004). Tight junctions are formed by transmembrane and peripheral membrane proteins. These proteins start to be expressed at the Sertoli cells through early embryonic and postnatal periods. However, the beginning of the formation of blood-testes barrier is on the 14th day. Non-permeable blood-testes barriers are on the 10-16th days at mice and between 15-18th days at rats (Cyr, 1999, Byers, 1991). Occludin is a transmembrane protein situated in the construction of the tight junctions. Embryonic period starts to be expressed in the cells at the testicular cord between the 13,5- 16,5 days. Zonula Occludens-1 (Z0-1) is a peripheral membrane protein situated in the cytoplasmic plaques of the tight junctions (Malminen, 2003, Stevenson, 1998). In the developing mouse testes, ZO-1 immunolocalisation was shown in the tight junction zones of the Sertoli cells between the 7-14th days. ZO-1 is found together with occludin at the formation of tight junctions and it has a function on the formation of the blood-testes barrier.

There are only few studies on the conditions of the damage caused by ethanol on the tight junctions. There is no study about the formation of blood-testes barrier at the male mice pubs applied in utero ethanol. In this study a time-based study of the distribution of proteins in the blood-testes cells and the quantitative and qualitative features of cells in the spermatogenic series in the testes of the in utero applied rats was aimed.

The effects of *in utero* applied ethanol on the morphology of the cells in the spermatogenic series in the testes was analyzed by the general light microscopic techniques, apoptosis of the spermatogenic cells was analyzed by the TUNEL method and the distribution of ZO-1 and occludin proteins at the blood-testes barrier was analyzed by immunohistochemistry technique.

Material and Method:

Animal Preparation:

Animals and Experimental Design: Sprague Dawleyrats and their litters were studied. Rats were controlled daily for the presence of sperm cells by vaginal swab, and the day on which insemination was detected was defined as embryonic day 0 (E0). Birth occurred on E21 or E22, and this date was designated as postnatal day 0 (P0). Rat pups remained with their mothers until they were weaned at P21. All animals were maintained on a 12-h light/dark cycle with food and water available ad libitum and an average room temperature of 21 ± 3 °C.

Ethical Approval: The experimental study was approved by The Animal Care and Ethical Committee for Experimental Animals in Marmara University (04-2007-mar).

The Experimental Design: In experimental group, % 35 ethanol diets were given to pregnant rats in gestational 14th day (alcohol exposed group). In control group, normal tap water diets were given to pregnant rats in gestational 14th day (as age-matched control group). Control and experimental groups were followed with same laboratory condition.

Testes of male rat pups which delivered from pregnant rats of both groups were taken in postnatal 1 (as neonatal group), 15, 30 and 90 days.

Light Microscopic Preparation and Histopathological Scoring

Testes were removed, left in the formaldehyde (10%) fixative at 4 °C for 4 h and then washed in tap water for 2 h. Thereafter, the testes were dehydrated with subsequent 70%, 90%, 96% and 100% ethanol and cleared with toluene. After overnight incubation of paraffin in a 60 °C incubator, testes were embedded and blocked in paraffin at room temperature. Sections were cut at 5 lm from these blocks. Every fifth section was

collected. Five sections were randomly selected from the series and stained with haematoxylin–eosin (H&E) for microscopic examination and measurement of the testicular areas. Ten testicular areas from serial cross-sections of mid-testicular region for each animal were photographed and calculated by the NIH Image Analysis IMAGE J (National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA) program. Stained sections from all the animals were analyzed by a blinded observer. Five similar areas were examined at 9200 magnification. Three different histopathological scoring was evaluated.

In neonatal group,histopathological scoring are:

Grade I: Dense mesenchymal connective tissue, in the early stages seminiferous tubules's development of and less gonocytes.

Grade II: Medium density mesenchymal connective tissue, narrow diametered seminiferous tubules, increased number gonocytes

Grade III: The small amount of mesenchymal connective tissue, numerous elongated seminiferous tubules, regularly lined up numerous gonocytes.

In 15 days group, histopathological scoring are:

Grade I: Seminiferous tubules that composed of gonocytes, thick connective tissue that surrounds the tubules.

Grade II: Seminiferous tubules that composed of three or more spermatogenic germ cells, numerous degenerated cells at the center of the seminiferoys tubules and medium density connective tissue that surrounds the tubules.

Grade III: Seminiferous tubules that composed of three or more spermatogenic germ cells, completed lumen formation and thin interstitial connective tissue that surrounds the tubules.

Histopathological scoring was evaluated by the modification of Hess's data and organized as normal, regressive, degenerative, or atrophic tubules in 30- and 90-days group (Hess, 1988). Normal tubules are tubules with normal morphology of spermatogenesis and intercellular junctions. Regressive tubules are seminiferous tubules with one or more abnormalities: whereas intercellular tight junctions are normal, there is loose cellular organization and cellular degeneration (picnoticnucleus, granular eosinophilic cytoplasm and karyolysis). Degenerative tubules show an irregular arrangement of germ and Sertoli cells with loss of intercellular tight junctions. Atrophic tubules show either Sertoli cells or a few germ cells and Sertoli cells with loss of tight junctions. Interstitial connective tissue was evaluated as showing a mild, moderate, or severe increase according to the thickening of connective tissue structures between the seminiferous tubules.

