5. ULUSLARARASI HİPOKRAT TIP VE SAĞLIK BİLİMLERİ KONGRESİ

5th INTERNATIONAL HIPPOCRATES CONGRESS ON MEDICAL AND HEALTH SCIENCES

hippocrates congress

18-19 DECEMBER
2020

TAM METİN KİTABI
PROCEEDING BOOK

EDİTÖRLER/EDITORS

ASSOC. PROF. DR. AHU PAKDEMİRLİ

ASSOC. PROF. DR. MERİÇ ERASLAN

Publishing Director / Yayın Yönetmeni: Muhammet Özcan
Editors/ Editörler: Assosc. Prof. Dr. Ahu PAKDEMİRLİ –
Assoc. Prof. Dr. Meriç ERASLAN
Cover Design / Kapak Tasarımı: Emre Uysal

ISBN: 978-625-7813-39-6

Asos Yayınevi
1st Edition / 1.baskı: December/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

5th International Hippocrates Congress on Medical and Health Sciences

December 18-19, 2020

5. Uluslararası Hipokrat Tıp ve Sağlık Bilimleri Kongresi

18-19 Aralık 2020

PROOCEDING
TAM METİN KİTABI

Editors / Editörler

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

Düzenleme Kurulu Başkanı

Doç. Dr. Ahmet Yılmaz, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Türkiye

Doç. Dr. Noureddin Karimi, Tahran Sosyal Refah ve Rehabilitasyon Bilimleri Üniversitesi, Iran

Düzenleme Kurulu

Prof. Dr. Ellie Abdi, Montclair State Üniversitesi, ABD

Prof. Dr. Goran Krstačić, Osijek Josip Juraj Strossmayer Üniversitesi, Hırvatistan

Doç. Dr. Meriç Eraslan, Akdeniz Üniversitesi, Türkiye

Dr. Ali Bekraki, Trablus Devlet Hastanesi, Lübnan

Dr. Fariz Salimov, Çukurova Üniversitesi, Türkiye

Bilim ve Hakem Kurulu

Prof. Dr. Ellie Abdi, Montclair State Üniversitesi, ABD

Prof. Dr. Goran Krstačić, Osijek Josip Juraj Strossmayer Üniversitesi, Hırvatistan

Prof. Dr. Halit Demir, Van Yüzücü Yıl Üniversitesi, Türkiye

Prof. Dr. Mehmet Karaca, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Türkiye

Prof. Dr. Nermina Hadzigrahic, Tuzla Üniversitesi, Bosna-Hersek

Prof. Dr. Nizami Duran, Mustafa Kemal Üniversitesi, Türkiye

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

Doç. Dr. Ahu Pakdemirli, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr Gizem ÇALIBAŞI KOÇAL, Dokuz Eylül Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Elif Güler KAZANCI, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Meriç Eraslan, Akdeniz Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Rahib Aliyev, Azerbaycan Tıp Üniversitesi, Azerbaycan

Doç. Dr. Reşit Mahmutov, Azerbaycan Tıp Üniversitesi, Azerbaycan

Dr. Öğr. Üyesi Antonija Krstacic, Osijek Josip Juraj Strossmayer Üniversitesi, Hırvatistan

Dr. Öğr. Üyesi Reza Behdari, Islamic Azad Üniversitesi, Tahran, Iran

Dr. Öğr. Üyesi Mir Hamid Sleaihan, Islamic Azad Üniversitesi, Iran

Dr. Ali Bekraki, Trablus Devlet Hastanesi, Lübnan

Dr. Mayra Sersenbayeva, Ahmet Yesevi Üniversitesi, Kazakistan

Dr. Razbaygul Bolatkızı, Hovd Devlet Üniversitesi, Moğolistan

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

The Effect of Inhibitors and Antagonists on The Hedgehog Signaling Pathway 1

Drug Resistance Mechanisms of Colorectal Cancer 6

Üniversite Gençliğinin Sağlık Yaşam Davranışları Üzerine Bir Değerlendirme 10

Diabetes Mellitusta İnsülin İle Tiroid Hormonlarının Antioksidan Enzimler ve Lipid Peroksidasyon Ürünleri Üzerine Etkileri.....16

Türkiye'deki Anatomi Yayınlarının Bibliyometrik Analizi 29

Malnutrisyonlu Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisi Prevelansı 33

MK2 Geninin Hipoksik Kültür Koşullar Altında Mezenkimal Kök Hücrelerin Proliferasyonu ve Farklılaşması Üzerindeki Etkileri 36

Atipik Küçük Asiner Proliferasyonu ile C-Myc İmmünohistokimya Arasındaki İlişki 56

Behçet Hastalığında Uyarılma Potansiyeli (UP) ve Elektrodermal Aktivite (EDA) Değişiklikleri 62

COVID-19 Tedavisinde Vitaminlerin Yeri ve Önemi.....71

Periorbital Ödem Yakınması İle Başvuran Bir Hastada Akut Enfeksiyoz Mononükleoz. 77

Maksiller Tüberden Elde Edilen Bağ Doku Greftlerinin Klinik, Histolojik ve Moleküler Özelliklerinin Değerlendirilmesi.....80

Endodontik Vakalarda Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi Kullanımı 86

İki Tip Bağlayıcı Ajanın Pulpa Fibroblast Hücreleri Üzerindeki Sitotoksik Etkilerinin Değerlendirilmesi.....96

Tesadüfen Teşhis Edilen Asemptomatik Elonge Stiloid Çıkıntı Olgularının Klinik ve Radyografik Olarak İncelenmesi.....112

Periodontitisli Bireylerde Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavinin İleri Basamak Çözücü Lipid Mediatörleri Üzerindeki Etkisinin Değerlendirilmesi 119

CPP-ACP Kompleksi İçeren İki Farklı Diş Kreminin Sitotoksisitesinin Değerlendirilmesi 127

Pişirme Tekniklerinin Isıl İşlem Kontaminantları Üzerine Etkisi 132

"Covid-19 Pandemi Sürecinde Tıbbî Stokların Öngörülemeyen Seyri" 138

Şiddetli Hipopotasemiyle Seyreden Anoreksiya Nevrosa Olgusu 142

Serebral Palsili Çocuk Hastalarda Nörogörüntüleme, Etoloji, Klinik Bulgular ve Eşlik Eden Problemlerin Değerlendirilmesi 144

Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesinde 2004- 2012 Yılları Arasında Kan Kültürlerinde Üreyen *Enterobacteriaceae* Üyelerinin Genişletilmiş Spektrumlu Betalaktamaz ve Karbapenemaz Pozitifliklerinin Değerlendirilmesi 147

Hemodiyalize Giren Diyabetik Hastalar ile Diyabetik Olmayan Hastalarda Diyaliz Yeterliliğinin Karşılaştırması.....167

Obstruktif Uyku Apne Sendromu Olan Hastalarda Farklı Yaş Grupları Arasındaki Apne-Hipopne İndeksi ve Vücut Kitle İndeksi Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması 172

Migren Hastalarında Yaşam Kalitesi ve Özürlülüğün Değerlendirilmesi 176

Distal Koledok Tümörünü Taklit Eden Meme Kanseri Metastazı.....180

Treatment Methods and Survival in Small Cell Lung Cancer: An Ancient Experience 185

The Oxygen Reserve Index and Lung Ultrasonography in Management of H1n1-Related Acute Respıratory Distress Syndrome in a Pregnant Patıent 188

Pamukkale Üniversitesi Honaz Organize Sanayi Bölgesi Semt Polikliniğine Başvuran 20-70 Yaş Arası

Kadınların Meme Kanseri ve Tarama Yöntemleri Hakkında Bilgi, Tutum ve Davranışlarının Değerlendirilmesi 194

Kardiyovasküler Cerrahi Geçiren Hastalarda Serum Ürik Asid/kreatinin Oranı ile Akut Böbrek Hasarı İlişkisinin Değerlendirilmesi 211

HbsAg Pozitif Somalili Hastalarda Trombosit Parametrelerinin Değerlendirilmesi 214

Yüksek Akımlı Nazal Kanül Oksijenizasyon Tedavisi Alan Bronşiolitli Hastalarda Modifiye Wood's Klinik Astım Skorunun Değerlendirilmesi 220

Hipertansiyonda Rosuvastatin ve Amlodipinin Oksidatif Stres ve Vaskuler Cevaplara Etkileri 231

Hematolojik Malignitesi Olan Hastalarda Serum Siyanokobalamin Düzeyi ve Öneminin Değerlendirilmesi 243

Tiroktoksikoz Ayırıcı Tanısında Serbest Tiroid Hormon Düzeyleri ve T3/T4 Oranının Önemi 256

The Importance of Free Thyroid Hormone Levels And T3/T4 Ratio In The Differential Diagnosis of Thyrotoxicosis 258

Hipertrofik Kardiyomiyopati Hastalarında Stres Ekokardiyografi ve NT-pro BNP Düzeyi 260

Intraparenchymal Hemorrhagic Stroke and Lipid Parameters 266

Erken Dönemde Sigara Bırakma ile İlişkili Faktörlerin İncelenmesi 273

Toplumda Covid-19 Anksiyete Düzeyi ile Çocuklarda Covid-19'a Bağlı Hastalık Riski Bilgi Düzeyi İlişkisi 277

Kanser Hastalarında Sosyal Medya Kullanımı 283

Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalarında Mikroalbüminüri ile 25-(OH) Vitamin D Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi 286

Depresyon Hastalarında Oksidatif Stresin Kliniğe Yansıması 291

Recurrent Cerebral Venous Sinus Thrombosis Presenting with Nonconvulsive Status Epilepticus in Ankylosing Spondylitis Patient: Case Report 295

Santral Sinir Sistemi Tutulumu Bulguları İle Ortaya Çıkan COVID-19: Olgu Sunumu 301

Parkinson Hastalarında Depresyon ve Anksiyete ile Kognitif Bozukluk İlişkisi 305

Tanı Anında 50 Yaşın Altında Olan Multıple Myelom Hastalarında Klinik Prezentasyon ve Prognoz 314

Lower Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio (APRI) Score and Reversion of Alanin Aminotransferase to Aspartat Aminotransferas Ratio Could Predict Covid Infection in Emergency Unit 321

Parsiyel Epilepsi Hastalarında Hemisfer Lateralizasyonunun ve Nöbet Sıklığının GGT İle İlişkisi 323

Desferrioksamin ile Düzenli Şelasyon Tedavisi Gören Beta Talasemi Majör Hastalarının İşitme ve İç Kulak Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi 328

Behçet Hastalarında Kır Gen Polimorfizminin İncelenmesi 333

Hafif Şiddette Egzersiz Sonrası Gelişen Rabdomiyoliz: Olgu Sunumu 344

Down Sendromlu Bir Olguda Trikotillomani 347

Endobronşiyal Ultrason İle Mediastinal Lenf Nodlarına Yönelik İşlem Yapılan Hastalarımızın Retrospektif Analizi 349

Erzurum Mareşal Çakmak Devlet Hastanesi'ne Başvuran 20 Yaş ve Altı Askerlerde Hepatit B Seroprevalansı 355

Antegrad Üreteral Stentleme Abdominopelvik Cerrahi Sonrası Üreteral Ligasyon ile Komplike Olguların Tedavisinde Kullanılabilir mi? Nadir Bir deneyim Eşliğinde İatrojenik Üreteral Travma Yönetiminde Yeni Bir Öneri 359

Ankilozan Spondilit ve Multipl Skleroz Birlikteliği: Olgu Sunumu 363

Paklitaksel Toksisitesi Oluşturulmuş Sıçanlarda *Aesculus hippocastanum* Bitki Ekstresinin Etkilerinin İncelenmesi 367

COVID-19 Nedeniyle Yatarak Tedavi Gören Pediatrik Hastalarda Ebeveynlerin Anksiyetesinin Araştırılması 377

Acil Servisin Covid-19 Öncesi Dönemle Covid-19 Sonrası Dönemin Karşılaştırılması 382

Acil Serviste Kan Transfüzyonu Yapılan Hastaların İncelenmesi 385

Akut Apandisitin Nadir Bir Nedeni Amebiazis! 388

Pemfiguslu Hastalarda Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi* 391

Geriatrik Hasta Popülasyonunda Normal Bazal Ganglion Ve Talamusun Bilgisayarlı Tomografi Hounsfield Unit Değerleri 413

Erken Doğan Bebeklerde Kök Hücre ve Rejeneratif Tıbbın Önemi 417

Intubation İndice Tracheal Pseudomembrane in a Child: A Rare Case Report 422

Çocuklarda COVID-19'un Cilt Belirtileri 424

Antenatal Hidronefroz Tanılı Olguların Uzun Dönem İzlem Bulgularının Değerlendirilmesi 428

***DCC* Geninde Yeni Nonsense Mutasyonu Olan Konjenital Ayna Hareketi Bozukluğu 436**

Çocuklarda Akut Post Streptokoksik Glomerülonefritte Mannoz Bağlayıcı Lektin Gen Polimorfizmi 440

Kronik Miyeloproliferatif Neoplazilerde Kemik İliği Fibrozu ile Splenomegali ve JAK2 Gen Mutasyonu Arasındaki İlişki 445

Hodgkin Hastalarımızda Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi 459

Volume of Prostate(VP) and Post-Micturition Residual Volume (PMRV) in Patients With COVID-19 Infection 471

A New Method of Ergonomics Risk Assessment to Analyse Musculo-Skeletal Difficulties in Vehicle Manufacturing Sector: LeanErgonomics Assessment 473

Prostat Kanseri Hücre Hatlarında E-Cadherin DNA Metilasyonunun Apoptotik Yolak Üzerine Etkisi 483

COVID-19 Pandemi Sürecinde Emzirme Sürecine Karar Verme 494

Hemşirelik Öğrencilerinin Dijital Okuryazarlık Düzeylerinin Tamamlayıcı ve Alternatif Tıbba Karşı Tutumlarına Etkisi 499

Olgu Sunumu: Özofagus Varis Kanamalı Bireyin Marjoy Gordon'un Fonksiyonel Sağlık Örüntüleri Modeli'ne Göre Değerlendirilmesi 507

Synthesis, Cytotoxic Activity, and Molecular Modelling of Some Novel Benzoxazole Derivatives 514

Rotator Kılıf Patolojilerine İkincil Gelişen Skapular Diskinezi Tedavisinde Rijit ve Kinezyo Bantlamanın Ağrı Şiddeti, İşlevsellik ve Eklem Pozisyon Hissi Üzerine Etkisi 524

Çoklu Seviye Servikal Spondilotik Myelopatili ve Osteoporozlu Hastalarda Servikal Pediküler Enstrümantasyon ve Dekompresyon Uygulaması Sonuçları 532

Yeni Yaralanma Suçlarının Adli Tıp Açısından Değerlendirme Rehberinin Göğüs Cerrahisi Branşıyla İlgili Getirdiği Yenilikler 538

Evaluating Postoperative Hypocalcemia Frequency and Associated Factors in Patients Undergoing Thyroidectomy 541

Sezaryende Anestezi Uygulamaları Konusunda Bilgi Kaynağı Olarak Youtube 546

Türkiye' de Yoğun Bakım Uzmanlarının H-Indexlerinin Scopus İndexlerine Göre Taranması 552

Çocuk Yaş Grubu Yabancı Cisim Aspirasyonlarında Tanı Ve Tedavide Yasal Sorumluluklar.....557

Comparison of Ultrasonography Guided Serratus Anterior Plane Block and Thoracic Paravertebral Block in Video-Assisted Thoracoscopic Surgery: A Prospective Randomized Double-Blind Study....560

Lokal Hipertermik İntraperitonel Kemoterapi Uygulamasında Büyüme Hormonu Kullanımının Kolon Anastomozu Üzerine Olan Etkisi 569

Cerrahi Olarak Tanısı Konulan Geriatrik Lenfoma Hastalarının Retrospektif Analizi.....575

Diz ve Total Kalça Protezi Uygulanan Hastalarda Sürekli Spinal ve Kombine Spinal-Epidural Anestezi Tekniklerinin Hemodinami ve Postoperatif Analjezi Üzerine Etkileri 581

The Effect of Esmolol on QT and QTc Time and Stress Hormones In Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery 595

Ekstraperitonel Sezeryan, Hasta İcin Güvenli ve Konforlu Mu' 604

Ürotelyal Karsinomlarda Mikropapiller ve Sarkomatoid Morfolojinin HER-2 ile İlişkisi.....606

Parotidektomi Sonuçlarımızın Retrospektif Analizi.....613

Nadir Görülen Bir Akut Apandisit Nedeni Olarak Tubülovillöz Adenom Olgu Sunumu ve Literatür Taranması 618

Olgu Eşliğinde Mini Laparotomi ile Pull (Ponsky) Tekniği Kullanılarak Cerrahi Perkütan Gastrostomi Uygulaması 620

Kolesistektomi Sonrası Safra Kesesinin Rutin Histopatolojik İncelemesi Gerekli Mi? 623

Göz Kapağının Nadir Enfeksiyonlarından olan Nekrotizan Fasiitin İmmunokompetan ve İmmunsupresif İki Farklı Hastadaki Klinik Seyri.....626

Is Spontaneous Ovarian Hyperstimulation Syndrome Seen in Advanced Maternal Age? 633

Evaluation of Corneal Langerhans Cells in Patients with Inactive Thyroid Ophthalmopathy by using an in vivo Confocal Microscopy 638

Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı: Tek Merkez Sonuçları.....644

Anterior Cervical Revision Surgery in Spinal Degenerative Diseases: Long-term Results.....646