ZO-1 and Occludin Immunohistochemistry:

Paraffin sections cut at 5 µm thickness were collected into positively charged slides, incubated in 56 °C overnight, deparaffinized with toluene for 30 min, rehydrated with an ethanol series and washed with distilled water. Slices were incubated with protease (1 mg/ml; Sigma-Aldrich) at 37 °C for 10 min and washed with phosphate-buffered saline (PBS). Sections were delineated with a Dako pen (Dako, Glostrup, Denmark) and incubated in a solution of 3% H_2O_2 for 10 min to inhibit endogenous peroxidase activity. After washing with PBS (phosphate buffer solution), sections were incubated with blocking solution (ScyTek Ultra Tek HRP, anti-polyvalent, UHP 125 (ScyTek Laboratories Inc.,Logan, UT, USA)) for 15 min. Then, the sections were washed with PBS and incubated with primary anti-ZO-1antibody developed in rabbit (1:100; ZymedLaborotories S. San Francisco, CA, USA) for 6 h and primary anti-occludin antibody developed in rabbit (1:150; Zymed Laboratories), for one night at +4 °C. Next, the sections were incubated with biotinylatedIgG and then with streptavidinperoxidaseconjugate (Histostain-Plus Bulk kits; Zymed laboratories). The sections were washed with PBS, incubated with 3-Amino-9-ethylcarbazole (AEC) for 15 min to visualizeimmunostaining and finally counterstained with Mayer'shaematoxylin (Zymed Laboratories). Control samples were processed in the same manner except that the primary antibody was omitted. An observer blinded to experimental groups evaluated the staining intensity semi quantitatively. Staining intensity was graded as none (-), least (+/-), weak (+), dense (++) and intense (+++) respectively.

TUNEL Method:

The TUNEL method was used in accordance with the manufacturer's manual (ApoptagPlus Peroxidase in situ Apoptosis kit, Chemicon International, S7101, Temecula, CA, USA). The procedure was as follows: every fifth section (a total of five sections from each animal) was incubated with proteinase K for 5 min, washed with distilled water and incubated with 3% hydrogen peroxide in PBS for 5 min. The sections were then washed with PBS, put in the equilibrium buffer for 30 min and incubated in recombinant terminal transferaseTdT enzyme at 37 °C for 1 h. The sections were agitated in washing buffer for 15 s, washed in PBS, put into anti-digoxigenin conjugate for 30 min and then washed with PBS. After incubation with

peroxidase for 6 min, they were washed with distilled water, stained with Mayer's haematoxylin, and after the dehydration procedure, they were covered with Entellan (Merck, Darmstadt, Germany). Every fifth section was collected, and in each section, TUNEL-positive cells in five similar areas were counted at 9400 magnification. An eye-piece graticule (0.0785 mm2) was used to define the counting area, and TUNEL-positive cell density was expressed as number of cells per unit area. All light microscopic sections were observed and photographed with the digital camera (Olympus C-5060, Tokyo, Japan) of a photomicroscope (Olympus BX51, Tokyo, Japan).

Statistical Analysis

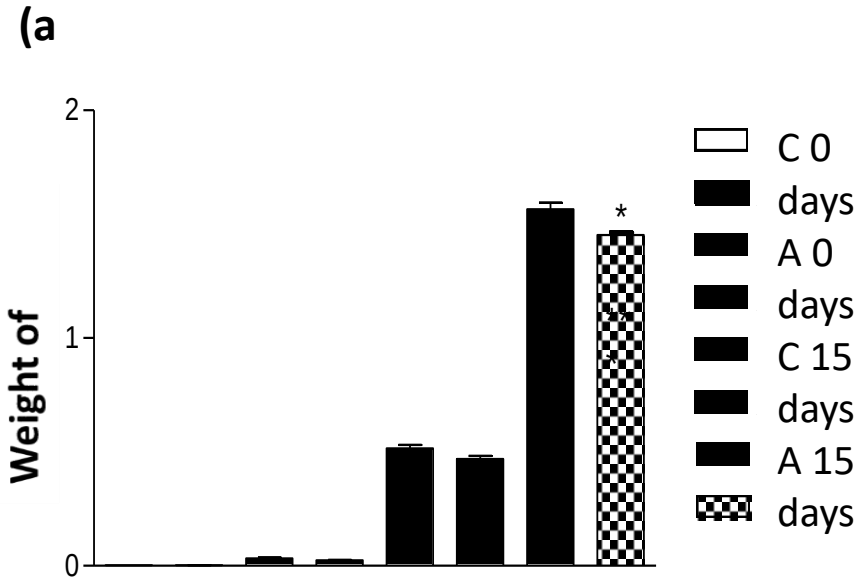
Data were analyzed using one-way analysis of variance (ANOVA). Differences between groups were determined with Tukey's multiple comparisons test, and the data were expressed as mean ± standard error of the mean (SEM). Significance of differences was taken at the level of $P < 0.05$.

Results:

Measurement of Testis Weight and Area

The testicular weight was 0.0021 ± 0.0001 g in neonatal control group and 0,0017± 0.0002 g in neonatal alcohol group. There were no significant changes in weight in the 15 days (alcohol exposed group weight: 0.03 ± 0.005; vs. age-matched control group weight: 0.02 ± 0.004) and 30 days (alcohol exposed group weight: 0.52 ± 0.034; vs. age-matched control weight:0.46 ± 0.03) compared with age-matched control groups. However, the weight (Figure 1a) of the testis were decreased in the 90 days (weight: 1.57 ± 0.07; $P < 0.05$) compared with age-matched control groups (weight: 1.45 ± 0.028 g) (Figure 1a).

Testicular area of neonatal alcohol group (0.07± 0.015 mm^2), 15 days alcohol groups: (0.57 ± 0.05 mm^2), 30 days alcohol group (2.18 ± 0.09 mm^2) and90 days alcohol groups (3.14 ± 0.04 mm^2) were decreased compared to aged matched control groups (neonatal control group: 0.17 ± 0.05 mm^2; 15 days control group: 1.05 ± 0.06 mm^2; 30 days control group: 3.99± 0.09 mm^2; 90 days control group: 5.07 ± 0.05 mm^2) (Figure 1b).



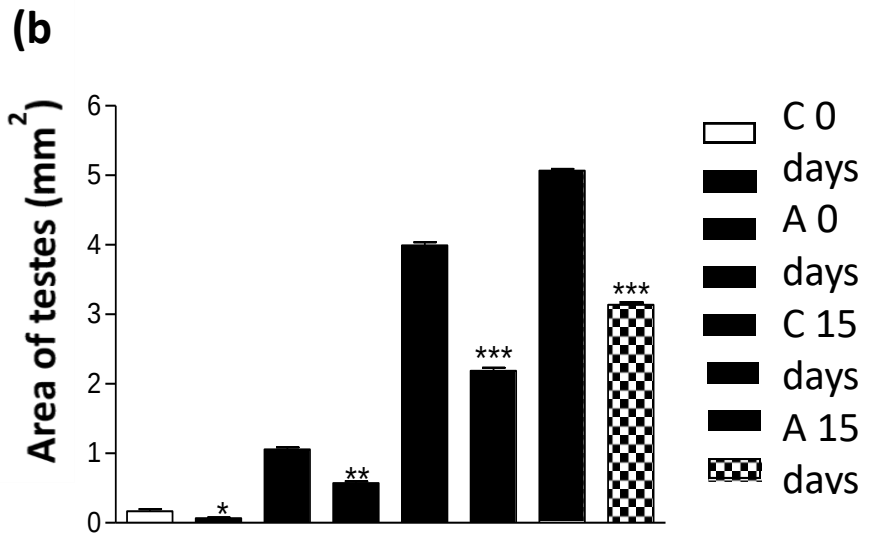


Figure 1 The graphs of (a) testis weight (g) and (b) testis crosssectional area (mm2) in control and alcohol (A) at 0, 15, 30, 90 days groups *: p <0.05, **: p <0.01, ***: p <0.001 compared with the control groups.

Histological Observations

Normal testis morphology with regular spermatogenic and Sertoli cells in seminiferous tubules were observed in the age-matched control groups (Figure 2).

In neonatal alcohol group, several small gonocytes in irregular seminiferous tubules were observed. Furthermore, thick mesenchymal connective tissue was in sight (Figure 2b). In 15 days, alcohol group, irregular seminiferous tubules with damaged cells were seen (Figure 2d). There were cellular debris, desquamation, and vacuolization in some seminiferous epithelium and some aluminal seminiferous tubules in 30 days alcohol group (Figure 2f). In 90 days, alcohol groups, degenerated tubules with dilatations in the intercellular spaces and cellular debris were observed in seminiferous tubules. Additionally, the number of atrophic and degenerative seminiferous tubule increased parallel to a decrease in spermatogenic germ cells and severe thickening of the interstitial tissue (Figure 2g).