Kahramanmaraş İlinde Nöral Tüp Defekti Olguları (2000-2018).....648

Evaluation and Comparison of the Pre-operative Clinical and Demographic Status of the POAG and PEXG Patients Undergone Trabeculectomy or Trabeculectomy Combined with Phacoemulsification 656

Management And Microbiological Profile of Microbial Keratitis in The Past Five Years 662

Kronik Otitis Mediaya Bağlı Fasiyal Sinir Paralizisine Yaklaşım 666

Halluks Valgus Tedavisinde Scarf Osteotomisinin Tek Vida Tespit Sonuçlarımız 673

Dirsek Kırıklı Çıkıklarında Cerrahi Tedavi Sonuçlarımız 675

İnkarsere Dev Rektal Adenom: Olgu Sunumu 678

Transrektal USG İle Yapılan Prostat Biyopsisinde Periprostatik Sinir Blokajına Ek Olarak Uygulanmış İki Analjeziğin VAS Ve Memnuniyet Anketi İle Karşılaştırılması.....681

İlerleyici Keratokonusta Hızlandırılmış Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Tedavisi (Korneal Crosslinking).....692

Nadir Görülen Trofoblastik Lezyon- Plasental Site Nodül Olgularının İncelenmesi 707

Sağ Ana İliyak Arter Endovasküler Stent Greftleme Sonrası Sağ Süperfisiyal Femoral Arterin Akut Oklüzyonu: Olgu Sunumu.....715

Tromboze Hemoroidlerde Tedavi Seçimi 719

Varikosel Dereceleri Arasında Sperm Vitalite ve Morfolojilerin Karşılaştırılması 724

Spontan Safra Yolu Perforasyonu: Nadir Bir Akut Batın Nedeni 736

Lomber Spinal Füzyon Cerrahisinde Topikal Vankomisin Kullanımının Dren Çekilme ve Hastanede Yatış Süresine Etkisi 740

Sezaryen Operasyonlarında Spinal Anestezi İçin Kullanılan İki Farklı Düşük Doz Bupivakainin Anestezi Kalitesi ve İntraoperatif Hemodinamiye Olan Etkilerinin Karşılaştırılması 744

Effect of Age and Alarm Symptoms on Endoscopy Findings in Patients Who Have an Upper GI Endoscopy Due to Dyspepsia 754

Dispepsi Nedeniyle Üst Endoskopi Yapılan Hastalarda Yaş ve Alarm Semptomlarının Endoskopi Bulgularına Etkisi 758

Inflamatuar Polibe Bağlı İnce Barsak İnvajinasyonu 760

Rivoraksaban Kullanılan Derin Ven Rombozlu Hastalarda Spontan Hematom Oluşması ve Yaklaşım 770

Yoğun Bakımda Tedavi Edilen ve Periferik Dolaşım Bozukluğu Gelişen Hastalarda İloprost İnfuzyonu Sonrası İskemi Değerlendirilmesi 773

Triküspid Kapağa Modifiye de Vega Anuloplasti Yapılan Hastaların Erken ve Geç Dönem Klinik ve Ekokardiyografik Sonuçları 777

Neovasküler Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu'nda İntravitreal Bevacizumab Tedavisinin Retina Katmanlarına Etkisi 791

Burun Kanaması Nedeniyle Polikliniğe Başvuran Hastaların Mevsimlere Göre Analizi 798

Postdural Ponksiyon Baş Ağrısı Yönetiminde Yeni Farmakolojik Yaklaşım: Olgu Sunum 801

Deneysel Olarak Karaciğer Rezeksiyonu Sırasında İskemik Önkoşullama Yapılan Ratlara Hepatektomi Öncesi Verilen Silimarin'in Karaciğer Rejenerasyonu Üzerine Etkisi 803

Kolorektal Kanser Taramasında Gaitada Gizli Kan (GGK) Testine Güvenmeli miyiz? 811

Gonore Tedavisi Altında Gelişen Yutma Güçlüğü: İlaca Bağlı Özefajit: Pill Özefajit 815

Ratlarda İntraabdominal Adezyonların Önlenmesinde Karboksimetilselüloz, Meloksikam ve Vitamin E'nin Etkisi 818

Niğde Mezbahasında Kesilen Koyunlarda *Neospora caninum* ve *Anaplasma ovis* Antikorlarının Araştırılması 820

El Cerrahi Planlanan Hastalarda Aksiller Blok Sonrası Geç İntraoperatif Methemoglobinemi: Vaka Sunumu 825

Popliteal Arter Embolisine Bağlı İskemik Ağrının Tedavisinde Psoas Kompartman Bloğu: Vaka Sunumu 828

Koroner Arter Bypass Cerrahisinde Greft Olarak Kullanımı Planlanan Sol İnternal Mammarian Arterin Uygunluğunun Değerlendirilmesinde Preoperatif Renkli Dupleks Doppler Ultrasonografi İncelemesinin Rolü 831

Kollum Femoris Kırıkları ve İntertrokanterik Femur Kırıklarında Artroplasti Sonuçlarının Değerlendirilmesi 839

Silostazol Etken Maddesinin Anjiogenik Etkilerinin Araştırılması 842

The Relationship of Clinical and Laboratory Parameters with Pregnancy Results in Patients with Early Membrane Rupture 853

Double Peptic Ulcer Perforation in a Covid -19 Patient. Report of An Extremely Rare Entity 863

Pankreatik Nöroendokrin Tümörlerin Bilgisayarlı Tomografi Bulguları ve Endovasküler Embolizasyonla Tedavisi 866

Primer Santral Sinir Sistemi Lenfomalarına Genel Bir Bakış 871

Testis Tümörleri: 3 Yıllık Retrospektif Çalışma 874

Primer Akciğer Adenokarsinomu ile Skuamöz Hücreli Karsinom Ayırımında ve Akciğerin Metastatik Adenokarsinomlarında P40, P63, MAdL ve TTF-1'in Rolü.....877

Kolorektal Adenom ve Karsinomlarda İmmunohistokimyasal COX-2, P53, CD10 ve E-Cadherin Ekspresyonunun Tanısal Yararı 900

Laparoscopic Gastrectomy for Gastric Cancer: A Low Volume Center Experience 918

Effect of Cytokine and Estrogen levels on Arthrocentesis Outcome in Female Patients with Temporomandibular Joint Disorders……...……..926

Presentation ID/Sunum No= 443

Oral Presentation / Sözlü Sunum

The Effect of Inhibitors and Antagonists on The Hedgehog Signaling Pathway

Aslıhan Karadağ[1], Hasan Kurter[1], Gizem Çalıbaşı Koçal[2], Gülsüm Gençoğlan[3], Hülya Ellidokuz[4], Yasemin Başbınar[2]

[1]Dokuz Eylul University Institute of Health Science Department of Translational Oncology
[2]Dokuz Eylul University Institute of Oncology Department of Translational Oncology
[3]Celal Bayar University Faculty of Medicine, Department of Dermatology
[4]Dokuz Eylul University Institute of Oncology Department of Preventive Oncology

Abstract

Cancer is a disease that has the highest mortality rate and incidence worldwide. Despite to fact that mechanisms of cancer are clarified day by day, there is still quite a lot unknown about the disease. Clarification of the signaling pathways will increase the knowledge about cancer and could be a guide in cancer diagnosis and treatment. The hedgehog signaling pathway is a new study field and there are lots of revealing studies about the pathway. It is involved in embryogenesis and cell proliferation, cell cycle, tissue regeneration, wound healing, and homeostasis. In recent studies indicate that abnormal Sonic Hedgehog (Shh) activation in adulthood plays a significant role in neoplastic growth, the process of cancer stem cells, and epithelial-mesenchymal transition (EMT) processes that lead to metastasis. In the absence of Hedgehog signal, Patched 1 (Ptch1) which is a member of the 12-transmembrane receptor, acts catalytically to inhibit the 7-transmembrane protein Smoothened (Smo) activity, to avoid its localisation to the cell membane. Hedgehog signaling pathway activation causes changes in the cilia in the cell membrane. Ptch removes the inhibition on Smo, and Smo is sequentially phosphorylated. After the action of the primary cilia, it allows it to modulate a cytoplasmic complex containing the FUSED suppressor (SUFU), which modifies the GLI transcription regulator, and thus GLI proteins separate and activate from the SUFU-GLI complex. So that, active Gli transcription factors are translocated into the cell nucleus and transcription of target genes that will respond to the Hedgehog signal. This expression of the Gli1 directly involved in cell proliferation. It is known that GLI transcription factors are affected by different pathways in up regulations and down regulations. The clarification of this interaction and inhibition of the Hedgehog signaling pathway with specific inhibitors and antagonists is considered an innovative way of cancer treatment.

Keywords: Hedgehog Signaling Pathway, Patched 1, Smoothened, Inhibition

Hedgehog Signaling Pathway

In embryogenesis, controlled cell division, proliferation, differentiation and programmed cell division are observed. Uncontrolled cell behaviors are also observed in carcinogenesis. Embryogenesis and carcinogenesis are similar in cell behavior, migration and differentiation, and these cell behaviors are controlled or stimulated by a number of signaling pathways. Hedgehog (Hh) signaling pathway adjusts various key advancing procedures, including embryogenesis, cell circumstance determination, wound healing, cell proliferation, tissue regeneration, tissue patterning, and homeostasis maintenance in vertebrates (Nüsslein-Volhard and Wieschaus,1980:287).

Defined three Hh ligans in vertebrates: Sonic Hedgehog, Indian Hedgehog, and Desert Hedgehog in the 1990s. Shh is the most frequently expressed in embryo and adult tissues. Abnormal Sonic Hedgehog (Shh)

activation activation has a role of neoplastic growth, the process of cancer stem cells, tumorigenesis, progression, epithelial-mesenchymal transition (EMT) processes that lead to metastasis, and drug resistance of various cancers(Briscoe and Thérond, 2013: 14). In vertebrates, Hh proteins are ligands of Patched 1 that is a 12-transmembrane protein, and when they bind to these receptors, the Hh signaling pathway is activated. These Hh ligands are modified with cholesterol at C-terminal so can bind to the membrane. After that modification palmitoyl can bind to the N-terminal of the ligand and perfectly activated HhN occurs(Varjosalo and Taipale, 2008: 22). According to research in 1996, the tumor suppressor property of the Patched1 gene in this signal pathway was determined (Hahn, et. Al, 1996: 85) and in 1998 it was revealed that the Smoothened (Smo) gene in this signal pathway has oncogene properties (Xie et. al., 1998: 391).

In mammalian, Hh signaling pathway activated by binding of the Hh to Patched 1 (Ptch), a transmembrane protein in the target cell. The lack of Hh signal, Ptch1 which is a member of the 12-transmembrane receptor acts catalytically to inhibit the 7-transmembrane protein Smoothened (Smo) activity, blocking its localisation to the cell membrane. Ptch prevents the binding of an endogenous intracellular small molecule, which is a Smo agonist, to Smo and transports this molecule out of the cell. With the binding of the Hh protein to Ptch, Ptch activity is lost, the suppressor effect of Ptch on Smo disappears, Smo becomes attenuated, and transmits the Hh signal to the cytoplasm.

Activating the Hedgehog signaling pathway causes changes in the cilia on the cell membrane. Ptch removes the inhibition on Smo, and Smo is sequentially phosphorylated. After the action of the primary cilia, it allows it to inflect a cytoplasmic complex involving the FUSED suppressor (SUFU), which alters the GLI transcription regulator, and thus GLI proteins separate and activate from the SUFU-GLI complex. So that, active GLI transcription factors are translocated into the cell nucleus and transcription of target genes that will respond to the Hedgehog signal. This expression of the GLI1 is directly involved in cell proliferation. GLI transcription factors are composed of 3 separate proteins, the transcription catalysts GLI1 and GLI2, and the transcription repressor GLI3. Since there is a strong dependence between active Hh signal and GLI1 expression, GLI1 is considered to be the most important indicator in the activation of this pathway (Huangfu, et. al.,2003:426). GLI activation rearranged by regulated various levels of phosphorylation by activators such as Akt, Ras, and Dyrk1 and inhibitors such as Protein Kinase A (PKA), glycogen synthase kinase 3β (GSK3β), Ren, and SuFu (Varjosalo and Taipale, 2008: 22).

Shh cascade activation may occur in different ways: defined 2 ways, canonical and non-canonical (Lézot, et. al., 2020:9). Canonical activation means GLI activated via HH-PTCH-SMO; non-canonical activations are of two types; Stimulation of GLI activity independent of Smo and Smo dependent but independent of GLI. When there is Smo-independent stimulation of GLI activity, activated by PI3K / AKT / mTOR, TGF, and activates SMAD3, RAF / MEK / MAPK ve KRAS / AR. If there is the Smo dependent but Gli independent activity, the Hh signaling positively regulates the WNT pathway, Regan, J. et al. reported that it reduces intracellular levels of cAMP due to wnt regulation in colon cancer stem cells (Regan, et. al., 2017: 21).

Inhibitors and Antagonists

Recently, many Hh signaling inhibitors have been synthesised or determined for use in research of cancer treatment in vivo, and in vitro. Using cell-based phenotypic screens, natural small molecules and several synthetic organizers of Smo, a visible member of the family of G protein-coupled receptors (GPCRs), have been discovered. Gupta et al. reported that many inhibitors and antagonists have found. They listed it as follows: Genistein, Curcumin, Robotnikinin, Cyclopamine, GDC-0449, IPI-926, LDE225, TAK-441, BMS-833923, LEQ 506, Cur-61414, PF-04449913, Epigallocatechin-3-gallate, Resveratrol, Arsenic Trioxide, GANT 61, HPI1-4 (Gupta, et. al.,2010:2). Mateska, I. et al. have been reported that Shh-producing cells send signals through the membrane-bound Shh to cells with only primary cilies at a short distance (Mateska, et. al., 2020: 219).

A search of the clinicaltrials.gov database reported thirty-eight clinical trials of GDC-0449 concentrated on the treatment of conflicting malignancies. In one trial, for instance, GDC-0449 was tried in Avastin (bevacizumab) combination and classic treatment in metastatic colon cancer. Treatment with GDC-0449 ends up in a decrease of symptoms and the data advises that GDC-0449 can be harmlessly used in classic agents combination. Regrettably, mutations in Smo and its downstream targets are ordinary and may cause GDC-0449 resistance (Dijkgraaf, et. al.,2011:71). Currently, many drugs for the Hh pathway act by blocking Smo and causing suppression of cell proliferation. However, the Hh signal can also vary by targeting components placed downstream of the Smo. Accordingly, several groups are trying to develop agents that

target GLI or other proteins in this pathway. For example, GANT61 is an Hh pathway inhibitor that targets GLI1 and GLI2. GANT61 has been shown to efficiently downregulate GLI expression, inhibit migration and cell proliferation, and lead to G1 retention and apoptosis (Yan, M et. a., 2011: 47). GANT61 can also reduce cell invasion by inhibiting GLI2 in human bladder transitional cell carcinoma (Mechlin, et. al., 2010:184).

Hh related natural products can be listed as follows: Cyclopamine (SMO), Genistein (GLI1), Curcumin (diferuloylmethane) (Shh, GLI1), Epigallocatechin-3-gallate (Ihh, GLI1), Resveratrol (GLI1) (Gupta, et. al.,2010:2). Cyclopamine derived from Veratrum californicum has been shown to bind directly to Smo, block the Hh pathway, and avoid transcription (Chen, et. al., 2002:16). In addition, cyclopamine decreases neurosphere formation in glioblastoma cell lines. In another study, since cyclopamine (a small molecule antagonist of Smo) advertises the translocation of Smo to cilia, but inhibits GLI activation, accumulation of Smo in cilies is not acceptable to transmit normal intracellular signals.

Some studies described that inhibition of Smo, one of the Hh signaling pathway proteins, up-regulated Caspase 3 then induced apoptosis (Singh, et. al. 2011:6). In another study, it has been reported that silencing GLI1 in glioblastoma cancer reduces the expression of Bcl-2 responsible for apoptosis and increases apoptosis (Chandra, et. al., 2015: 10). The Hh signaling also grants cancer cells to avoid apoptosis, which is the substitute mechanism in case DNA repair fails. So, by allowing cells to avoid apoptosis, the Hh signal creates a very important pathway for cancer development, progression, and metastasis.

Although Smo inhibitors have real potential to treat cancers, many cancers have alternative pathways (non-canonical pathways) to activate GLI signaling via effectors downstream of SMO, thus representing Smo inhibitors ineffective. In this respect, many inhibitors of GLI such as GANT61, GANT58, HPI-1, or HPI-2, have been synthesized and tested in various preclinical cancer models in recent years. Mechanically, GANT61, and GANT58 act in the nucleus to arrest transcriptional activity of GLI. Because they directly arrest activity of GLI, they are awaited to be active against GLI overexpressed cancers such as Ewing sarcoma (Lézot, et. al., 2020:9).

Stanton et al. explained a small molecule named Robotnikinin that attachs Shh and inhibits its signaling. They reported that Robotnikinin inhibits Shh signaling in a concentration-dependent manner. Robotnikinin inhibits the talent of the ShhN protein complex to dispatch its signal expeditiously to Ptch1 (Stanton, et. al., 2009:5). Over the last years, so much research has been devoted to the basic known of the Hh pathway, as well as the improvement of clinical-level Hh pathway modulators. Hh pathway could be an attractive aim for cancer therapy. Inhibition of Hh pathway activity by various small molecules has led to the development of new therapeutic strategies. Two Hh pathway inhibitors, vismodegib approved in 2012 and sonidegib approved in 2015 by the US Food and Drug Administration (FDA) as a new treatment of metastatic basal cell carcinoma (Xin, et. al., 2018: 38).

Conclusion

Hedgehog signaling pathway that has a key role in embrogenesis, influences and affects the up and down-regulation and other signaling pathways. So Hedgehog signaling can be an effective target for diseases related to mutation of Ptch or Smo or related up and down-regulation diseases. According to KEGG database, GLI transcription factor is directly related with cell proliferation. GLI expression and translocation to the nucleus occurs as a final result in the Hh signaling pathway. So inhibiting the pathway means inhibiting cell proliferation.

Inhibition of this pathway by blocking Ptch and Smo was also studied in our laboratory. Robotnikinin targeting Ptch as an antagonist and Vismodegib targeting Smo as an inhibitor were used in our study. During the study, synergistic effects of antagonist and inhibitor were observed with proliferation assays in *in vitro* cell culture. It is thought that a new perspective can be gained in cancer treatment due to abnormal Hedgehog activation by developing methods and adapting them to the *in vivo* and clinical treatments.

Acknowledgement

This work was supported by Dokuz Eylul University Scientific Research Coordination Unit (Project Number: 2020.KB.SAG.021)

References

Briscoe, J., & Thérond, P. P. (2013). The mechanisms of Hedgehog signalling and its roles in development and disease. Nature reviews. Molecular cell biology, 14(7), 416–429. https://doi.org/10.1038/nrm3598

Chandra, V., Das, T., Gulati, P., Biswas, N. K., Rote, S., Chatterjee, U., Ghosh, S. N., Deb, S., Saha, S. K., Chowdhury, A. K., Ghosh, S., Rudin, C. M., Mukherjee, A., Basu, A., & Dhara, S. (2015). Hedgehog signaling pathway is active in GBM with GLI1 mRNA expression showing a single continuous distribution rather than discrete high/low clusters. PloS one, 10(3), e0116390. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116390

Chen, J. K., Taipale, J., Cooper, M. K., & Beachy, P. A. (2002). Inhibition of Hedgehog signaling by direct binding of cyclopamine to Smoothened. Genes & development, 16(21), 2743–2748. https://doi.org/10.1101/gad.1025302

Dijkgraaf, G. J., Alicke, B., Weinmann, L., Januario, T., West, K., Modrusan, Z., Burdick, D., Goldsmith, R., Robarge, K., Sutherlin, D., Scales, S. J., Gould, S. E., Yauch, R. L., & de Sauvage, F. J. (2011). Small molecule inhibition of GDC-0449 refractory smoothened mutants and downstream mechanisms of drug resistance. Cancer research, 71(2), 435–444. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-2876

Gupta, S., Takebe, N., & Lorusso, P. (2010). Targeting the Hedgehog pathway in cancer. Therapeutic advances in medical oncology, 2(4), 237–250. https://doi.org/10.1177/1758834010366430

Hahn, H., Wicking, C., Zaphiropoulous, P. G., Gailani, M. R., Shanley, S., Chidambaram, A., Vorechovsky, I., Holmberg, E., Unden, A. B., Gillies, S., Negus, K., Smyth, I., Pressman, C., Leffell, D. J., Gerrard, B., Goldstein, A. M., Dean, M., Toftgard, R., Chenevix-Trench, G., Wainwright, B., … Bale, A. E. (1996). Mutations of the human homolog of Drosophila patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. Cell, 85(6), 841–851. https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81268-4

Huangfu, D., Liu, A., Rakeman, A. S., Murcia, N. S., Niswander, L., & Anderson, K. V. (2003). Hedgehog signalling in the mouse requires intraflagellar transport proteins. Nature, 426(6962), 83–87. https://doi.org/10.1038/nature02061

Lézot, F., Corre, I., Morice, S., Rédini, F., & Verrecchia, F. (2020). SHH Signaling Pathway Drives Pediatric Bone Sarcoma Progression. Cells, 9(3), 536. https://doi.org/10.3390/cells9030536

Mateska, I., Nanda, K., Dye, N. A., Alexaki, V. I., & Eaton, S. (2020). Range of SHH signaling in adrenal gland is limited by membrane contact to cells with primary cilia. The Journal of cell biology, 219(12), e201910087. https://doi.org/10.1083/jcb.201910087

Mechlin, C. W., Tanner, M. J., Chen, M., Buttyan, R., Levin, R. M., & Mian, B. M. (2010). Gli2 expression and human bladder transitional carcinoma cell invasiveness. The Journal of urology, 184(1), 344–351. https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.03.007

Nüsslein-Volhard, C., & Wieschaus, E. (1980). Mutations affecting segment number and polarity in Drosophila. Nature, 287(5785), 795–801. https://doi.org/10.1038/287795a0

Regan, J. L., Schumacher, D., Staudte, S., Steffen, A., Haybaeck, J., Keilholz, U., Schweiger, C., Golob-Schwarzl, N., Mumberg, D., Henderson, D., Lehrach, H., Regenbrecht, C., Schäfer, R., & Lange, M. (2017). Non-Canonical Hedgehog Signaling Is a Positive Regulator of the WNT Pathway and Is Required for the Survival of Colon Cancer Stem Cells. Cell reports, 21(10), 2813–2828. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.11.025

Singh, B. N., Fu, J., Srivastava, R. K., & Shankar, S. (2011). Hedgehog signaling antagonist GDC-0449 (Vismodegib) inhibits pancreatic cancer stem cell characteristics: molecular mechanisms. PloS one, 6(11), e27306. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027306

Stanton, B. Z., Peng, L. F., Maloof, N., Nakai, K., Wang, X., Duffner, J. L., Taveras, K. M., Hyman, J. M., Lee, S. W., Koehler, A. N., Chen, J. K., Fox, J. L., Mandinova, A., & Schreiber, S. L. (2009). A small molecule that binds Hedgehog and blocks its signaling in human cells. Nature chemical biology, 5(3), 154–156. https://doi.org/10.1038/nchembio.142

Varjosalo, M., & Taipale, J. (2008). Hedgehog: functions and mechanisms. Genes & development, 22(18), 2454–2472. https://doi.org/10.1101/gad.1693608

Xie, J., Murone, M., Luoh, S. M., Ryan, A., Gu, Q., Zhang, C., Bonifas, J. M., Lam, C. W., Hynes, M., Goddard, A., Rosenthal, A., Epstein, E. H., Jr, & de Sauvage, F. J. (1998). Activating Smoothened mutations in sporadic basal-cell carcinoma. Nature, 391(6662), 90–92. https://doi.org/10.1038/34201

Xin, M., Ji, X., De La Cruz, L. K., Thareja, S., & Wang, B. (2018). Strategies to target the Hedgehog signaling pathway for cancer therapy. Medicinal research reviews, 38(3), 870–913. https://doi.org/10.1002/med.21482

Yan, M., Wang, L., Zuo, H., Zhang, Z., Chen, W., Mao, L., & Zhang, P. (2011). HH/GLI signalling as a new therapeutic target for patients with oral squamous cell carcinoma. Oral oncology, 47(6), 504–509. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.03.027

Presentation ID/Sunum No= 442

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Drug Resistance Mechanisms of Colorectal Cancer

Hasan Kurter[1], Feriha Toksoz[2], Nazlı Mert-Ozupek[3], Hulya Ellidokuz4, Yasemin Basbınar[2], Gizem Calibasi-Kocal[2]

[1]Dokuz Eylul University, Institute of Health Sciences, Department of Translational Oncology
[2]Dokuz Eylul University, Institute of Oncology, Department of Translational Oncology
[3]Dokuz Eylul University, Institute of Health Sciences, Department of Basic Oncology
[4]Dokuz Eylul University, Institute of Oncology, Department of Preventive Oncology

Abstract

The standard treatment options of colorectal cancer include surgery, radiotherapy, and pharmacotherapy. These options can be used alone or in combination, which can be changed according to cancer type, stage, molecular characteristics, and patient's conditions.–Pharmacotherapy includes chemotherapeutic, hormonal, and immunotherapeutic agents that target to suppress cancer cell proliferation, apoptosis, or metastasis. However, cancer patients may show resistance to chemotherapeutic agents. Drug resistance occurs due to increased ATP-binding cassette (ABC) efflux transporter protein, DNA damage repair, drug target alteration, the trigger of the stem-like cell population, inhibition of the apoptosis, and epithelial-mesenchymal transition (EMT), etc. ABC proteins mediate the transportation of endogenous metabolites, xenobiotics, and drugs out of the cell. ABC protein superfamily members are P-glycoprotein (P-GP or ABCB1), breast cancer resistance protein (BCRP or ABCG2), and multiple drug resistance (MDR)-associated protein 1 (MRP1 or ABCC1). DNA damage repair mechanisms have a critical role in drug resistance. Particularly platinum-based drugs such as oxaliplatin, which is used in colorectal cancer treatment, bind to DNA cross-links and induces apoptosis.Nevertheless, drug resistance can develop platinum-based drugs through nucleotide excision repair and homolog recombination, and they reverse the DNA damage. Another important mechanism for drug resistance is EMT which is the mechanism to gain metastatic character of solid tumors. During EMT, the expression of cell adhesion receptors for cell-cell attachment decrease. Cytokines and chemokines released from the tumor microenvironment, also help to facilitate EMT and play an essential role in cell motility. Different circumstances during EMT are very important for developing drug resistance. For example, the increased expression of transforming growth factor β (TGFβ), which is the master switch driver for EMT, induces several survival pathways against chemotherapeutic drugs in colorectal cancer. Briefly, EMT supports the formation of metastatic character of tumor cells, and contributes to drug resistance which leads the cell survival.

Keywords: Drug resistance, colorectal cancer, epithelial-mesenchymal transition

Colorectal Cancer and Its Management

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer and the fourth most common fatal cancer worldwide. Approximately 1.2 million new cases and 600.000 death per year were reported per year. The incidence of CRC is low at younger than 50 years, but in the current situation it is increasing with aging. Interestingly, the incidence of CRC is higher in developed countries located in Europe, North America and in some parts of Asia (Brenner,et. al., 2014, 9927**)**.

Initiaon of CRC includes several molecular steps for the activation of oncogenes and functional loss of tumor suppressor genes. There are two different major pathways for CRC. The first one is the adenoma-carcinoma pathway (chromosomal instability), which is responsible from 70-90% of CRC cases. The second

one is the serrated neoplasia pathway that leads to 10-20% CRC. Chromosomal instability develops following genetic alterations via APC mutation.. After that, RAS activation or loss of TP53 function occurs. Oppositely, the serrated neoplasia pathway is associated with RAS, RAF mutations, and epigenetic alterations. These events lead to stable or microsatellite unstable cancer characterized by CpG island methylation phenotype (Dekker, et. al.,2019, 10207), (Yiu et. al., 2016, 3).

Treatment and management of CRC change according to tumor stage, location, and patient status. Surgical management is the first-line treatment for patients with CRC. However, cancer may recur in approximately 25-50% of patients after surgery (Misale et. al., 2014, 11). Therefore, the surgical operation can fail for the treatment of advanced and metastatic CRC (mCRC). Pharmacotherapy of CRC includes chemotherapeutic and biologic agents. Chemotherapeutic agents apply before surgery to diminish tumor size or after surgery prevent tumor recurrence. For example, the first chemotherapeutic agents are 5-Fluorouracil (5-FU) and capecitabine in CRC treatment. But, these agents are usually given in combination with oxaliplatin and irinotecan. The common chemotherapeutic agents used as a combination, are FOLFOX (5-FU/leucovorin/oxaliplatin), FOLFIRI (5-FU/leucovorin/irinotecan), CAPOX (capecitabine/oxaliplatin), and FOLFOXIRI (5-FU/leucovorin/oxaliplatin/irinotecan) (Dekker, et. al.,2019, 10207). Simultaneously, these agents could combine with biologic agents such as anti-EGFR or anti-VEGF antibodies (Messersmith, et.al., 2017, 5S), (Dekker, et. al., 2019, 10207). EGFR targeted monoclonal antibodies as cetuximab and panitumumab. They are used for metastatic CRC (mCRC) patients whose tumor harbors RAS mutation (Smith, et. al., 2018, 7) The use of chemotherapeutic agents may vary depending on patient specificity tumor characteristics.

Drug Resistance Mechanisms

Cancer cells develop resistance to chemotherapy through multiple mechanisms called multidrug resistance (MDR), and it is responsible for the failure of chemotherapy. MDR is categorized as natural or acquired resistance. While natural MDR is the primary insensitivity of tumor cells to a particular drug, acquired resistance develops after the exposure of the drug to the tumor cells over a while. In both natural and acquired resistance, the therapeutic dose of the medicine is ineffective and requires a greater concentration to show its cytotoxic effect (Kesharwani, et. al., 2018, 11). Resistance to a particular drug, may develop through many mechanisms such as activation of DNA damage repair mechanisms, blocked apoptosis pathway, epithelial-mesenchymal transition (EMT), increased expression of drug efflux proteins, etc. (Joyce, et. al., 2015, 5).

Apoptosis is the most common way of cell death by chemotherapeutic agents. It could be two ways, intrinsic or extrinsic pathways. The intrinsic pathway is responsible from mitochondria, and it includes caspase-9, AKT, and BCL-2 proteins. The extrinsic pathway proteins located on the cell surfacer area. Alteration of these proteins leads to drug resistance. Decreasing apoptotic proteins and increasing anti-apoptotic proteins cause the failure of chemotherapeutic response (Kesharwani, et. al., 2018, 11).

Some chemotherapetics, such as alkylating agents, attack to DNA, cause expression increment of DNA damage repair proteins, and develop drug resistance. For example, cisplatin which is platinum-based drug binds to DNA cross-link and cause DNA fractures. Therefore, the combination of chemotherapeutic agents and their inhibitors can apply for cancer treatments (Housman, et. al, 2014, 3).

EMT is a mechanism during which epithelial cells lose of cell-cell attachment to each other and achieve mesenchymal phenotype. EMT is the first step of the metastatic process in cancer. Increasing information sugest that EMT also is associated with drug resistance (Fischer, et. al., 2015, 7579).

EMT and cancer stem cells (CSC) indicate similar properties, and their drug resistance represents different phenomena of the same phenotype. EMT shares many same pathways like Wnt, Hedgehog, Notch with CSC. Therefore, cancer cells gain drug resistance through EMT, and they escape from apoptosis. For instance, transforming growth factor β 1 (TGF- β1), which is induced EMT, activation of several signaling pathways against to chemotherapeutic drugs in colorectal cancer (Brunen, et. al., 2013, 18).

EMT transcriptional factors (EMT-TFs) like Twist, Snail, Slug, ZEB and FOXC2 induce EMT and they are play a key role in drug resistance. These also induce ABC transporter proteins and pump drugs out of the cells. Therefore, drug accumlation and drug exposure with cells decreases (Wang, et. al., 2019, 2).

Resistance to Colorectal Cancer Drugs

5- FU is the first-line used chemotherapeutic drug for CRC patients. The most critical enzyme in 5-FU metabolism is thymidylate synthase (TS), and its increase expression level is associated with 5-FU drug resistance. The essential mechanisms responsible for 5-FU drug resistance are commonly epigenetic changes, microRNA (miRNA) irregularities, as well asthe induction of EMT induction (Blondy, et. al., 2020, 9).

Capecitabine, the first oral drug in CRC, is converted to 5-FU in the body by the thymidine phosphorylase (TP) enzyme. TP, the primary enzyme for the transformation of capecitabine to 5-FU, plays a crucial role in its resistance. High expression of TP presents a better response to capecitabine, while the loss of TP expression level causes drug resistance to capecitabine (Stark, et. al., 2011, 5).

Irinotecan is a derivate of semi-synthetic camptothecin and it inhibits the topoisomerase I. It undergoes modification in the cell, such as removal of the C10 group through carboxylesterase and it is metabolized to 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38). SN-38 shows better anti-cancer properties than irinotecan As increased the expression levels of enzymes responsible for the conversion of irinotecan to SN-38, such as carboxylesterases (CES), uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT), hepatic cytochrome P-450 (CYP3A), β-glucuronidase, the sensitivity of cells increasing to SN38 (Palshof, et. al., 2017, 1). Epigenetic changes are also responsible for developing resistance against irinotecan. Some changes in histone acetylation are associated with irinotecan resistance. Therefore the use of irinotecan with histone deacetylase (HDAC) can overcome drug resistance (Meisenberg, et. al., 2017, 3).

Oxaliplatin, platinum-based drug, is confirmed for the treatment of CRC. It binds to the DNA as a cross-link and inhibits DNA function and synthesis (Kasparkova, et. al., 2008, 4**).** In particular, oxaliplatin as a DNA interaction agent forms interchain additions between guanine-guanine (GG) or guanine-adenine (GA) and this also disrupts DNA replication and transcription (Martinez-Balibrea, et. al., 2015, 8). Occurring resistance mechanisms againts to oxaliplatin are intracellular transport, detoxification metabolism, changes in DNA repair mechanisms such as increasing nucleotide excision repair and homolog recombination (NER and HR), epigenetic alterations, and decreasing cell death mechanisms. (Martinez-Balibrea, et. al., 2015, 8). Besides, TGF-β1, which is secreted from various cells in the tumor microenvironment, is thought to contribute to the formation of EMT-mediated resistance to oxaliplatin. Therefore, considering TGF- β1 as a target molecule to inhibit EMT, and it can make cancer cells more sensitive to oxaliplatin (Van der Jeught, et. al., 2018, 34).