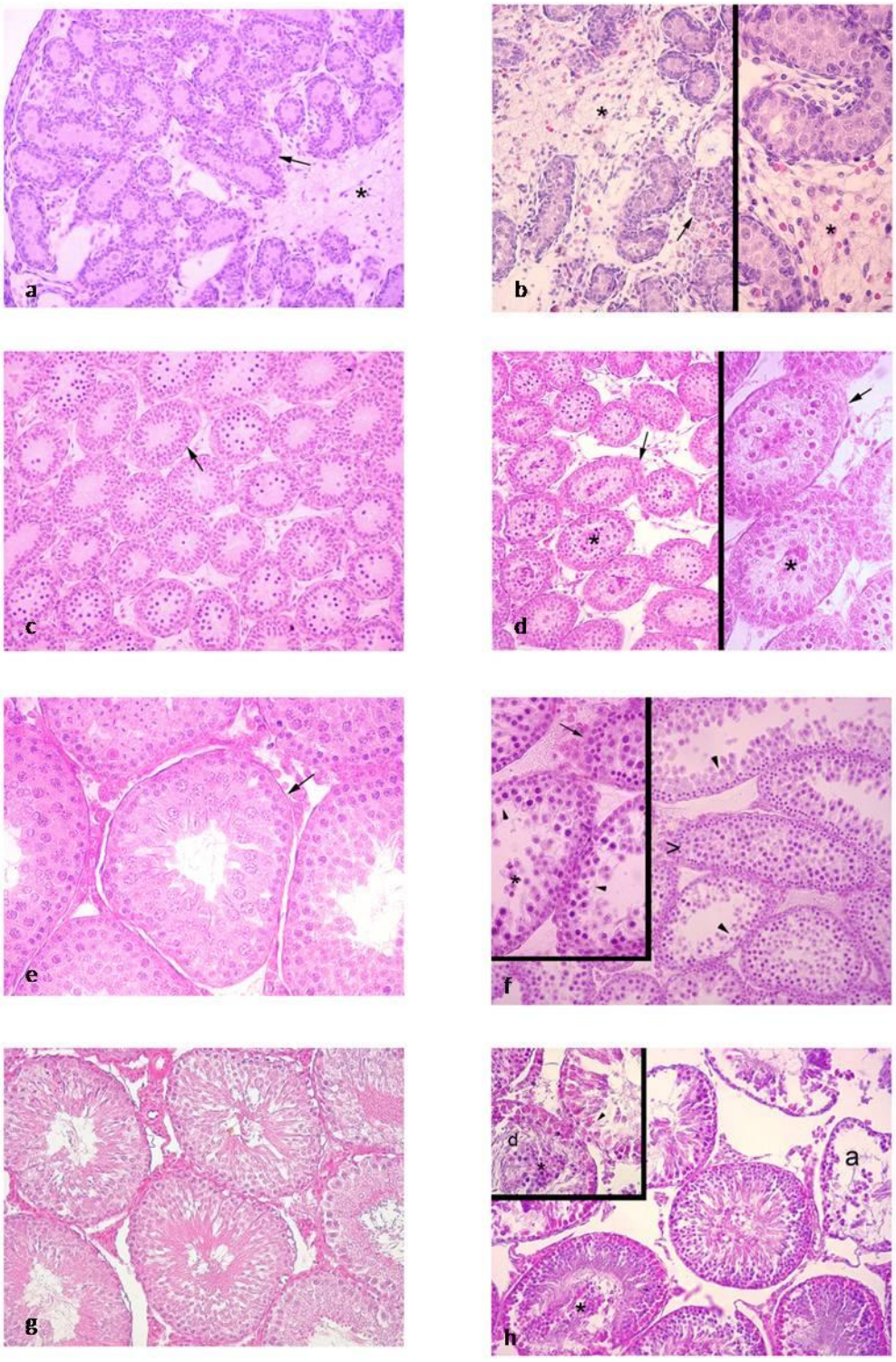


Figure 2 (a) Developmental seminiferous tubule (→) and mesenchymal connective tissue (*) in control neonatal group; (c) regular sequence of seminiferous tubules (→) consisting of spermatogonia and primer spermatocytes in 15 days group; (d) regular seminiferous tubules structures (→) in 30 days group; (g) regular testis structure in 90 days group. (b) Seminiferous tubule structures (➔) with irregular borders consisting of a small number of gonocytes of small diameter are seen, thick mesenchymal connective tissue (*) is seen around the seminiferous tubules in alcohol neonatal group; (d) irregularities around the seminiferous tubules (➔) and damaged cells (*) are seen in the lumen of the seminiferous tubules; (f) in the seminiferous tubules, a decrease in the cell line belonging to the spermatogenic series and opening between cells (►), irregular

sequence of the spermatogenic cell line in some tubules and tubules without lumen (>) are observed. Spermatogenic cell debris (*) and seminiferous tubule with irregular borders (➝) are seen in the lumen of the seminiferous tubule in some regions; (h) degenerative (d) and atrophic (a) seminiferous tubules are observed. In the seminiferous tubules, there is a decrease in the cell line belonging to the spermatogenic series and opening between cells (►), and spermatogenic cell debris (*) in the lumen of the seminiferous tubule.
Staining: H&E, original magnification: a:x200, b:x200 (insert: x400), c:x200, d:x200 (insert: x400), e:x200, f:x200 (insert: x400), g:x200, h:x200 (insert: x400).

Histopathological Scoring Results

The control neonatal and 15 days groups had intensively Grade III seminiferous tubules (20,4±7,5), however in alcohol neonatal and 15 days groups had Grade I (2,5±1,08) and Grade II (4,72±2,98) as well as Grade III (14,8±7,01) seminiferous tubules. There was no Grade I tubules in age-matched control groups. Grade III seminiferous tubules were significantly decreased in alcohol groups when compared to age-matched control groups. In alcohol neonatal and 15 days groups Grade II seminiferous tubule number, in alcohol neonatal group Grade I seminiferous tubule number were significantly higher in number (Figure 3).

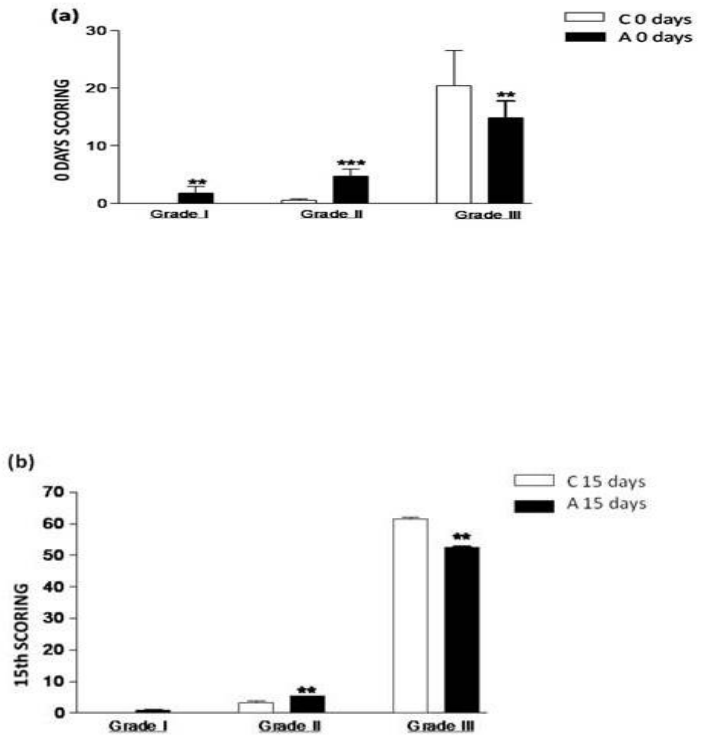


Figure 3 Histopathological scoring graph of the seminiferous tubule statistically analyzed between control (C) 0 days and alcohol (A) 0 days groups and between control (C) 15 days and alcohol (A) 15 days groups. **: p <0.01, ***: p <0.001 compared with the control group.

In control 30- and 90-days groups normal seminiferous tubules were intensively found (C 30 days; 15,6±2,56, C 90 days; 9,64±1,39), however normal seminiferous tubules were significantly decreased in alcohol 30- and 90-days groups (A 30 days; p<0.001, A 90 days; p<0.01). In alcohol 30- and 90-days groups regresivve and degenerative seminiferous tubules were significantly higher compared to age-matched control groups (p<0.001). There were no atrophic tubules in control 30 and 90 days. In alcohol 30- and 90-days groups atrophic seminiferous tubule number were significantly higher in number compared to age-matched control groups (p<0.001) (Figure 4).