Conclusion

Although the current review illustrates that there is vital information about the chemo-resistant mechanism of CRC, there is still much more known to be revealed. The aim of enlightening to the resistance mechanism may remedy for CRC patients such as longer lifespan, more enduring treatment responses, need on the modifications of the current chemotherapeutic schedules, etc. Up to now, plenty of targets has been investigated for CRC which may show improved results in the case of the treatment tending to personalized treatments. Clinical trials in personalized medicine for CRC patients via inclusive molecular and genomic profiling are in motion. In this age, with many enhanced capacities in genomic profiling and targeted therapies, there are lots of complicated activities and signaling both in the tumor microenvironment and intracellularly to reveal. Finally, novel investigations will convert into crucial clinical results and enhanced therapy options for CRC patients.

Acknowledgements

This work was supported by Dokuz Eylul University, Scientific Research Projects (Project Number: 2020.KB.SAG.039).

References

Brenner, H., Kloor, M., & Pox, C. P. (2014). Colorectal cancer. *Lancet (London, England)*, *383*(9927), 1490–1502. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61649-9

Dekker, E., Tanis, P. J., Vleugels, J., Kasi, P. M., & Wallace, M. B. (2019). Colorectal cancer. *Lancet (London, England), 394*(10207), 1467–1480. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32319-0

Yiu, A. J., & Yiu, C. Y. (2016). Biomarkers in Colorectal Cancer. *Anticancer research, 36*(3), 1093–1102.

Misale, S., Di Nicolantonio, F., Sartore-Bianchi, A., Siena, S., & Bardelli, A. (2014). Resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer: from heterogeneity to convergent evolution. *Cancer discovery, 4*(11), 1269–1280. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-0462

Messersmith W. A. (2017). Systemic Management of Colorectal Cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN, 15*(5S), 699–702. https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0077

Smith, K. M., & Desai, J. (2018). Nivolumab for the treatment of colorectal cancer. *Expert review of anticancer therapy, 18*(7), 611–618. https://doi.org/10.1080/14737140.2018.1480942

Kesharwani, S. S., Kaur, S., Tummala, H., & Sangamwar, A. T. (2018). Overcoming multiple drug resistance in cancer using polymeric micelles. *Expert opinion on drug delivery, 15*(11), 1127–1142. https://doi.org/10.1080/17425247.2018.1537261

Joyce, H., McCann, A., Clynes, M., & Larkin, A. (2015). Influence of multidrug resistance and drug transport proteins on chemotherapy drug metabolism. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology, 11*(5), 795–809. https://doi.org/10.1517/17425255.2015.1028356

Housman, G., Byler, S., Heerboth, S., Lapinska, K., Longacre, M., Snyder, N., & Sarkar, S. (2014). Drug resistance in cancer: an overview. *Cancers, 6*(3), 1769–1792. https://doi.org/10.3390/cancers6031769

Fischer, K. R., Durrans, A., Lee, S., Sheng, J., Li, F., Wong, S. T., Choi, H., El Rayes, T., Ryu, S., Troeger, J., Schwabe, R. F., Vahdat, L. T., Altorki, N. K., Mittal, V., & Gao, D. (2015). Epithelial-to-mesenchymal transition is not required for lung metastasis but contributes to chemoresistance. *Nature, 527*(7579), 472–476. https://doi.org/10.1038/nature15748

Brunen, D., Willems, S. M., Kellner, U., Midgley, R., Simon, I., & Bernards, R. (2013). TGF-β: an emerging player in drug resistance. *Cell cycle (Georgetown, Tex.), 12*(18), 2960–2968. https://doi.org/10.4161/cc.26034

Wang X, Zhang H, Chen X. Drug resistance and combating drug resistance in cancer. Cancer Drug Resist 2019;2:141-160. http://dx.doi.org/10.20517/cdr.2019.10

Blondy, S., David, V., Verdier, M., Mathonnet, M., Perraud, A., & Christou, N. (2020). 5-Fluorouracil resistance mechanisms in colorectal cancer: From classical pathways to promising processes. *Cancer science, 111*(9), 3142–3154. https://doi.org/10.1111/cas.14532

Stark, M., Bram, E. E., Akerman, M., Mandel-Gutfreund, Y., & Assaraf, Y. G. (2011). Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein H1/H2-dependent unsplicing of thymidine phosphorylase results in anticancer drug resistance. *The Journal of biological chemistry, 286*(5), 3741–3754. https://doi.org/10.1074/jbc.M110.163444

Palshof, J. A., Høgdall, E. V., Poulsen, T. S., Linnemann, D., Jensen, B. V., Pfeiffer, P., Tarpgaard, L. S., Brünner, N., Stenvang, J., Yilmaz, M., & Nielsen, D. L. (2017). Topoisomerase I copy number alterations as biomarker for irinotecan efficacy in metastatic colorectal cancer. *BMC cancer, 17*(1), 48. https://doi.org/10.1186/s12885-016-3001-y

Meisenberg, C., Ashour, M. E., El-Shafie, L., Liao, C., Hodgson, A., Pilborough, A., Khurram, S. A., Downs, J. A., Ward, S. E., & El-Khamisy, S. F. (2017). Epigenetic changes in histone acetylation underpin resistance to the topoisomerase I inhibitor irinotecan. *Nucleic acids research, 45*(3), 1159–1176. https://doi.org/10.1093/nar/gkw1026

Kasparkova, J., Vojtiskova, M., Natile, G., & Brabec, V. (2008). Unique properties of DNA interstrand cross-links of antitumor oxaliplatin and the effect of chirality of the carrier ligand. *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany), 14*(4), 1330–1341. https://doi.org/10.1002/chem.200701352

Martinez-Balibrea, E., Martínez-Cardús, A., Ginés, A., Ruiz de Porras, V., Moutinho, C., Layos, L., Manzano, J. L., Bugés, C., Bystrup, S., Esteller, M., & Abad, A. (2015). Tumor-Related Molecular Mechanisms of Oxaliplatin Resistance. *Molecular cancer therapeutics, 14*(8), 1767–1776. https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-14-0636

Van der Jeught, K., Xu, H. C., Li, Y. J., Lu, X. B., & Ji, G. (2018). Drug resistance and new therapies in colorectal cancer. *World journal of gastroenterology, 24*(34), 3834–3848. https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i34.3834

Presentation ID/Sunum No= 419

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Üniversite Gençliğinin Sağlık Yaşam Davranışları Üzerine Bir Değerlendirme

Asst. Prof. Dr. Nuriye Degirmen[1] -Assoc. Prof. Dr. Filiz Özyiğit[2]

[1]Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü
[2] Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı

Özet

Giriş Amaç: Üniversite gençliğinin sağlık yaşam davranışlarını değerlendirmek ve doğru davranışlara yönlendirmek farmakolojide akılcı ilaç yaklaşımı, tıp etiğinde yararlı uygulamaların yapılması, zararlı uygulamalardan kaçınılması açısından önemlidir. Bu araştırma üniversite gençliğinin sağlık yaşam davranışlarını değerlendirmek amacıyla tanımlayıcı olarak planlanmıştır. Yöntem: Ekim- Aralık 2018 arasında,bir sağlık bilimleri fakültesihemşirelik öğrencileri üzerinde, yüzyüze anket uygulaması ile evreni 390 öğrencidençalışmaya katılmayı kabul eden 159 gönüllü araştırmaya dahil olmuştur. Bağımlı değişkenler: öğrencilerin sosyo demografik verileri, bağımsız değişkenler: sağlıklı yaşam davranışlarına dair sorulardır. Anket soruları araştırmacılar tarafından literatüre dayalı olarak hazırlanmıştır. Etik Kurulu izini alınmıştır. Veri analizinde SPSS 21 programı ile yüzde ve ki kare testleri kullanılmıştır. Bulgular: Katılımcıların yaş ortalaması 21,35±1,65,%71.7'si kızdır, 58,5'unun geliri yoktur, boy ortalamaları 167±8,23, kilo ortalamaları 62±11,3,%47,1'i sağlık bilgisini internetten öğrendiğini bildirmiştir, %13.2'sinin bir hastalığı vardır, %74.8'i düzenli sağlık kontrolü yaptırmadığını belirtmiştir,%22'si bitkisel ürünler kullandıklarını, ağrı kesici kullananlar %8,2 iken, reçetesiz ilaç kullananlar %50,4'dür,%74.2'si çay kahve tükettiklerini bildirmişlerdir. Bitkisel ürün kullanma ile sağlık bilgisi kaynağı arasında ve hastalık varlığı arasında istatistiksel açıdan anlamlıilişki bulunmuştur ($p<0.05$). Bitkisel ürün kullanma ile düzenli sağlık kontrolü olma arasında istatistiksel açıdan ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).Çay kahve tüketimi ile sağlık bilgisi kaynağı arasında, hastalık varlığı arasında ve düzenli sağlık kontrolü olma arasında istatistiksel açıdan ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). Bitkisel ürün, reçetesiz ilaç, ağrı kesici ve çay kahve içme yönünden cinsiyet, gelir durumlarıarasında anlamlıilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). Sonuç: Gençlerin önemli kısmının, hastalığının olduğu,bitkisel ürün, ağrı kesici kullandığı, çoğunluğunun reçetesiz ilaç kullandığı, düzenli sağlık kontrolü yaptırmadığı, çay kahve alışkanlığının olduğu, sağlık bilgisini internetten öğrendiği belirlenmiştir. Bitkisel ürün kullananların daha az ağrı kesici kullandığı, internetten bilgi öğrenenlerin bitki ürünü kullanma düzeyinin daha yüksek olduğu, hastalığım var diyenlerin daha fazla oranla bitkisel ürün kullandıkları belirlenmiştir. İleriki araştırmalarla öğrencilerin daha detaylı sağlık yaşam davranışlarının incelenmesi ve gençlerin sağlıkdavranışlarının geliştirilmesiyle ilgili eğitimler önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Üniversite Gençleri Sağlıklı Yaşam Davranışları

Giriş

Sağlık bireylerin kişisel, sosyolojik ve ekonomi açısından verimlilik içinde bir hayat sürdürmesine katkı sağlayan bir olgu olarak ifade edilmektedir. Sağlığın geliştirilmesinde hedef sadece hastalıkların önlenmesi değildir, bu bağlamda insanların genel sağlık ve iyilik halinin sosyal fiziksel ve mental çevrenin de iyi olması esastır. Bireyin sağlığın geliştirilmesi için, sağlıklı yaşam davranışları temel rol oynar ve kişinin sağlığını geliştiren davranışları kazanması amacıyla kendi kendini kontrol etmesi vesağlık davranışlarınıelde etmek için istekli olması gerekmektedir. Sağlıklı yaşam davranışları arasında; düzenli sağlık kontrolü olma, hastalığın olmaması, sağlık bilgisini doğru kaynaktan öğrenme, etkisi kanıtlanmamış bitkisel ürünler

kullanmama,aşırı kafein ve zararlı madde içerikli çay kahve tüketiminden uzak olma gibi eylemler yer almaktadır[1].

Çalışmanın gerekçesi: üniversite gençliğinin sağlık yaşam davranışlarını değerlendirmek ve doğru davranışlara yönlendirmek farmakolojide akılcı ilaç kullanımı ve tıp etiğinde yararlılık ve zararlı yaklaşımlardan kaçınma açısından önemlidirBu araştırma üniversite gençliğinin sağlık yaşam davranışlarını değerlendirmek amacıyla tanımlayıcı olarak planlanmıştır.

Yöntem

Araştırmanın Tipi: Tanımlayıcı bir araştırmadır.

Araştırmanın Zamanı: Ekim- Aralık 2018 tarihleri arasında anket uygulaması gerçekleştirilmiştir.

Araştırmanın Evreni, Örneklemi Örnekleme Yöntemi: Bir üniversitenin hemşirelik bölümü öğrencileri özerinde, anket uygulaması ile evreni 390 öğrenciden, çalışmaya katılmayı kabul eden 159 gönüllü araştırmaya dahil olmuştur.

Bağımlı Değişkenler: Öğrencilerin sosyo demografik verileridir.

Bağımsız Değişkenler:Öğrencilerin sağlıklı yaşam davranışlarına dair anket sorularına verdikleri cevaplardır.

Anketin Özellikleri: Sosyodemografik soru anketi ve sağlıklı yaşama dair anket soruları araştırmacılar tarafından literatüre dayalı olarak hazırlanmıştır.

Etik Boyut: Araştırma için bir Üniversite Etik Kurulu'ndan 56120658-050.02 no'lukurul kararı ile etik kurul izin alınmıştır. Gönüllülük esasına göre, anketle beraber bilgilendirilmiş onam formu katılımcıya uygulanmıştır. Katılımcıların verdiği bilgiler bilimsel amaç için kullanılmış ve gizli tutulmuştur, çalışmada isimleri kullanılmamıştır, Helsinki Bildirgesi'nde yer alan etik ilkeler doğrultusunda yapılmıştır.

Veri Analizi: araştırmanın verilerinin kodlanmasında SPSS 21 programı kullanılmıştır. İstatistiksel analiz olarak; yüzde ve ki kare testleri kullanılmıştır.

Araştırma Soruları:

1.Öğrenciler düzenli sağlık kontrolü olmakta mıdır?

2. Öğrencilerin bir hastalığı var mıdır?

3. Öğrenciler bitkisel ürün kullanmaktalar mıdır?

4. Öğrencilerin çay kahve içmek durumları nedir?

5.Öğrenciler sağlık bilgisini nereden öğrenmektedirler?

6. Öğrencilerin bitkisel ürün kullanımı ile cinsiyet, gelir durumu arasında bir ilişki var mıdır?

7. Öğrencilerin çay kahve tüketimi ile cinsiyet, gelir durumu arasında bir ilişki var mıdır?

8. Öğrencilerin bitkisel ürün kullanımı ile hastalık varlığı, düzenli sağlık kontrolü olma, sağlık bilgisi kaynağı arasında bir ilişki var mıdır?

9.Öğrencilerin çay kahve tüketimi ile sağlık bilgisi kaynağı, hastalık varlığı, düzenli sağlık kontrolü olma arasında ilişki var mıdır?

10. . Öğrencilerin reçetesiz ilaç kullanımı ile cinsiyet, gelir durumu arasında bir ilişki var mıdır?

11. Öğrencilerin ağrı kesici kullanımı ile cinsiyet, gelir durumu arasında bir ilişki var mıdır?

Araştırmanın Sınırlılıkları: Öğrenci sayısının sınırlı olması ve sağlıklı yaşam davranışlarının detaylarının sorgulanmamış olmasıdır.

Bulgular

Tablo 1:Öğrencilerin Sosyo Demografik Verileri ve Sağlıklı Yaşam Davranışları Sayı Ortalama Yüzde Değerleri

Sosyo Demografik Veriler **Sağlıklı Yaşam Davranışları**	N	%
Cinsiyet	N=159	71,7
Kadın	114	28,3
Erkek	45	
Hastalık	N=159	
Var	21	13,2
Yok	138	86,8
Sağlık kontrolü	N=159	
Var	40	25,2
Yok	119	74,8
Yaş	N=159 (18-28)	21,35±1,65
Boy	N=159 (149-193)	167±8,23
Kilo	N=159 (39-103)	62±11,3
Gelir	N=159	
Yok	93	58,5
1300 altı	38	23,9
1300-3000 arası	22	13,8
3000 üzeri	6	3,8
Sağlık Bilgisi Kaynağı	N=159	
Çevre	20	12,5
Doktor	13	8,1
Eczacı	3	1,8
Gazete	5	3,1
İnternet	75	47,1
Kurum	43	27,4
Bitkisel ürün kullanma	N=159	
Var	35	22
Yok	124	78

Çay kahve tüketimi	N:159	
Var	118	74.2
Yok	41	25.8
Ağrı Kesici Kullanımı	N:159	
Var	13	%8,2
Yok	146	%91,8
Reçetesiz İlaç Kullanma	N:159	
Evet	39	%24,5
Hayır	120	%75,5

Katılımcıların yaş ortalaması 21,35±1,65,%71.7'si kızdır, boy ortalamaları 167±8,23, kilo ortalamaları 62±11,3, %23.9'unun geliri 1300 tl altıdır.

Gençlerin%13.2'sinin bir hastalığı vardır, %74.8'i düzenli sağlık kontrolü yaptırmamaktadır, %47,1'i sağlık bilgisini internetten öğrendiğini bildirmiştir.%22'si bitkisel ürünler kullandıklarını, %8,2 si ağrı kesici kullandığını, %24,5'i reçetesiz ilaç kullandığını,%74.2'si çay kahve tükettiklerini bildirmişlerdir.

Tablo 2:Öğrencilerin Sosyo Demografik Verileri ve Sağlıklı Yaşam Davranışları Karşılaştırması Ki Kare Değerleri

Bitki çay kahve kullanımı ve sağlıklı yaşam davranışları	**Sosyo demografik ve sağlıklı yaşam davranışları**	**P**
Bitkisel ürün kullanma	Hastalık	P<0.05
Bitkisel ürün kullanma	Sağlık bilgi kaynağı	P<0.05
Bitkisel ürün kullanma	Sağlık kontrolü	p>0.05
Bitkisel ürün kullanma	Cinsiyet	p>0.05
Bitkisel ürün kullanma	Gelir Durumu	p>0.05
Bitkisel ürün kullanma	Ağrı kesici kullanma	P<0.05
Çay kahve tüketimi	Hastalık	p>0.05
Çay kahve tüketimi	Sağlık bilgi kaynağı	p>0.05
Çay kahve tüketimi	Sağlık kontrolü	p>0.05
Çay kahve tüketimi	Cinsiyet	p>0.05
Çay kahve tüketimi	Gelir Durumu	p>0.05
Sağlık kontrolü	Cinsiyet	p>0.05
Sağlık kontrolü	Gelir Durumu	p>0.05
Reçetesiz İlaç Kullanma	Cinsiyet	p>0.05
Ağrı kesici kullanma	Cinsiyet	p>0.05

Bitkisel ürün kullanma ile sağlık bilgisi kaynağı arasında ve bitkisel ürün kullanma ile hastalık varlığı arasında ve bitkisel ürün kullanma ile ağrı kesici kullanma arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0.05$). Bitkisel ürün kullananların daha az ağrı kesici kullandığı, internetten bilgi

öğrenenlerin bitki ürünü kullanma düzeyinin daha yüksek olduğu, hastalığım var diyenlerin daha fazla oranla bitkisel ürün kullandıkları belirlenmiştir.

Bitkisel ürün kullanma ile düzenli sağlık kontrolü olma arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). Çay kahve tüketimi ile sağlık bilgisi kaynağı arasında, çay kahve tüketimi ile hastalık varlığı arasında ve Çay kahve tüketimi ile düzenli sağlık kontrolü olma arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). Bitkisel ürün kullanma ile cinsiyet arasında ve bitkisel ürün kullanımı ile gelir arasında ve çay kahve tüketimi yönünden öğrencilerin cinsiyeti arasında ve çay kahve tüketimi ile gelir durumları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).Gençlerin düzenli sağlık kontrolü olması ile gelir düzeyi ve öğrencilerin düzenli sağlık kontrolü olması ile cinsiyetleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). Reçetesiz ilaç ve ağrı kesici yönünden cinsiyet, gelir durumları arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tartışma

Araştırmamızda üniversite gençlerinin%71.7'si kızdır. Literatürde de üniversite öğrencilerinin yarıdan fazlasının bayan olduğu belirtilmektedir[1-2].

Araştırmamızda üniversite gençlerininyaklaşık yarısının geliri yoktur,literatürde de üniversite öğrencilerinin yaklaşık üçte birinin gelirinin yetersiz olduğu bildirilmiştir. Gelir düzeyinin düşük olması sağlıklı yaşam davranışlarını uygulama konusunda olumsuz etken olarak belirtilmektedir[1-3].

Çalışmamızda üniversite gençlerinin yaklaşık yüzde onunun bir hastalığı vardır. Literatürde de üniversite öğrencilerinin yüzde ona yakınında kronik hastalıklarının bulunduğu bildirilmiştir. Hastalık varlığı bireylerin yaşamında doğru sağlık davranışlarını uygulaması gereken bir süreç olgusudur[4].

Çalışmamızda üniversitegençlerinin yaklaşık yüzde yetmişi düzenli sağlık kontrolü yaptırmamaktadır. Literatürde de üniversite öğrencilerinin yüzde yetmişe yakınının düzenli sağlık kontrolü yaptırmadığı bildirilmiştir. Düzenli sağlık kontrolü olunmaması bireylerin yaşam kalitelerini düşüren etkenler arasında nitelendirilmektedir[3].

Çalışmamızda üniversite gençlerinin yaklaşık yarısı sağlık bilgisini internetten öğrendiğini bildirmiştir. Literatürde de dünya genelinde bireylerin sağlık okuryazarlık düzeylerinin düşük olduğu ve sağlık bilgisini doğru kaynaklardan öğrenmedikleri belirtilmiştir[5].

Araştırmamızda üniversite gençlerininbeşte biri bitkisel ürünler kullandıklarını bildirmiştir.

Literatürde de üniversite öğrencilerinin yaklaşık yarısının bitkisel ürün kullandıkları bildirilmiştir[6].

Araştırmamızda bitkisel ürün kullanma ile hastalık varlığı arasında bir ilişki bulunmuştur.Literatürde de bireylerin hastalığı olanların olmayanlara göre daha fazla oranla bitkisel ürün kullandığı belirtilmiştir. Hasta bireylerin bitkisel ürün kullanması olgusu, sağlık çalışanlarının hastalara bitkisel ürün kullanımı konusunda daha duyarlı yaklaşımlarda bulunmasının gerekliğini ortaya koymaktadır[7].

Araştırmamızda bitkisel ürün kullanma ile sağlık bilgi kaynağı arasında bir ilişki bulunmuştur. Hastalığım var diyenlerin daha fazla oranla bitkisel ürün kullandıkları belirlenmiştir. İnternetten bilgi öğrenenlerin bitki ürünü kullanma düzeyinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Literatürde de üniversite öğrencilerinin kendi deneyim ve internet ile bitkisel ürün kullandığı belirtilmiştir. Bitkisel ürün kullanımı konusunda gençlerin farkındalıklarının artırılması önemlidir[8].

Araştırmamızda üniversite gençlerinin dörtte üçü çay kahve tükettiklerini bildirmişlerdir. Literatürde de üniversite öğrencilerinin yaklaşık yarısının çay kahve tükettikleri bildirilmiştir[3-7-8].

Araştırmamızda üniversite gençlerinin az kısmının ağrı kesici kullandığı, bitkisel ürün kullanıyorum diyenlerin kullanmayanlara oranla daha az ağrı kesici kullandığı belirlenmiştir. Literatürde ise bizim çalışmamızın tersi üniversite öğrencilerinin yarıya yakınının ağrı kesici kullandığı bildirilmiştir[9].

Araştırmamızda gençlerin %24,5'unun reçetesiz ilaç kullandığı belirlenmiştir. Literatürde de öğrencilerin %23,2'sinin reçetesiz ilaç kullandığı ifade edilmiştir[9].

Sonuç ve Öneriler

Üniversite gençlerinin önemli kısmının gelirinin az olduğu, hastalığının olduğu, bitkisel ürün kullandığı, çoğunluğunun düzenli sağlık kontrolü yaptırmadığı, çay kahve tükettiği, sağlık bilgisini internetten öğrendiği belirlenmiştir. Bitkisel ürün kullananların daha az ağrı kesici kullandığı, internetten bilgi öğrenenlerin bitki ürünü kullanma düzeyinin daha yüksek olduğu, hastalığım var diyenlerin daha fazla bitkisel ürün

kullandıkları belirlenmiştir. İleriki araştırmalar için öğrencilerin daha detaylı sağlık yaşam davranışlarının incelenmesi gerekliliğiyle ilgili sorular gündeme gelmiştir. Gençlerin sağlıklı yaşam davranışlarının geliştirilmesiyle ilgili eğitimlerin uygulanması önerilmektedir.

Kaynaklar

1.Vural PI, Bakır N.Meslek Yüksekokulu Öğrencilerinin Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları ve Etkileyen Faktörler. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2015;6(1):36-42.

2. Çiftci C, Çağlar A. Ailelerin sosyo-ekonomik özelliklerinin öğrenci başarısı üzerindeki etkisi: Fakirlik kader midir?Journal of Human Sciences 2014;11(2):155-159.

3.Açıkgöz A, Akgün MF, Korkut B,Cecen E, Kocaoğlu NM, Dayı A. Tıp fakültesi öğrencilerinin sağlıklı yaşam biçimi davranışları ve ilişkili etmenler: Gözlemsel araştırma. DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2018;32(2): 99-110.

4.Bayrak U, Gram E, Mengeş E. ve ark. Üniversite Öğrencilerinin Sağlıkla İlgili Alışkanlıklar ve Kanser Konusundaki Bilgi ve Tutumları. DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2010;24(3):95 – 104

5. Erdağ GÇ. Sağlığın Temel Belirleyicisi Olarak Sağlık Okuryazarlığı, İçinde: (Editörler)Yıldırım F, Keser A. Sağlık Okuryazarlığı Kitabı, Ankara Üniversitesi Yayın No: 455 Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Yayın No: 3 Ankara Üniversitesi Basımevi 2015. Syf. 2-12.

6. Tanrıverdi G,Bedir E, Seviğ Ü. Cinsiyetin Sağlıkla İlgili Bazı Davranış ve Görüşler Üzerindeki Etkisi TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni 2007; 6(6):435-440.

7. Ongan D. Kayseri'de Yaşayan Yetişkin Bireylerde Bitkisel Ürün Kullanım Alışkanlığı Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of HealthSciences) 2018 ; 27 (2):125-131.

8. Kaner G, Karaalp C, Kürklü NS. Üniversite öğrencileri ve ailelerinde bitkisel ürün kullanım sıklığının ve bitkisel ürün kullanımını etkileyen faktörlerin belirlenmesi. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi. 2017; 74(1): 37 – 54.

9. Karakurt P, Hacıhasanoğlu R., Yıldırım A., Sağlam R., Üniversite Öğrencilerinde İlaç Kullanımı, TAF PrevMedBull 2010; 9(5):505-512.

Presentation ID/Sunum No= 403

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Diabetes Mellitusta İnsülin İle Tiroid Hormonlarının Antioksidan Enzimler ve Lipid Peroksidasyon Ürünleri Üzerine Etkileri

Dr. Öğr. Üyesi Sibel Çiğdem Tuncer[1], Prof. Dr.Nilgün Altan[2], Prof. Dr. Aylin Sepeci[2], Prof. Dr. Funda Kosava[3],Prof. Dr. Atilla Engin[2], Prof. Dr. Leyla Memiş[2], Doç. Dr. Cemile Koca[4], Dr. Nilgün Kocamanoğlu[4]

Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi[1], Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi[2], Celal Bayer Üniversitesi[3], Yıldırım Beyazit Üniversiesi[4]

Özet:

Çalışmamız Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda, tirodektomi yapılan ve streptozotosin (stz) ile kimyasal olarak diyabet oluşturulan ratların böbrek dokularında lipid peroksidasyon ürünleri (MDA ve FOX) ve süperoksitdismutaz (SOD) , glutatyon perosidaz (GPx) gibi antioksidan enzimlerde meydana gelen değişiklikler ve insülinin bu değişiklikler üzerindeki düzeltici etkisine tiroid hormonunun olası katkısının olup olmadığı incelendi. Çalışmada her grupta 10 adet olmak üzere toplam 80 adet rat kullanıldı ve 8 grup oluşturuldu. Bu gruplar ; Grup 1 Kontrol grubu, Grup 2 Diyabeti grup, Grup 3 Diyabet+insülin uygulanan grup, Grup 4 Tiroidektomi oluşturulan grup, Grup 5 Tiroidektomi+diyabet uygulanan grup, Grup 6 Tiroidektomi+diyabet+insülin uygulanan grup, Grup 7 Tiroidektomi+diyabet+insülin+tam doz T4 uygulanan grup, Grup 8 Tiroidektomi +diyabet+insülin+yarım doz T4 uygulanan olarak oluşturuldu. Yapılan çalışma sonucunda beş haftalık diyabetik ratların böbrek dokusunda, kontrol grubuna göre malondialdehit (MDA) aktivitelerinin yükseldiği ve FOX aktivitelerinin değişmediği görülmüştür. İnsülin tedavisiyle de MDA ‘daki bu değişikliler normale dönmüştür. Buna karşın, tiroidektomili diyabet oluşturulmuş rat böbrek dokularının bozulmuş MDA düzeyleri ise insülin ile kontrol edilememiştir. Bunlara ilave olarak İnsülinle beraber, farklı dozlarda tedavi amaçlı verilmiş tiroid hormon düzeyleriyle de serbest radial seviyeleri kontrol edilememiştir. Bu nedenle, sonuçlar insülinin diyatbette bozulan serbest radikal düzeylerini düzeltici etkisinde tiroid hormonlarının olası bir rolünün olmadığını düşündürmektedir. Çalışmamızda beş haftalık diyabetik ratların böbrek dokusunda SOD aktivitesi diyabetik grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak değişmediği, GPx aktivitesi ise diyabetik grupta kontrol grubuna göre anlamlı şekilde artmış olduğu görülmüştür. GPx enzim aktivitesindeki değişiklikler gruplar arasında belirgin farklılıklar göstermemektedir. Bu nedenle sonuçlar, diyabette bozulmuş antioksidan enzim aktivitesinin insülinle regüle edilmesinde tiroid hormonlarının olası rolünün böbrekte (karaciğer ve kalptekinin aksine) görülmemesinin nedeninin büyük olasılıkla diyabetin süresiyle ilintili olabileceğini düşündürmektedir.

Giriş:

Diabetes Mellitus (DM), pankreasın insülin salgısının tam ya da kısmi yetersizliği ya da insülin etkisinin yetersizliği ile oluşan, kendini hiperglisemi ile belli eden, karbohidrat, lipid ve protein metabolizma bozukluğu ile de karakterize bir endokrin ve metabolizma hastalığıdır (1). Yapılan çalışmalarda deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlarda ve diyabetik hastalarda serbest oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonunun önemli derecede arttığı gösterilmiş ve oksidatif stresin diyabet etiolojisinde ve progresinde rolü olduğu bildirilmiştir (2).

Organizmada fizyolojik olaylar sırasında oluşan serbest radikaller organizmanın antioksidan savunma sistemleri tarafından etkisiz hale getirilmektedir. Bazı koşullarda bu savunma sistemi yetersiz

kalmakta ve serbest radikallerin hasar oluşturucu etkileri ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda artmış serbest oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonunun, birçok hastalığın fizyopatolojisinde rol aldığı gösterilmiştir. Miyokard enfarktüsü gibi kardiyolojik hastalıklar, nörolojik hastalıklar, astım, felç, romatoid artrit ve benzeri romatolojik hastalıklar, diabetes mellitus, sinüzit, renal hastalıklar, kanser, yaşlanma ve hepatik hastalıklar oksidatif stres ile ilişkisi gösterilmiş patolojilerin bazılarıdır (3,4) .

Diabetes Mellitusta tiroid hormonları ve insülinin, karbohidrat ve lipid metabolizmaları üzerine ortak etkileri birçok araştırmacı tarafından incelenmiş olmasına rağmen mekanizmalar henüz kesin olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan çalışmalar, tiroid hormonlarının dokuların normal fonksiyonu için gerekli olan metabolizma hızını ayarladığını, vücut doku hücrelerinin oksijen kullanımını arttırdığını, karbohidrat ve lipid metabolizmasının düzenlenmesine aracılık ettiğini göstermektedir (5). Diabetes Mellitusta tiroid hormon konsantrasyonlarında farklılıklar olduğu görülmüş ve diyabetin tiroid fonksiyonlarında değişikliklere neden olabileceği düşünülmüştür (6,7,8). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, diyabette tiroid hormonlarının karbohidrat metabolizmasındaki bazı anahtar enzim aktivitelerinde değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (7,9) . Bunlara ilave olarak tiroid homonlarının insülin ile olan etkileşimleri de açık olarak belirlenememiştir.

Bu nedenle , diyabette bozulmuş antioksidan metabolizmasındaki enzimlerin insülinle regüle edilmesinde tiroid hormonların olası bir rolü olabileceği düşünülmüştür.

Materyal Metot:

Çalışmamızda, tiroidektomi yapılan ve streptozotosin (stz) ile kimyasal olarak diyabet oluşturulan ratların böbrek dokularında lipid peroksidasyon ürünleri ve süperoksitdismutaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerde meydana gelen değişiklikler ve insülinin bu değişiklikler üzerindeki düzeltici etkisine tiroid hormonunun olası katkısının incelenmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada Sağlık Bakanlığı Hıfzısıhha kurumu hayvan yetiştirme bölümünden sağlanan 200-250 gr ağırlığındaki Sprague Dawley erkek ratlar kullanılmıştır.

Kullanılan Kimyasal Maddeler; Streptozotosin, Folin–Ciocaltu's fenol reaktifi, etilendiamidtetraasetikasit (EDTA), nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH), glutatyon (GSH), glutatyon redüktaz, ksantin oksidaz, nitroblue tetrazolium (NBT), bovine serum albumin (BSA), xanthine için Sigma kullanıldı. Hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroklorik asit (HCl), sülfirik asit, bakır klorür ($CuCl_2$), tiobarbitürik asit (TBA), trikloroasetik asit (TCA), sodyum karbonat ($NaCO_3$), kloroform, etanol, sodyum hidroksit (NaOH), NA-K tartarat, bakır sülfat ($CuSO_4$), potasyum klorid (KCI), potasyum fosfat (K_2HPO_4 ve KH_2PO_4), fosforik Asit, n- butanol, demir sülfat ($FeSO_4$), xynelol orange (Merck) kullanıldı. Ketamin hidroklorid (Ketalar, Eczacıbaşı) kullanıldı. İnsülin için kısa etkili regüler insülin (Actrapid, Nova Nordiks) kullanıldı.

Uygulanan Yöntemler ;

Deney Hayvanlarının Hazırlanması: Ratlarda diyabet oluşturmak amacıyla streptozotosin (55 mg/kg) distile suda eritilerek intraperitoneal olarak uygulandı. Uygulamadan iki üç gün sonra poliürü, polidipsi, glukozüri gözlendi. Kan glukozu 300 mg/dl ve üzerindeki ratlar diyabetik olarak kabul edildi. Çalışmada her grupta 10 adet olmak üzere toplam 80 adet rat kullanılması planlandı. 8 grup oluşturuldu.

Grup 1: Kontrol grubu (K) :Ratlar standart şartlarda 5 hafta boyunca takip edildi.

Grup 2: Diyabetik Grup (DM) :Ratlara intraperitoneal tek doz streptozotosin (55 mg/kg) enjekte edilerek diyabet oluşturuldu ve 5 hafta boyunca takip edildi.

Grup 3: Diyabet + İnsülin Uygulanan Grup (DM+İ) :Ratlara intraperitoneal tek doz streptozotosin (55 mg/kg) enjekte edilerek diyabet oluşturuldu ve 5 hafta boyunca insülin (7-10 U/kg/gün, sc) verilerek takip edildi.