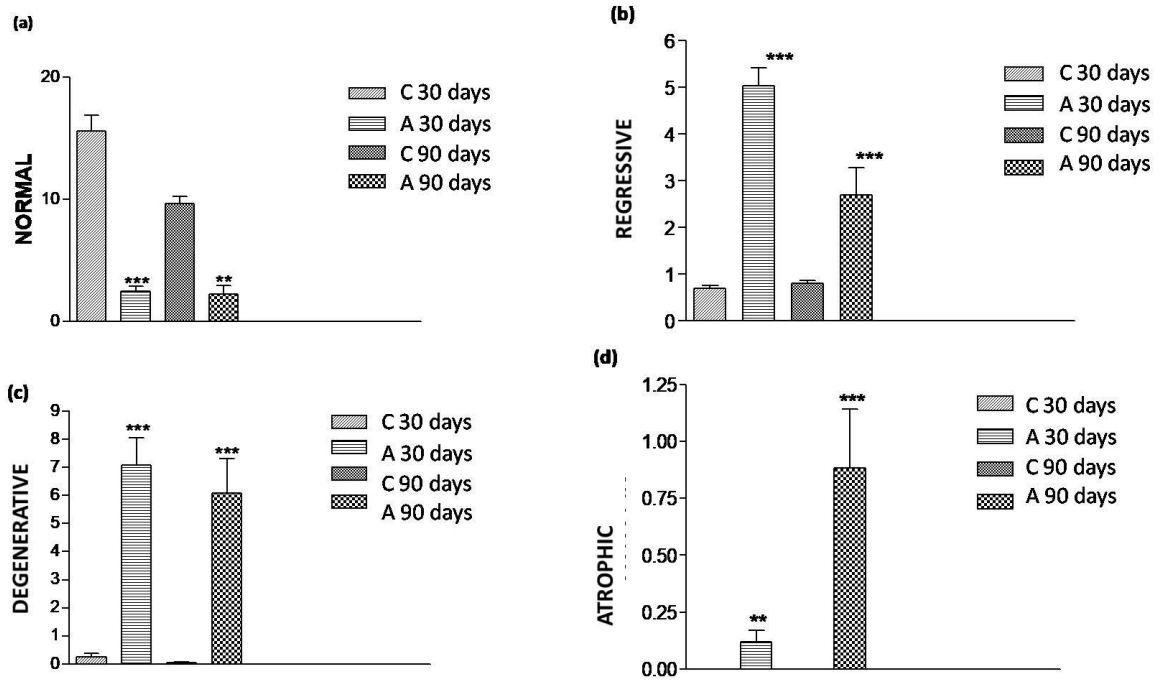


Figure 4 Histopathological scoring graph of the seminiferous tubule between control (C) 30 days, 90 days and alcohol (A) 30 days, 90 days. Distribution of the number of Normal, Regressive, Degenerative and Atrophic tubules among groups.
*: p <0.05, **: p <0.01, ***: p <0.001 compared with the control group.

Immunohistochemical Localization of ZO-1 and Occludin

Reddish-colored ZO-1 immunoreactivity (ir) was observed in the peripheral cytoplasm of Sertoli cells and in the basally located spermatogenic cells in all of the seminiferous tubules in the control group (Figure 5a, e, i, m).

Occludin immunostaining was concentrated and localized in a linear fashion at the basolateral site of the adjacent Sertoli cells in the control group as shown in Figure 5c, g, k, o)

ZO-1 and occludin-ir were decreased in alcohol neonatal (Figure 5b, d), 15, (Figure 5f, h), 30 (Figure 5j, l) and 90 (Figure 5n, p) days groups. The intensity of ZO-1 and occluding immunostaining is summarized in Table 1.