Grup 4: Tiroidektomi Uygulanan Grup (T): Tiroidektomiyi (21 gün sonra) takiben 5 hafta boyunca standart şartlarda takip edildi.

Grup 5: Tiroidektomi + Diyabet Uygulanan Grup (T+DM) : Tiroidektomiyi takiben 21 gün sonra intraperitoneal tek doz streptozotosin (55 mg/kg) enjekte edilerek diyabet oluşturuldu ve 5 hafta boyunca takip edildi.

Grup 6: Tiroidektomi + Diyabet + İnsülin Uygulanan Grup (T+DM+İ) :Tiroidektomiyi takiben 21 gün sonra intraperitoneal tek doz streptozotosin (55 mg/kg) enjekte edilerek diyabet oluşturulan ratlara, 5 hafta boyunca insülin (7-10 U/kg/gün, sc) verilerek takip edildi.

Grup 7: Tiroidektomi + Diyabet + İnsülin + Tam doz T_4 Uygulanan Grup (T+DM+İ+T_4) : Tiroidektomiyi takiben 21 gün sonra intraperitoneal tek doz streptozosin (55 mg/kg) enjekte edilerek diyabet oluşturulan ratlara, 5 hafta boyunca insülin (7-10 U/kg/gün, sc) ve tam doz T_4 (5 µg/kg) verilerek takip edildi.

Grup 8: Tiroidektomi + Diyabet + İnsülin + Yarım doz T_4 Uygulanan grup (T+DM+İ+T_4/2) :Tiroidektomiyi takiben 21 gün sonra intraperitoneal tek doz streptozotosin (55 mg/kg) enjekte edilerek diyabet oluşturulan ratlara, 5 hafta boyunca insülin (7-10 U/kg/gün, sc) ve yarım doz T_4 (2,5 µg/kg) verilerek takip edildi.

Daha sonra ratlara ketalar anestezisi uygulanarak böbrek dokuları alındı ve dokular sıvı nitrojende dondurularak – 80°C'de çalışma süresine kadar saklandı.

Metotların Uygulanması;

Süperoksit Dismutaz (SOD) Tayini: Doku SOD aktivitesi Yin-Sun'un 1988'de tanımladığı (10) metoda göre; çalışıldı. SOD enzim tayini sonucu elde edilen sonuçalar protein miktarına bölünerek Ü/mg protein olarak verildi.

Glutatyon Peroksidaz Tayini:Doku GP_x aktivitesi, Paglia ve Valentine'in (11) tariflediği metodun Mishra[78] modifikasyonuna göre çalışıldı. Bu çift enzim yöntemi, GP_x ile H_20_2' in redüksiyonunu ve glutatyon redüktaz ile NADPH' ın NADP' ye oksidasyonu izleme esasına dayanır.Süpernatanda Lowry (12) metoduna göre protein tayini yapılıp, mg protein başına aktivite tanımlandı. Sonuçlar nmol okside olan NADPH/dk/mg protein olarak hesaplandı.

MDA tayini: Doku MDA düzeyi Uchiyama tarafından geliştirilen metot ile çalışıldı.

Fox Tayini (Xynelol Orange Metodu):Fox tayini, Hermes – Lima tarafından geliştirilen metot ile çalışıldı (13). Sonuçlar nmol/gr doku olarak hesaplandı.

Doku Protein Tayini: Lowry metoduyla, sığır serum albümini standart kabul edilerek çalışıldı (12). Sonuçlar mg protein/ml olarak hesaplandı.

Serum Tiroid (T_3, T_4) Hormon ve HbA1c Tayini: Serum tiroid (T_3, T_4) hormon düzeyi Tosoh Immunoassay sistemi (kemiluminisans immunassay) ile ölçüldü. HbA1c düzeyi ise Olympus otoanalizörü ile, hemolize tam kanın türbidimetrik inhibisyon immunassay esasına göre ölçüldü.

Sonuçların Analizi; Elde edilen veriler, bilgisayarda (SPSS 8,0 for Windows) istatistik paket programı kullanılarak analiz edildi. Sonuçlar ortalama ± standart sapma (ort±SD) olarak verildi. Enzim aktiviteleri karşılaştırılırken Mann Whitney U testi kullanıldı. Kan glukoz değerleri, tiroid hormon değerleri, HbA1c değerleri ve ratların ağırlıkları önceki değerleri ile karşılaştırılırken Wilcoxon testi kullanıldı.

Sonuçlar:

Bu çalışmada, tiroidektomi yapılan ve streptozotosin (stz) ile kimyasal olarak diyabet oluşturulan ratların böbrek dokularında lipid peroksidasyon ürünleri ve SOD, GPx gibi antioksidan enzimlerde meydana gelen değişiklikler ve insülinin bu değişiklikler üzerindeki düzeltici etkisine tiroid hormonunun olası katkısının incelenmesi amaçladı.

Tüm gruplara ait ağırlık (g) Tablo 3'de, kan glukoz (mg/dl) ve HbA1c (%) Tablo 4'de, serum serbest T_3-T_4 (ng/ml) Tablo 5'de, SOD enzim aktivite (U/mg protein) Tablo 6'da, GPx enzim aktivite Tablo 7'de, MDA düzey (nmol/gr doku) Tablo 8'de ve FOX düzey (nmol/gr doku) Tablo 9'da değerlerinin istatistiksel sonuçları (ort ± SD) ile gösterilmiştir.

Tablo 1. Ratların Ağırlık Değerleri (ort ± SD)

GRUPLAR	Tedavi Öncesi Ağırlık (gr)	Tedavi Sonrası Ağırlık (gr)
Kontrol n= 10	232 ± 33.9	235.4 ± 35.3
DM n= 10	268 ± 73.7	174.2 ± 23.2 *
DM + I n= 7	195.7 ± 7.8	259.3 ± 24.6 *
T n= 10	297 ± 31.6	338.5 ± 36.4 *
T + DM n= 8	285 ± 34.2	235.6 ± 22.7 *
T+ DM+ I n= 9	251.1 ± 31.4	239.5 ± 33.0*
T+ DM+ I+T_4 n= 6	238.33 ± 5.16	232.3 ± 2.5
T+ DM+ I+T_4 / 2 n= 4	236.25 ± 7.5	225.0 ± 5.7

*** p< 0,05: Tedavi önceki ve sonraki değerler karşılaştırıldığında**

DM: Diabetes Mellitus, İ: insülin, T: Tiroidektomi

Tablo 2. Ratların Kan Glukoz ve HbA1c Değerleri (ort ± SD)

GRUPLAR	Kan Glukozu (mg/dl)	HbA1c (%)
Kontrol n= 10	108.3 ± 5.6	4.8 ± 0.3
DM n= 10	500.1 ± 0.0 [a]	12.1 ± 0.6 [a]
DM + I n= 7	110.0 ± 13.3 [b]	4.2 ± 0.0 [ab]
T n= 10	105.8 ± 12.4 [b]	4.6 ± 0.2 [b]
T + DM n= 8	487.4 ± 35.7 [a]	6.0 ± 0.8 [ab]
T+ DM+ I n= 9	109.2 ± 9.0 [bc]	5.3 ± 0.8 [ab]
T+ DM+ I+T4 n= 6	92.6 ± 3.0 [bc]	4.9 ± 0.1 [bc]
T+ DM+ I+T_4/2 n= 4	92.7 ± 4.0 [bc]	4.7 ± 0.1 [bc]

a: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ($p<0.05$)

b: DM grubu ile karşılaştırıldığında ($p<0,05$)

c: T+DM grubu ile karşılaştırıldığında ($p<0,05$)

DM: Diabetes Mellitus, İ: insülin, T: Tiroidektomi

Tablo 3. Ratların Serum Serbest T_3 Ve T_4 Değerleri (ort ± SD)

GRUPLAR	Serum Serbest T_3 Seviyeleri (ng/ml)	Serum Serbest T_4 Seviyeleri (ng/ml)
Kontrol n= 10	3.8 ± 0.6	1.5 ± 0.2
DM n= 10	1.3 ± 0.3 [a]	0.59± 0.2 [a]
DM + I n= 7	4.3 ± 0.8 [b]	2.2 ± 0.3 [b]
T n= 10	1.4 ± 0.08 [a]	0.7 ± 0.2 [a]
T+ DM n= 8	1.4 ± 0.3 [a]	0.3 ± 0.2 [ab]
T+ DM+ I n= 9	2.6 ± 0.9 [bc]	0.5 ± 0.2 [a]
T+ DM+ I+ T_4 n= 6	3.5 ± 0.2 [bc]	3.7 ± 0.2 [abc]
T+ DM+ I+T_4/2 n= 4	2.55 ± 0.09 [abc]	3.3 ± 0.2 [abc]

a: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ($p<0.05$)

b: DM grubu ile karşılaştırıldığında ($p<0,05$)

c: T+DM grubu ile karşılaştırıldığında ($p<0,05$)

DM: Diabetes Mellitus, İ: İnsülin, T: Tiroidektomi

Tablo 4. Ratların SOD aktiviteleri (ort ± SD)

GRUPLAR	SOD (U/mg protein)
Kontrol n=10	21,47 ± 2,75
DM n=10	24,23 ± 3,59
DM+İ n=7	16,54 ± 1,74[ab]
T n=10	16,61 ± 1,12 [ab]
T+DM n=8	15,55 ± 2,00 [ab]
T+DM+İ n=9	14,13 ± 2,95 [ab]
T+DM+İ+T_4 n=6	15,21 ± 1,86 [ab]
T+DM+İ+T_4/2 n=4	16,41 ± 1,63 [ab]

a: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (p<0.05)

b: DM grubu ile karşılaştırıldığında (p<0,05)

c: T+ DM grubu ile karşılaştırıldığında (p<0,05)

DM: Diabetes Mellitus İ: insülin, T: Tiroidektomi

Tablo 5. Ratların GPx aktiviteleri (ort ± SD)

GRUPLAR	GPx (nmol okside olan NADPH/dak/mg protein)
Kontrol n=10	9,83 ± 1,11
DM n=10	12,81± 1,61 [a]
DM+İ n=7	11,33 ± 1,09 [ab]
T n=10	11,11 ± 1,25 [b]
T+DM n=8	11,33 ± 1,12 [ab]
T+DM+İ n=9	9,42 ± 1,68 [bc]
T+DM+İ+T_4 n=6	9,35 ± 1,11 [bc]
T+DM+İ+T_4/2 n=4	9,34 ± 1,09 [bc]

a: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ($p<0.05$)

b: DM grubu ile karşılaştırıldığında ($p<0,05$)

c: T+ DM grubu ile karşılaştırıldığında ($p<0,05$)

DM: Diabetes Mellitus, İ: insülin, T: Tiroidektomi

Tablo 6. Ratların MDA aktiviteleri (ort ± SD)

GRUPLAR	MDA (nmol/g doku)
Kontrol n=10	11,9 ± 2,28
DM n=10	15,5± 2,83 [a]
DM+İ n=7	10,28 ± 2,05 [b]
T n=10	18,9 ± 1,91 [ab]
T+DM n=8	15,75 ± 1,90 [a]
T+DM+İ n=9	8,33 ± 16,8 [abc]
T+DM+İ+T_4 n=6	6,83 ± 0,98 [abc]
T+DM+İ+T_4 / 2 n=4	4,5 ± 0,57 [abc]

a: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ($p<0.05$)

b: DM grubu ile karşılaştırıldığında ($p<0,05$)

c: T+ DM grubu ile karşılaştırıldığında ($p<0,05$)

DM: Diabetes Mellitus İ: insülin, T: Tiroidektomi

Tablo 7: Ratların FOX aktiviteleri (ort ± SD)

GRUPLAR	FOX (nmol/g/doku)
Kontrol n=10	453,72±8,56
DM n=10	459,15±15,87
DM+İ n=7	461,19±9,62
T n=10	501,27±14,75[ab]
T+DM n=8	478,15± 22,58 [a]
T+DM+İ n=9	483,41± 25,62 [a]
T+DM+İ+T_4 n=6	454,30± 19,54 c
T+DM+İ+T_4 / 2 n=4	424,90± 10,50 [abc]

a: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (p<0.05)

b: DM grubu ile karşılaştırıldığında (p<0,05)

c: T+ DM grubu ile karşılaştırıldığında (p<0,05)

DM: Diabetes Mellitus, İ: İnsülin, T: Tiroidektomi

Tartışma:

Diabetes mellitus dünyada yüksek mortalite ve morbiditeye neden olan hastalıkların önde gelenlerindendir. Diyabette görülen oksidatif stres diyabetin ortaya çıkmasından ve hastalığın progresinden sorumlu tutulmaktadır (14).

Çalışmamızda intraperitoneal stz enjekte edilen ratlarda 48 saat içinde diyabet semptomları olan poliüri, polidipsi, polifaji ve glukozüri gözlenmeye başlandı. Kan glukoz düzeyleri 400 mg/dl ve üzeri olması ile diyabetin oluştuğu saptandı. Bu durum HbA1c düzeylerinin yüksek olması ile de desteklendi.

Çalışmamızda HbA1c düzeylerinin stz ile diyabet oluşturulmuş (DM) ratlarda kontrol (K) grubuna göre anlamlı olarak arttığı, insülin verilişinden sonra ise normale döndüğü (diyabetik grubuna göre anlamlı olarak azaldığı) görülmüştür. Ancak tiroid hormonun bulunmadığı tiroidektomili diyabetik (T+DM) ratlarda insülin verilişinden sonra kontrol grubuna göre hala anlamlı olarak yüksek bulunduğu ancak insülin ile beraber farklı dozlarda tiroid hormonu verildiğinde kontrol grubu seviyesine indiği gözlenmiştir.

Asayama ve ark., stz'nin serbest radikal üretimini arttırmadığını, pankreatik β– hücreleri için spefik bir toksik ajan olduğunu ve vücuttan hızlı bir şekilde temizlendiğini göstermişlerdir[5].

Diabetes mellitusta tiroid hormon konsantrasyonlarında farklılıklar olduğu görülmüş ve diyabetin tiroid fonksiyonlarında değişikliklere neden olabileceği düşünülmüştür (6,7,8) . Deneysel olarak stz ve alloksan ile diyabet oluşturulmuş hayvanlarda T_3 seviyesinin önemli derecede düşüş gösterdiği ve bu düşüşün insülin tedavisi ile normale döndüğü belirtilmiştir(6,8,15). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, diyabette tiroid hormonlarının karbonhidrat metabolizmasındaki bazı anahtar enzim aktivitelerinde değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (16).

Diabetes mellitus, hipotiroidi veya hipertiroidi ile birlikte sık görülebilen bir hastalıktır. Ama genel olarak, yapılan çalışmalarda diabetes mellitus ile hipotiroidi birlikteliği daha sık görülmektedir (17,18,19,20,21,22). Smithson tarafından yapılan çalışmada tedavi alan diyabet hastalarında tanı konulmamış tiroid hastalıkları oranı %5.5 (kadında %9.5) olarak bulunmuştur (22) . Yine aynı şeklide Perros ve ark. DM'de yıllık tiroid hastalıkları oluşma oranı %13.4 olarak bildirmişlerdir. Bu en sık Tip I DM'de (% 31.4, çoğu kadın) en az Tip II DM'lu erkeklerde (% 6.9) görülmüştür (23) .

Bu çalışmada da serum tiroid hormon düzeylerinin stz ile diyabet oluşturulmuş ratlarda anlamlı olarak azaldığı, insülin verilişinden sonra ise normale döndüğü görülmüştür.

Çalışmamızda ayrıca, stz ile diyabet oluşturulmuş ratların tiroidektomi öncesi ve sonrası, böbrek dokularında lipid peroksidasyon ürünleri ile SOD ve GPx enzim aktiviteleri incelenmiştir.

Yapılan pek çok çalışmada lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan MDA düzeylerinin diyabet oluşturulmuş ratların böbrek dokularında anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir (24,25) . MDA dışındaki lipid peroksidasyon ürünlerinin çalışıldığı araştırmalarda da diyabette genel olarak lipid peroksidasyon ürünlerinin arttığı bulunmuştur (11,26,27).

Çalışmamızda MDA düzeyleri 5 haftalık diyabetik grupta, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. FOX değerlerinde bir değişiklik görülmemiştir. Ancak bu sonuçlar 5 haftalık diğer diyabetik rat dokularında (kalp ve karaciğer) görülen MDA ve FOX değerlerine göre çok düşüktür. Bu durum böbrek dokusunun diyabetten diğer dokulara göre daha geç dönemde etkilenmesine bağlanabilir (henüz yayınlanmamış gözlemler). Ancak insülin tedavisiyle bu değişiklikler normale dönmüştür. Buna karşın, tiroidektomili diyabet oluşturulmuş(T+DM) rat böbrek dokularının bozulmuş MDA düzeyleri ise insülinle kontrol edilememiştir. Bunlara ilave olarak insülinle beraber, farklı dozlarda tedavi amaçlı verilmiş tiroid hormon düzeyleriyle de serbest radikal seviyeleri kontrol edilememiştir. Bu nedenle, sonuçlar insülinin diyabette bozulan serbest radikal düzeylerini düzeltici etkisinde tiroid hormonlarının olası bir rolünün olmadığını düşündürmektedir.

Diyabette savunma mekanizması olarak antioksidanların durumu ile ilgili çalışmalarda birbirleri ile çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Farklı çalışmalarda artmış, azalmış ya da değişmemiş antioksidan enzim aktiviteleri bildirilmiştir.

Genel olarak, yapılan çalışmalarda SOD aktivitesinin diyabetik böbrekte düştüğü gösterilmekle birlikte değişmemiş ya da artmış SOD aktiviteleri bildirilen çalışmalar da bulunmaktadır. SOD aktivitesinin başlangıçta artması, $O_2^{\cdot-}$nin artmış üretimine, daha sonraki düşme ise enzimin glikasyonuna ve/veya H_2O_2 birikimine bağlı olabilir. Kamalakkannan N ve ark. diyabetik rat böbreğinde yaptıkları çalışmada diyabetik

ratlarda kontrol grubuna göre SOD aktivitesini azalmış olarak bulunmaktadır (28). Kaleem M ve ark. ve Solomon G ve ark. da diyabetik rat böbreğinde benzer sonuçlar bulmuşlardır (29,27) . Bu çalışmaların tam tersi olarak Kakar R ve ark. diyabetik rat böbreğinde SOD aktivitesini artmış olarak bulmuşlardır (26) . Çoğu çalışmanın aksine bu çalışmada SOD aktivitesinin artmış bulunması, üretimi artmış olan süper anyon radikalinin enzim aktivitesini uyarmasına bağlanmıştır.

Volkovova ve ark. diyabetik rat böbreğinde yaptıkları çalışmada SOD aktivitesini değişmemiş, GPx aktivitesini artmış olarak bulmuşlardır (30) . Benzer şekilde Elmalı ve ark. da yine SOD aktivitesini değişmemiş, GPx aktivitesini artmış olarak bulmuşlardır (31) . Bizim çalışmamızın sonuçlarında da SOD aktivitesi diyabetik (DM) grupta kontrol grubuna (K) göre anlamlı olarak değişmemiş, GPx aktivitesi ise diyabetik (DM) grupta kontrol grubuna (K) göre anlamlı şekilde artmış olduğu görülmüştür. GPx enzim aktivitesindeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı görülseler bile gruplar arasında belirgin farklılıklar görülmemektedir. Bu nedenle sonuçlar, diyabette bozulmuş antioksidan enzim aktivitesinin insülinle regüle edilmesinde tiroid hormonlarının olası rolünün böbrekte (karaciğer ve kalptekinin aksine) görülmemesinin nedeninin büyük bir olasılıkla diyabetin süresiyle ilintili olabileceğini düşündürmektedir.

Kaynaklar:

1. Altuntaş Y: Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Yenigün M (Eds) Nobel tıp kitapevleri, İstanbul. 2001. S: 54-61.
2. Pitkanen OM, Martin JM, Haliman M: Free radical activity during development of insülin dependent diabetes mellitus in the rat. Life Sci. 50: 335-339, 1992.
3. De Zwart LL, Meerman JHN, Commandeur JNM, Vermeulen NPE: Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and in humans. Free Radical Biology& Medicine 26:202-226, 1999.
4. Memisogulları R, Taysı S, Bakan E, Capaoglu I: Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus. Cell Biochem Funct 21:91-296, 2003.
5. Noyan, A.: Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji, 12. Baskı, Ankara 2000. S: 1007-17.
6. Kim SR, Tull ES, Talbott EO, Vogt MT, Kuller LH: A Hypothesis of Synergism: The Interrelationship of T3 and Insulin to Disturbances in Metabolic homestasis. Med. Hypothesis Dec 59(6) : 660-666, 2002.
7. Koh H, Tsushima M, Harano Y:Effect of carbohidrate intake on serum 3,5,3' Triiodothyronine response to glucose ingestion and its relation to glucose tolerance in lean non-insulin dependent diabetic patients. Arzneim-Forsch./ Drug Res 49, 30-34, 1999.
8. Takiguchi Y, Satoh N, Hashimoto H, Nakashima M: Reversal Effect of Thyroxine on Altered Vascular Reactivity in Diabetic Rats. J. Cardiovasc. Pharmac., 13, 520-24, 1984.
9. Sochor M, Balı MR, Baquar NZ: Effect of Thyroid Hormones on The Levels of Metabolic Intermediates in Diabetic Rat Liver. Biochemistry International :16(1):15-23, 1988.
10. Yi - Sun, Oberley LW, Li Y: A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. Clin Chem 34 (13): 497-500, 1988.
11. Paglia D.E., Valentine W.N.: Studies on the quantitative and qualitative characterization oferythrocyte GPx. J. Lab. Clin. İnvest. 70 (1): 158-169, (1967).
12. Lowry O.H.: Protein measurement with the folin reagent. J. Biol. Chem. 193: 265275, 1951.
13. Hermes-Lima M, Willmore W, Storey KB: Quantification of lipid peroxidation in tissue extracts based on Fe(III) xylenol orange complex formation, Free Rad. Biol. Med 19(3) 271-280, 1995.
14. Pieper GM, Gross G: Oxygen free radicals abolish endothelium dependent relaxation in diabetic art aorta. Am J Physiol. 255:H825-H833, 1998.
15. Katovich JM, Marks KS, Sninsky CA: Effect of Insulin on The Altered Thyroid Function and Adrenergic Responsiveness in The Diabetic Rat. Can. J.Physiol. Pharmacol. 71: 568-575, 1993.
16. Sochor M, Balı MR, Baquar NZ: Effect of Thyroid Hormones on The Levels of Metabolic Intermediates in Diabetic Rat Liver. Biochemistry International :16(1):15-23, 1988.

17. Bondo Y, Hshiogi V, Okafuji K, Toyo D, Tanako N, Miura S: Non-Autoimmune Primary Hypothyroidism in Diabetic and Non- Diabetic Chronic Renal Dysfuntion; Exp. Clinical Endocrinal. Diabetes, Nov: 110(8), 408-15, 2002.

18. Danase MD, Powe NR, Sawin CT, Ladenson PW: Screening for mild thyroid failure at the periodic health examination: a decision and cost effectiveness analyses. JAMA ,276: 285-92, 1996.

19. Elateu E, Trougouboff P, Kaufman N, Reichman N, Luboshitzky R: Prevanlance of hypothyroidism and diabetes mellitus in elderly kibbutz members, european journal of Epidemiology 16: 43-6, 2000.

20. Michalek AM, Mahoney MC, Colebough D; Hypothyroidism and diabetes mellitus in an American Indian population. Journal of Family Practice 49(7). 638-40, 2000.

21. Mohn A,Di Michele S, Di Luzio R, Tuminis S, Chrarelli F: The effect of subclinical hypothyroidism and metabolic control in children and adolescents with Type I diabetes mell Perros P, Mc Crimmon R.J., Shaw G., Frier B.M.: Frequency of fthyroid dysfunction in diabetic patients, Value of annuel screening.Diabet Med., 12(7): 622-7, 1995.

22. Smithson M.J: Screening for thyroid dysfunction in a community population of diabetic patients. Diabet Med.;15(2): 148-50, 1998.

23. Perros P, Mc Crimmon R.J., Shaw G., Frier B.M.: Frequency of fthyroid dysfunction in diabetic patients, Value of annuel screening.Diabet Med., 12(7): 622-7, 1995.

24. Jang YY, Song JH, Shin YK, Han ES, Lee CS: Protective effect of boldine on oxidative mitochondrial damage in streptozotocin-induced diabetic rats. Pharmacol Res. 42(4):361-71, 2000.

25. Muruganandan S, Gupta S, Kataria M, Lal J, Gupta PK: Mangiferin protects the streptozotocin-induced oxidative damage to cardiac and renal tissues in rats. Toxicology.176(3):165-73, 2002.

26. Rakesh K, Subrahmanyam VM, Jasim R, Kailash P, Jawahar K:Antioxidant Defense System in Diabetic Kidney : A Time Course Study. Life Sciences, 60(9): 667-679, 1997.

27. Solomon G, Raosaheb KK, Najma ZB: Alterations in antioxidant enzymes and oxidative damage in experimental diabetic rat tissue : Effect of vanadate and fenugreek. Molecular and Cellular Biochemistry 236: 236 7-12, 2002.

28. N. Kamalakkannan P, Stanely Mainzen P. Rutin improves the antioxidant status in streptozotocin-induce diabetic rat tissues. Molecular and Cellular Biochemistry 293: 211-219, 2006.

29. Kaleem M, Asif M, Ahmed QU, Bano B. Antidiabetic and antioxidant activity of Annona squamosa extract in streptozotocin-induced diabetic rats. Singapore Med J., 47(8):670-5, 2006.

30. Volkovová K, Chorváthová V, Jurcovicová M, Koszeghyová L, Bobek P: Antioxidative state of the myocardium and kidneys in acute diabetic rats. Physiol Res. 42(4):251-5, 1993.

31. Elmalí E, Altan N, Bukan N: Effect of the sulphonylurea glibenclamide on liver and kidney antioxidant enzymes in streptozocin-induced diabetic rats. Drugs R D., 5(4):203-8, 2004.

Presentation ID/Sunum No= 388

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Türkiye'deki Anatomi Yayınlarının Bibliyometrik Analizi

Dr. Danış Aygün[1], Assod. Prof. Dr. Şahika Pınar Akyer[1], Ph.d. Cand. Nuriye Kurbetli[1]

1Pamukkale Üniversitesi

Giriş:

Tıp fakülteleri başta olmak üzere diğer sağlık çalışanlarını da yetiştiren okullardaki temel derslerden biri anatomi dersidir. Tıp alanında çok önemli bir yeri olan anatomi alanında yapılan araştırma konuları, anatomi eğitimini geliştirme çalışmaları ve toplanan veriler kullanılarak yapılan değerlendirmeler incelenmelidir ve gerekirse bu incelemelerin sonuçlarına göre revizyonlar yapılmalıdır.

Bibliyometrik analiz matematiksel ve istatistiksel yöntemlerle bilinen tüm bilgilerin nicel analizinin yapıldığı çoklu disipliner bir analizdir [1]. Bu analiz yöntemi araştırılan konular hakkında ulusal ve uluslararası işbirliğini değerlendirmek için önemli bir yöntem haline gelmiştir [1]. Bu analiz yöntemi dünya çapında birçok araştırma alanında bilimsel araştırma çıktısının niceliğini ve kalitesini değerlendirmek için giderek daha fazla kullanılmaktadır [2]. Bilimsel eğilimleri ve literatürün etkisini ölçen bibliyometrik analizler araştırmacıların özel konular hakkında en iyi bilgiye sahip olmalarına yardımcı olacaktır [3]. Bu analiz yöntemine ek olarak VOSviewer ve CiteSpace gibi bilgi haritaları oluşturmaya yarayan programlar da mevcuttur [1].

Bu çalışmanın amacı, bibliyometrik yöntemler kullanarak anatomi alanında Türkiye'de araştırma verimliliğini değerlendirmek ve araştırmacılar için anatomi araştırmalarına bir bakış açısı sağlamaktır.

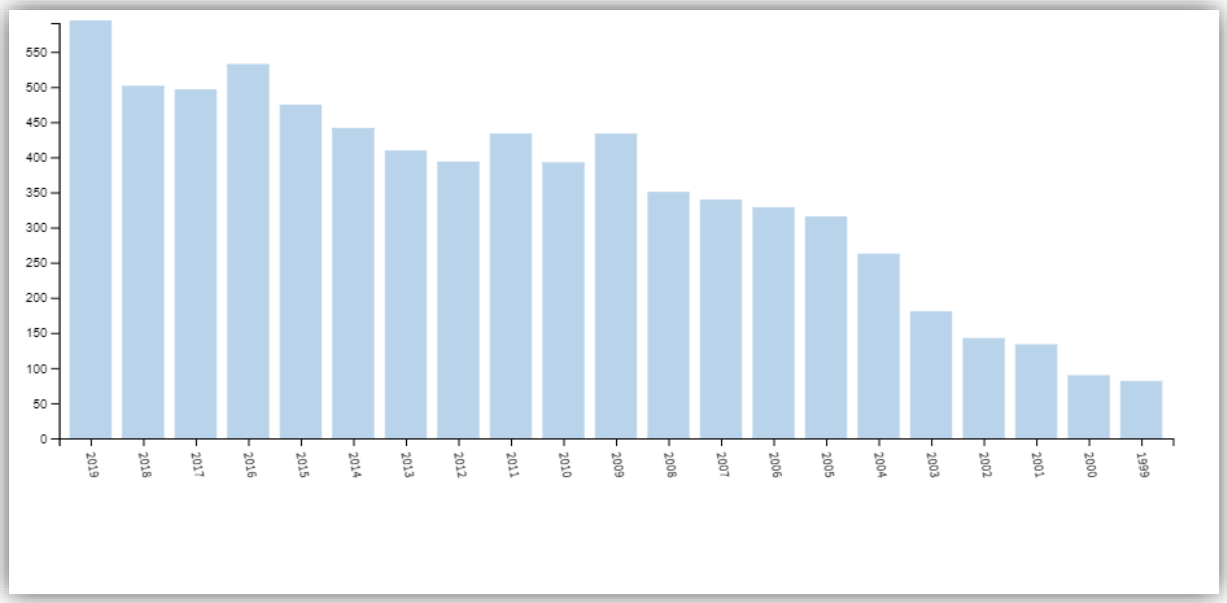
Materyal- Metod:

Çalışmamızda yer alan verileri elde etmek için Web of science (WOS) veri tabanı üzerinde WOS sisteminde arama kısmına "anatomy" yazılarak, ülke seçiminde de Türkiye yazılarak arama yapılmış ve sonuçlar 1999-2019 yılları arasında olacak şekilde sınırlandırılmıştır. WOS şu andaki bibliyometrik kaynaklardan en kapsamlı olanlardan biridir ve bu sistem kullanıcılarına atıf veri tabanları da dahil bir dizi kaynağa erişim imkanı sağlamakta ve birçok dergi ve makalelerin indekslemesini yapmaktadır.

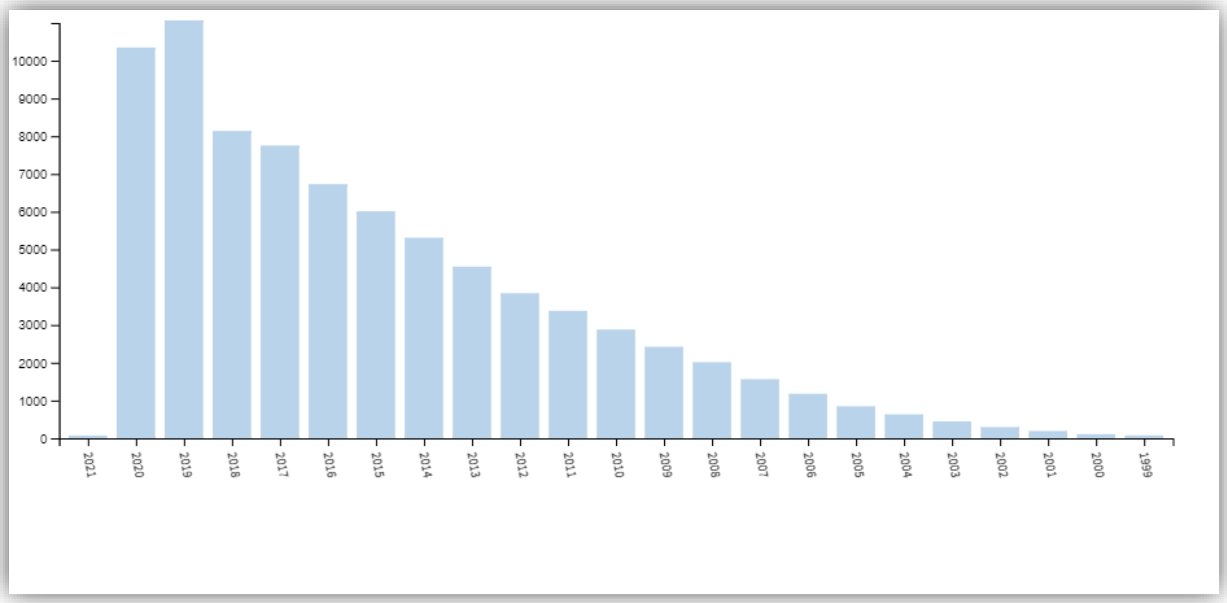
Detaylı analiz verilerini görüntülemek için de VOSviewer programı 1.6.15.0 sürümü kullanılmış, arama kriteri olan kelimeler değiştirilmeden analiz görüntüleri alınmıştır. Bu analiz görüntüleri birbiriyle bağlantılı olan bilgileri bir harita gibi ekranımızda görmemizi sağlamaktadır.

Bulgular:

Anatomi ile ilgili makaleleri taradığımızda 1999 yılı başından 2019 yılı sonuna kadar 7254 yayın olduğu görülmektedir. Yıllara göre yapılan bu yayınlar tablo 1 de görülmektedir.



Tablo 1: Yıllara göre yapılan yayın sayısı



Tablo 2: Yıllara göre yapılan atıf sayısı

Bu yayınlara paralel olarak yapılan atıf sayısı toplamda 78259 dur ve de yıllar içinde artmakta olup 2019 yılında en fazla atfı (10997) almıştır.

Yayınların *H*- endex değeri 93'dür ve bu değer atıf sayısına göre azalan sıralamada sıralanmış bir yayın listesine dayanır. Bu endeks her biri en az *h* kez alıntılanmış *h* yayın olduğu anlamına gelir. *H* endeksi yapılan taramanın yıllarının derinliğine ve seçilen zaman aralığına bağlı değişir. Bu yayınların türlerine baktığımızda en çok makale olarak yayınlandığını, bunu takiben de eleştiri ve bildirileri görmekteyiz (Tablo 3).