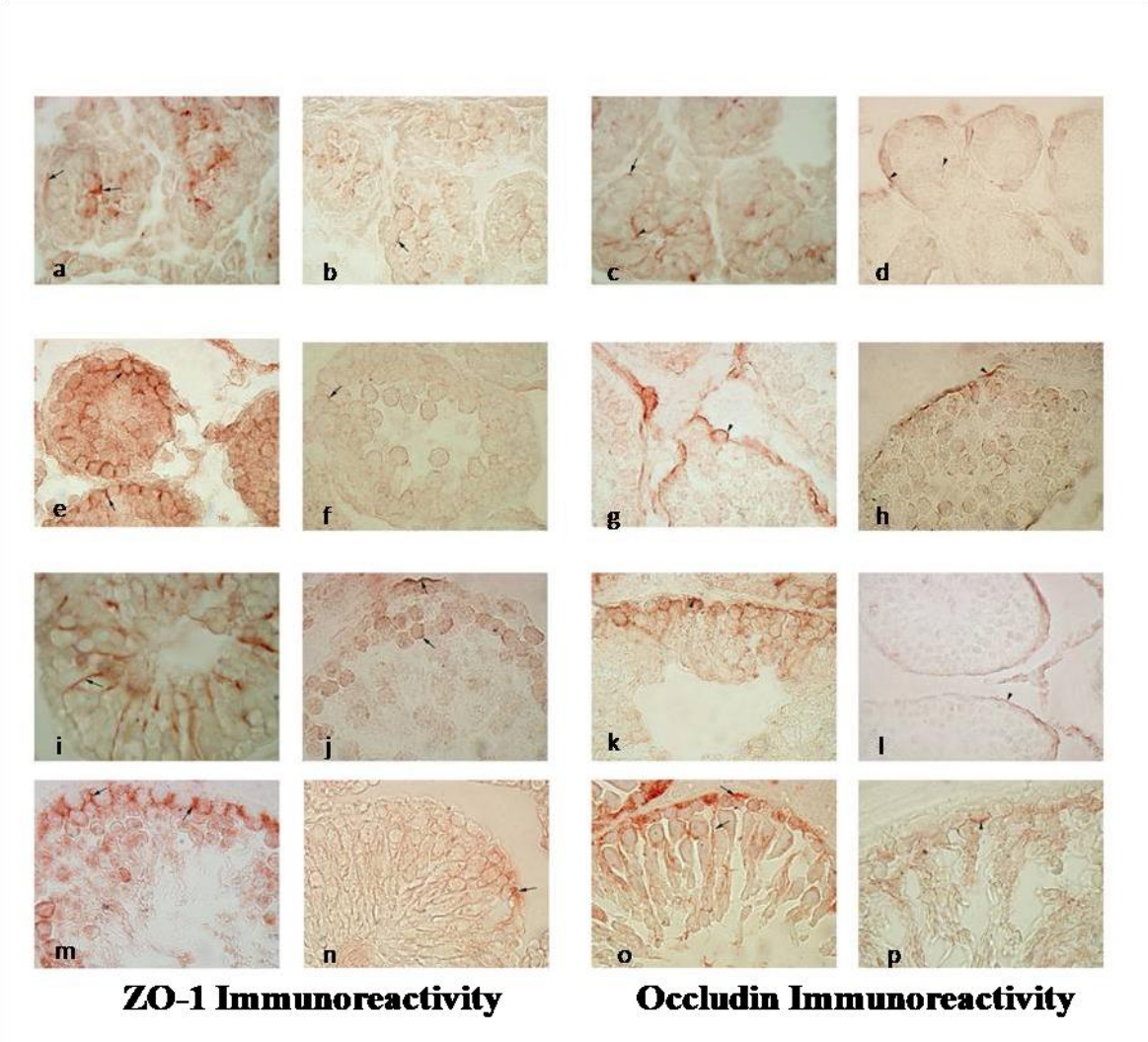


Figure 5 ZO-1 immunoreactivity (a, e, i, m) (ir) (➞) and occludin (c, g, k, o) immunoreactivity (►) in control 0, 15, 30, 90 days groups; decrease in ZO-1- ir (➞) in alcohol 0 (b), 15 (f), 30 (j), 90 (n) days groups and occludin-ir (►) in alcohol 0 (d), 15 (h), 30 (l), 90 (p) days groups.
Original magnification: a:x1000, c:x1000, e:x1000, g:x1000, i:x1000, k:x1000, m:x1000, o:x1000

	C 0 DAYS	**A 0 DAYS**	**C 15 DAYS**	**A 15 DAYS**	**C 30 DAYS**	**A 30 DAYS**	**C 90 DAYS**	**A 90 DAYS**
ZO-1 İR	++	+	+++	+	+++	+/-	+++	+/-
OCCLUDIN IR	++	+	+++	+	+++	+/-	+++	+/-
+++: intense; ++: dense; +: weak; +/- : least; –: none								

Table 1 The intensity of zonula occludens-1 (ZO-1) and occludin immunoreactivity (ir) in seminiferous tubules at control 0 (C0), 15 (C15), 30 (C30), 90 (C90) and A 0 (A0), 15 (A15), 30 (A30), 90 (A90) groups.

Quantitative analysis of the TUNEL assay

Brown-colored TUNEL-positive cells mostly spermatogenic cells in seminiferous tubules were observed in all groups (Figure 6). The total number of TUNEL- positive cells throughout the testis was significantly increased at neonatal ($P < 0.05$), 15 days ($P < 0.001$), 30 days ($P < 0.001$) and 90 days ($P < 0.01$) in alcohol groups compared to age-matched control groups (Figure 7).

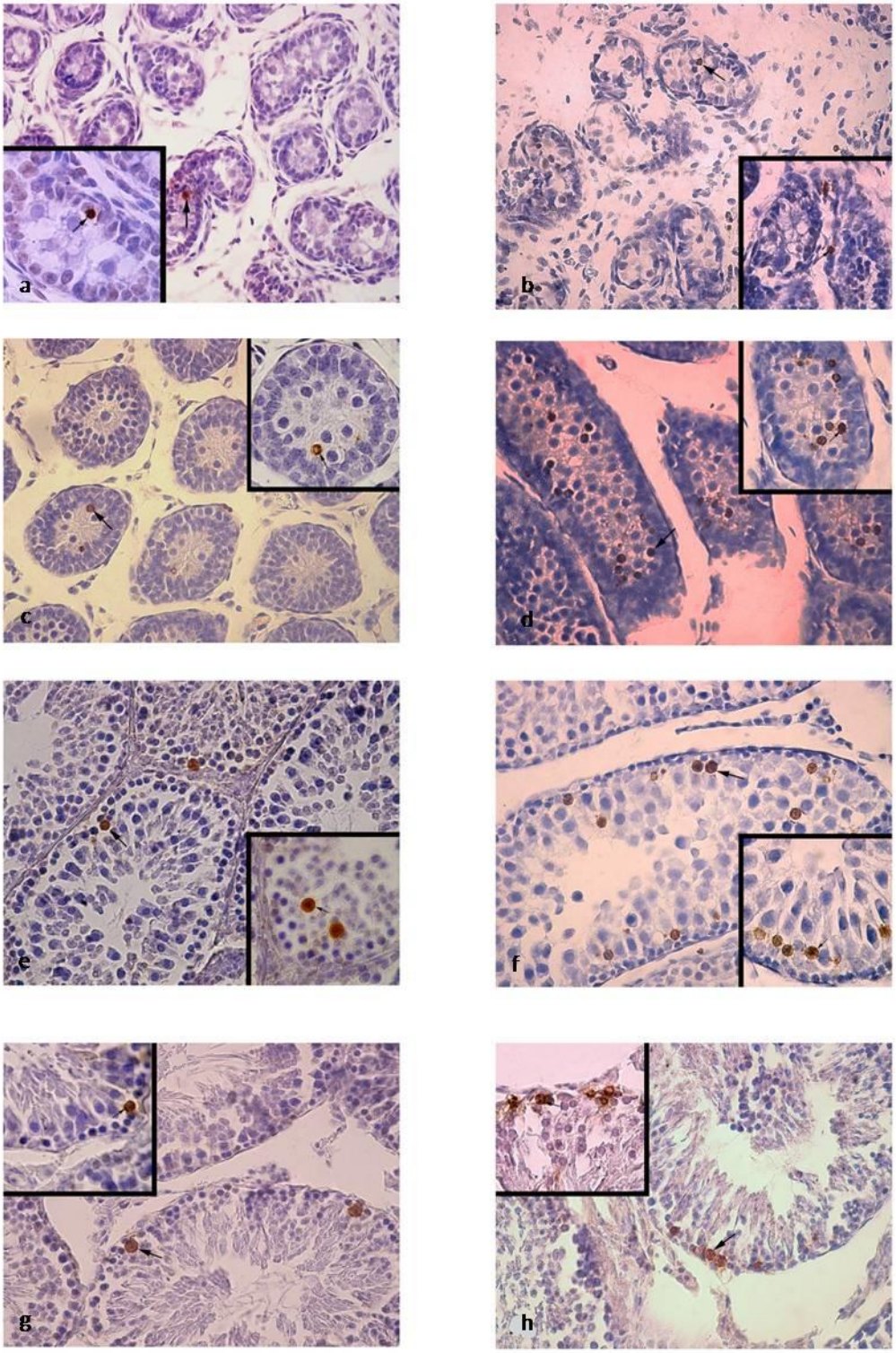


Figure 6 TUNEL-positive spermatogenic cells (➞) in seminiferous tubules in control 0 days (a), 15 days (c), 30 days (e), 90 days (g) groups; increase in the number of TUNEL-positive spermatogonium (➞) in alcohol 0 days (b), 15 days (d), 30 days (f), 90 days (h) groups.
Original magnification: a, b, c, d, e, f, g, h x400, insert:x1000.

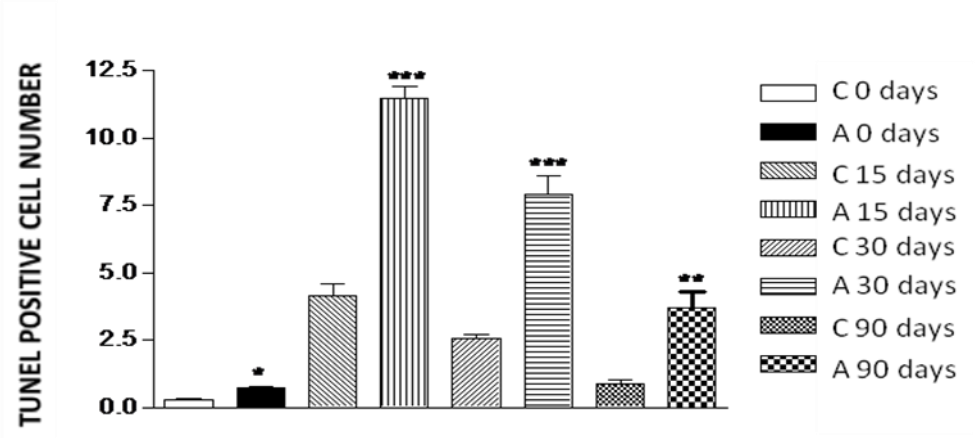


Figure 7 The graph of TUNEL positive cell number in control and alcohol groups. *: p<0,05, **P <0.01, ***P < 0.001 compared with control groups.

Conclusion:

Testicular development is a process which includes cell proliferation, differentiation, migration and apoptosis (Emanuela, 2001). Germ cells in the seminiferous cords differentiate from primordial germ cells and named as gonocytes (El Sokary, 2001). First morphological changes of gonocytes start at 13.5-14.5 days of embryonic period with producing of testicular cords. Sertoli cell proliferation continues postnatal 3rd week. Sertolicell proliferation continues till postnatal 3rd week. On the other hand, gonocytes proliferates till 17.5th day of embryonic period, stops to proliferate late embryonic period and enter the silent period till birth (Jangueria LC., 1998). Multidimensional differentiation of sprematogonium depends on environmental factors and intercellular interactions in seminiferous tubules (Ross, 1989).

In utero ethanol application causes Fetal Alcohol Syndrome (FAS). FAS is characterized with low body weight, defects of central nervous system, mental retardation, abnormal face development, low testes weight in the newborn. Gestational 18-19 day is important for genital system development and sexual maturation in male rats. Recent studies showed that in utero alcohol application caused defects in sexual development (Malminen, 2003, Salonen, 1990, Koh, 2006).

In males, chronic alcohol drinking leads functional defects in reproductive organs (Van Thiel, 1980). These patients have lower diameter testes and number of germ cells. Another study showed that 30 days long alcohol exposed caused testicular atrophy in adult male rats (Emanuela, 2001). In experimental studies, chronic alcohol using give rise to degenerative changes of germ cells. Reduction of Leydig cell function appears with testicular atrophy and sterility (Zumbiner, 1991). In our study, we demonstrated that male pubs of alcohol exposed pregnant rats have reduction of total body weight and area with regression of testicular development. Moreover, it was point out that there was reduction and disorganization of seminiferous tubules and widespread mesenchymal connective tissue. Additionally, we demonstrated that there was atrophic tubules and degeneration of spermatogenic germ cells in postnatal 90 days mature group after in utero alcohol application.

Testicular germ cell apoptosis is very important in mammal's spermatogenesis. The balance of apoptosis with cell proliferation produced in normal spermatogenesis process effects development of healthy spermatogenesis (Zhu, 2000, Anderson, 1995). Apoptosis starts in gestational 14th day in rodent testes (Zhu, 2000). Programmed cell death occurs optimum number in germ cells of normal spermeotogenesis (Anderson, 1995, Ross, 1989). Previous studies demonstrated that increase or decrease in germ cell apoptosis give rise to abnormal spermatogenesis and therefore it causes male infertility ((Attanasio, 1990, Villata, 1997). Experimental studies show that application of different testicular toxic agents cause increase in apoptotic germ cells (Stevenson, 1998). Previous studies showed that ethanol leads to oxidative stress in testes (Rosenblum, 1985). Ethanol produces reactive oxygen species by decreasing lipid peroxidation. Reactive oxygen species induces apoptosis in spermatocytes and spermatogonium initially (Malminen, 2003). Ethanol induced germ cell apoptosis causes male infertility due to testicular atrophy (Zhu, 2000). In our study, we observed that in utero ethanol application led to significantly increase in apoptotic cells in seminiferous tubules in all groups.

Blood-testes barrier is responsible for the protection from hazardous substance and immunologic properties during the development of germ cells. This protection is necessary because some agents abolish meiotic cell

division process. Developing germ cells need protection. Because expressing protein and forming new cells as spermatozoa may perceive as foreign antigens.

Many in vivo studies examined blood-testes barrier for observing the tight junction dynamics. Postnatal 14–20-day old rats,which have not developed blood-testes barrier yet, were observed relation between apoptosis and blood-testes barrier. In this study, it was emphasis that developmental arrest in blood-testes barrier depends on increment of apoptosis in zygoten and pakiten spermatocytes (Morales, 2007). Blood-testes barrier were observed in testicular damage induced by different agents in embryonic period and experimental cryptorchidism/orchiditis. It was reported that blood-testes barrier damage occurs due to disrupted tight junction proteins between proliferating and differentiating Sertoli cells in cryptorchid mouse, rat and humans (Pelletier, 1997). In utero radiation and postnatal hyperthermia induced rats model showed that the distribution of ZO-1 and occludin protein damage caused increment of apoptotic cell number depending on blood-testes barrier degeneration (Erkanlı Şentürk, 2012). In parallel to this study, we observed diminution of ZO-1 and occludin tight junction proteins in alcohol applied groups. Alcohol application in pregnancy period may affect synthesizing tight junction proteins or altering of interactions between tight junction proteins. So, they may lead to decrease in immunoreactivity, severe degeneration in tight junction regions.

Consequently, according to our results expose to alcohol at pregnancy period reduced the testicular weight and area, increased in number of seminiferous tubules and apoptotic cell of spermatogenic lines, decreased in haploid cell number and ZO-1 and occludin tight junctions. According to these results, alcohol application leads irreversible damage in spermatogenic cells in long period. Alcohol application in pregnancy period effects the development of male infertily in adult period, so it has a place in to shed the light on treatment of male infertility.

References

Anderson, J. M. (1995). Tight junctions and the molecular basis for regulation of paracellular permeability. . *Am J Physiol* , 467-475.

Attanasio, A. S. (1990). Ultrastructural detection of DNA strand breaks by in situ end-labelling techniques. . *J. Pathol.* , 27-35.

Byers, S. G. (1991). Development of Sertoli cell junctional specializations and the distribution of the tight-junction-associated protein ZO-1 in the Mouse testis. . *Am J Anat* , 35-47.

Cyr, D. G. (1999). Cellular Immunolocalization of occludin during embryonic and postnatal development of the mouse testis and epididymis. *Endocrinology* , 3815-3825.

El Sokary, G. H. (2001). Quantitative study on the effects of chronic ethanol administration on the testis of adult male rat. *Neuro Endocrinol Lett* , 93-99.

Emanuela, M. E. (2001). Alcohol and the male reproductive system. . *Alcohol Res Health.* , 282-287.

Erkanlı Şentürk, G. E.-E. (2012). Distribution of Zonula Occludens-1 and Occludin and alterations of testicular morphology after in utero radiation and postnatal hyperthermia in rats. *Int. J. Exp. Path.* , 438–449.

Fiorini, C. T.-E. (2004). Sertoli cell junctional proteins as early targets for different classes of reproductive toxicants. . *Reprod Toxicol* , 413–421.

Hess, R. A. (1988). Acute effects adn long-term sequelae of 1,3-dinitrobenzene on male reproduction in the rat II. Quantitative and Qualitative Histopathology of the Testis. . *J. Androl.* , 327-342.

Jangueria LC., C. J. (1998). *Temel Histoloji* . İstanbul: Barış Kitabevi.

Koh, P. a. (2006). Ethanol exposure decreases cell proliferation and increases apoptosis in rat testes. *J Vet Med Sci* , 1013-1017.

Malminen, M. K.-L. (2003). Immunohistological distribution of the tight junction components ZO-1 and occluding in regenerating human epidermis. . *British J of Dermatology* , 255-260.

McGivern, R. F., Handa, R. J., & Redei, E. (1993). Decreased postnatal testosterone surge in male rats exposed to ethanol during the last week of gestation. *Alcohol. Clin. Exp. Res* , 1215- 1222.

Morales, A. M. (2007). Apoptosis and blood-testis barrier during the first spermatogenic wave in the pubertal rat. . *Anat Rec (Hoboken)* , 206-14.

Obe, G. R. (1979). Mutagenic, cancerogenic and teratogenic effects of alcohol. *Mutat Res.* , 229-59, .

Pelletier, R. M. (1997). Differential distribution of the tight junction associated protein ZO-1 isoforms α+ and α- in Guinea pig sertoli cell: a possible association with f-actin and G-actin. . *Biology of Reproduction.* , 367-376.

Rosenblum, E. G. (1985). Lipid Peroxidation: a mechanism for ethanol-associated testicular injury in rats. . *Endocrinology* , 311-318.

Ross, H. R. (1989). *Histology: A text and atlas. 2nd edition.* Williams & Wilkins; Revised Reprint Edition .

Salonen, I. a. (1990). Effects of chronic ethanol diet of pituitary-testicular function of the rat. . *Biol Reprod.* , 55-62.
Stevenson, B. R. (1998). The tight junction: morphology to molecules. . *Annu Rev Cell Dev Biol* , 89-109.
Udani, M. P. (1995). Effects of in utero exposure to alcohol upon male rats. . *Alcohol Clin Exp Res.* , 355-359.
Van Thiel, D. G. (1980). Alcohol and sexual function. *Pharmacol Biochem Behav.* , 125-129.
Villata, J. B. (1997). Testicular function in asymptomatic chronic alcoholics: relation to ethanol intake. *Alcohol Clin Exp Res.* , 128-133.
Wilson, M. a. (1997). Gonadotropin Secretion in Infantile Rats Exposed to Ethanol In Utero. . *Alcohol* , 497-501.
Zhu, Q. M. (2000). Ethanole exposure enhances apoptosis within the testes. . *Alcohol Clin. Exp. Res.* , 1550-1156.
Zumbiner, B. L. (1991). Identification of a 160-kDa polypeptide that binds to the tight junction protein ZO-1. . *Proc Natl acad Sci* , 3460-64. .