Makale	**6433**
Eleştiri	**251**
Bildiri	**222**
Kongre Bildiri Kitabı	**197**
Mektup	**151**
Editöre Mektup	**107**
Kitap Bölümü	**38**
Düzeltme	**20**
Biyografik Bildiri	**17**
Erken Erişim Makale	**10**
Kitap Eleştirisi	**2**
Veri Bildirisi	**1**
Geri Çekilen Makale	**1**

Tablo 3: Yayın Türleri

Yapılan yayınların yayınlandıkları dillere baktığımızda 6968 yayın İngilizce, 257 yayın Türkçe, 9 yayın Almanca, 7 yayın İspanyolca, 6 yayın Fransızca, 5 yayın da Portekizce 1 er yayın da Rusça ve Hırvatça yapılmıştır. Yayınların yapıldığı ülkelerin etkileşimine VOSviewer ile incelediğimizde de 5 etkileşim kümesinin olduğunu görmekteyiz (Fig. 1) .

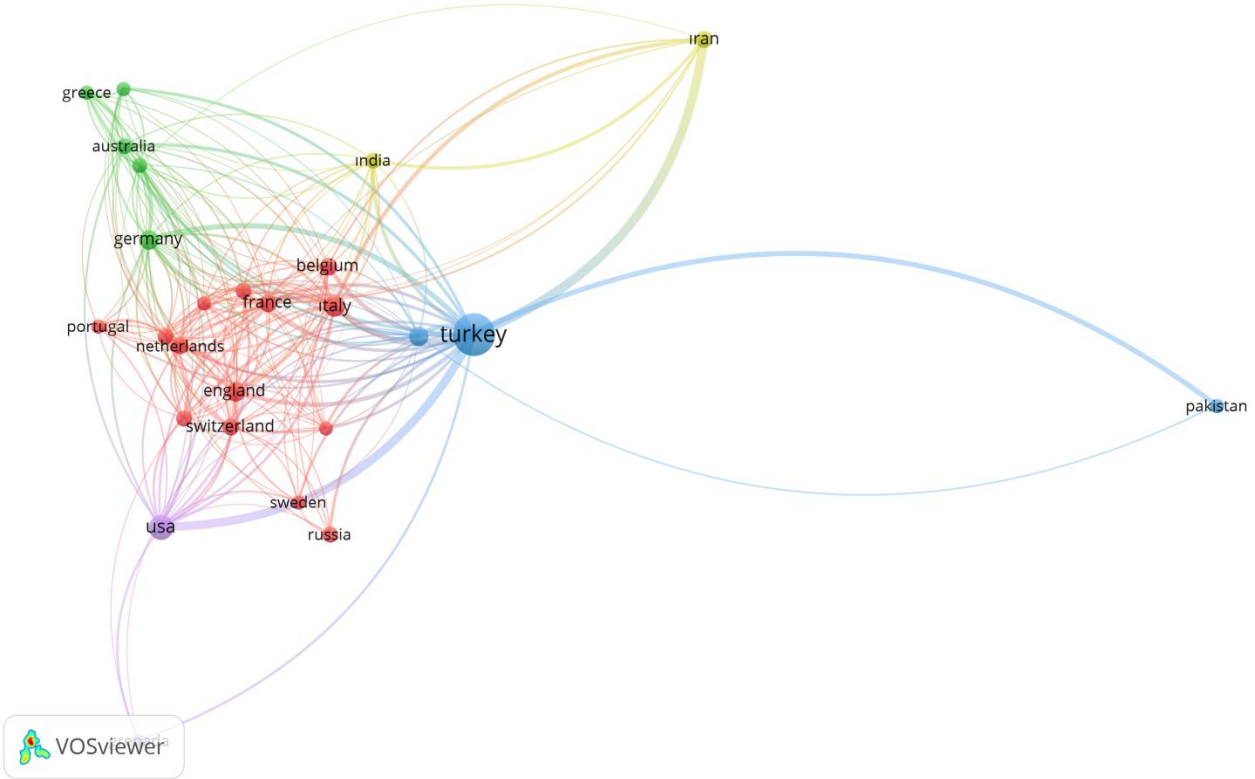


Fig. 1 : VOSviewer etkileşim görüntüsü

Yayınlar en çok 1666 yayın sayısıyla cerrahi bilimlerden, sonrasında 1104 ile anatomiden, 687 radyolojiden, 671 nörolojiden, 594 dahiliyeden, 533 veterinerlikten, 412 nörobilimden, 288 ortopediden, 226 kardiyolojiden ve 222 diş hekimliğinden yapılmıştır. Yayın kategorilerini incelediğimizde cerrahi kategorisinde 1666 yayın, morfoloji kategorisinde 1104, radyolojive nükleer tıp kategorisinde 687, klinik

nöroloji kategorisinde 671, genel cerrahi kategorisinde 594 yayın ile en önemli kategoriler olarak görünmektedirler. Yapılan yayınların morfolojik anatomi kategorisine ayrıntılı baktığımızda en çok alıntı yapılan yayınların cerrahi bilimlerde önemli olan bölgelerin ve bu bölgelerdeki yapıların varyasyonlarının olduğu yayınları görmekteyiz. 'Anatomy of the superficial temporal artery and its branches: its importance for surgery' yayını da en çok atıf alan yayındır. Yayın yapan kurumlara baktığımızda da 692 yayın ile Hacettepe Üniversitesini en başta, Ankara Üniversitesini 628 yayın ile, İstanbul Üniversitesi de 529 yayın ile ilk 3 üniversite olarak görmekteyiz.

Tartışma:

Üniversitelerde yapılan çalışmalar için maddi destek çok önemlidir ve ülkemizde üniversite bütçelerindeki artış ile birlikte yayın ve atıf sayısının da arttığı görülmektedir. Türkiye'de üniversite bütçelerinde 2000 yılında 1256307 bin TL, 2010 yılında 10389319 bin TL ayrılırken 2015 yılında 21469253 bin TL ayrılmıştır [4]. Yine aynı yıllardaki kamu eğitim bütçesinin gayri safi yurtiçi hasılaya oranı da zamanla artarak 2000 yılında %2,8, 2010 yılında %3,7, 2015 yılında %4,3 oranında olmuştur [4].

Çalışmaların yapılması için bütçe gerekli olduğu gibi bu çalışmaları programlayacak, yürütecek öğretim elemanları da önemlidir. Öğretim elemanı sayılarına baktığımızda 2000 yılında 24460 öğretim üyesi, 25580 araştırma görevlisi olmak üzere toplam 67880 öğretim elemanı var iken 2010 yılında bu sayılar 45732 öğretim üyesi, 36669 araştırma görevlisi olmak üzere 111495 toplam öğretim elemanı olarak, https://istatistik.yok.gov.tr/ adresindeki son veriler de 2020 yılında 175890 toplam öğretim elemanı olarak artmıştır [5]. Bu da çalışma sayılarını arttıran faktörlerden birisidir.

Sonuç olarak Türkiye'de anatomi araştırmaları son yıllarda yayın sayısı açısından hızla büyüdü ve yayın kalitesi de iyileşti.

Anahtar kelimeler: Anatomi, Bibliyometrik analiz, Yayın, Türkiye

Key words: Anatomy, Bibliometric analyse, Publication, Turkey

Çıkar ilişkisi

Yazarlar çıkar ilişkilerinin olmadığını beyan ederler.

Kaynaklar:

1. Hu, Y., et al., *A bibliometric analysis and visualization of medical data mining research.* Medicine, 2020. **99**(22): p. e20338.
2. Wei, M., W. Wang, and Y. Zhuang, *Worldwide research productivity in the field of spine surgery: a 10-year bibliometric analysis.* European Spine Journal, 2016. **25**(4): p. 976-982.
3. Morandi, G., D. Guido, and A. Tagliabue, *A bibliometric study of scientific literature on the dietary therapies for epilepsy in Scopus.* Nutritional Neuroscience, 2015. **18**(5): p. 201-209.
4. Toprak, D., S. Ağcakaya, and G. Hüseyin, *Sosyal devlet yaklaşımı açısından Türkiye'de 1980 sonrası eğitim harcamalarının analizi.* Dokuz Eylül Üniversitesi İktisadi İdari Bilimler Fakültesi Dergisi, 2016. **31**(1): p. 123-165.
5. Mahmut, Ö., *Expansion in higher education and faculty supply in Turkey.* Journal of Higher Education and Science, 2011. **1**(1): p. 023-026.

Presentation ID/Sunum No= 364

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Malnutrisyonlu Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisi Prevelansı

[1]Uzm.Dr.Haci Ballı,

[1]Adıyaman Üniversitesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Kliniği

Özet:

Giriş ve Amaç: Malnütrisyon; yetersiz beslenmeye bağlı, nutrisyonel replasmanla önlenebilen normal vücut kompozisyonundaki değişiklik olarak tanımlanır. Malnütrisyona bağlı olarak birçok vitamin ve mineral eksikliği yanında demir eksikliği de çok sık görülmektedir. Bu çalışmanın amacı Adıyaman ilinde malnütrisyonlu çocuklarda demir eksikliği (DE) ve demir eksikliği anemesi (DEA) sıklığını belirlemektir.

Metod: Araştırmaya ocak 2017-aralık 2020 tarihleri arasında başvuran ve rölatif tartı değeri 3 persentilin altında olan 2-15 yaş arası çocuklar dahil edildi. Arşiv taraması yoluyla hastaların demografik bulguları ve laboratuar sonuçları incelendi.

Bulgular: Hastaların ortalama başvuru yaşı 7±3,9(2-15) idi. Hastaların 47(%47)si kadın, 53(%53)'ü erkekti. Hastalardan 13(%13) tanesinde anemi, 18(%18)'inde demir eksikliği ve 22(%22)'sinde ferritin eksikliği vardı. Vitamin B12 düşüklüğü 28(%28) hastada vardı. Araştırmaya toplam 100 hasta dahil edildi.

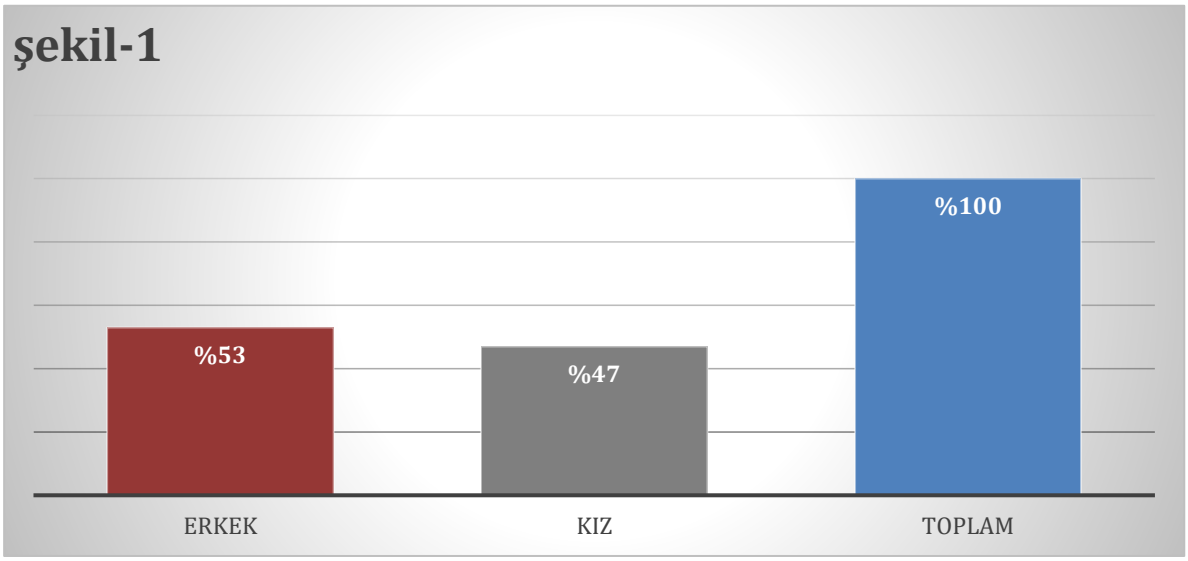
Sonuç: Ağır malnütrisyonlu hastalarda demir eksikliği sık olmakla beraber uzun süreli takipte demir desteği verilmezse bu hastalarda demir eksikliği oluşacaktır. Özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda malnütrisyon tedavisi verilirken tedavide demir eksikliği akılda tutulmalıdır.

Giriş-Amaç: Malnütrisyon; yetersiz beslenmeye bağlı, nutrisyonel replasmanla önlenebilen normal vücut kompozisyonundaki değişiklik olarak tanımlanır. Beslenme bozuklukları tüm dünyada ve özellikle de gelişmekte olan ülkelerde önem taşıyan toplumsal bir sorundur(1). Bu çalışmanın amacı Adıyaman ilinde malnütrisyonlu hastalarda demir eksikliği (DE) ve demir eksikliği anemesi (DEA) sıklığını değerlendirmek. Elde edilen bu sonuçlarla, anemili malnütrisyon olgularının değerlendirilmesinde, klinik izlem ve tedaviye yönelik katkıda bulunmaktır.

Metod: Araştırma retrospektif arşiv taraması yoluyla yapıldı. Araştırmaya Ocak 2017-Aralık 2020 tarihleri arasında başvuran ve rölatif tartı değeri 3 persentilin altında olan 2-15 yaş arası çocuklar dahil edildi. Arşiv taraması yoluyla hastaların demografik bulguları ve laboratuvar sonuçları incelendi. Anemi tanısı DSÖ'nün yaş ve cinsiyete göre hemoglobin alt sınırı 2-5 yaş arası 11g/dL, 5-11 yaş arası 11,5 g/dL, 12-14 yaş arası çocuklarda 12 g/dl değerleri referans alınarak konuldu. Ferritin <12 ng/ml, serum demir <30, serum total demir bağlama kapasitesi>480mcg/dL olan hastalar demir eksikliği anemisi tanısı aldı (2).

İstatistiksel analiz :Verilerin istatistiksel analizi SPSS 26.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya toplam 100 hasta dahil edildi. Hastaların 47(%47)si kadın, 53(%53)'ü erkekti(şekil-1).



Hastaların ortalama başvuru yaşı 7±3,9(2-15) idi. Hastalardan 13(%13) tanesinde anemi, 18(%18)'inde demir eksikliği ve 22(%22)'sinde ferritin eksikliği vardı. Vitamin B12 düşüklüğü 28(%28) hastada vardı.

Anemisi olan 13(%13) hastanın 8(%61)' i 2-5 yaş , 3(%23)'ü 5-11 yaş ve 2(%16)'si 12-15 yaş arası hastalardan oluşuyordu. Ferritin düşüklüğü olan 22(%22) hastanın 11(%50)'i 2-5 yaş, 7(%31)'si 5-11 yaş ve 4(%19) hasta 12-15 yaş arası hastalardan oluşmaktaydı. Demir eksikliği olan 18(%18) hastanın 11(%61)' i 2-5 yaş , 5(%28)'i 5-11 yaş ve 2(%11)'si 12-15 yaş arası hastalardan oluşuyordu. Vitamin B12 düşüklüğü olan 28(%28) hastanın 7(%25)' si 2-5 yaş , 9(%32)'u 5-11 yaş ve 12(%43)'si 12-15 yaş arası hastalardan oluşuyordu(**tablo-1**).

Tablo:1

Parametre	***2-5 yaş(n/%)***	***5-11 yaş***	***12-15 yaş***	***Toplam***
Anemi	**8(61)**	**3(23)**	**2(16)**	**13(100)**
Ferritin düşüklüğü	**11(50)**	**7(31)**	**4(19)**	**22(100)**
Demir eksikliği	**11(61)**	**5(28)**	**2(11)**	**18(100)**
B12 düşüklüğü	**7(25)**	**9(32)**	**12(43)**	**28(100)**

Tartışma: Malnütrisyon 0-6 yaş arası çocuklarda yörelere ve yerleşim bölgesine göre %11 ile %69.5 arasında değişen sıklıkta görülüp önemli bir sağlık problemidir.(3,4). Çalışmamızda olguların %47'si kadın, %53'ü erkekti. Malnütrisyonda kadın/erkek oranı arasında anlamlı bir fark yoktu($p>0,05$). Aydın Peker ve ark.nın(5) 2010 yılında Erzurum ilinde 5-36 ay arası 102 malnütrüsyonlu çocukta yaptıkları bir çalışmada vakaların %47.1 kadın, %52.9 erkek idi. Bu çalışmamızla oldukça benzerdi. WHO beş yaşın altındaki çocuklarda gelişmiş ülkelerde %12, gelişmekte olan ülkelerde %50 ye kadar değişen aralıkta anemi olduğunu bildirmiştir. (6). Bizim çalışmamıza göre Adıyaman ilinde malnutrisyonlu hastalarda anemi sıklığı % 13, 2-5 yaş arası malnütrisyonlu hastalarda ise % 20 idi. Ferritin düşüklüğü tüm hastalarda %22, 2-5 yaş arası ise %24 idi. Demir eksikliği %18 , 2-5 yaş ise %21.4 idi. Kılıçbay ve ark.nın(7) 2006 da Bursa ilinde yaptıkları çalışmada demir eksikliği prevalansı 1-16 yaş arası %7,4, 2-6 yaş arası %8 bulunmuş. Yine Manisa'da 1997 da benzer yaş grubunda anemi prevalansı %17.8 bulunmuş(8). Bunun nedeni çalışmamızdan farklı olarak hastaların malnütrisyonlu olup olmadığına bakılmamış olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Clarke ve ark.nın 2006 da Kanada'da yaptıkları 2-6 yaş çocuklarda anemi sıklığını %11, ferritin düşüklüğünü %24 ile çalışmamıza benzer bulunmuş (9).

B12 düşüklüğü %28, 2-5 yaş arası %16 idi. Dünya da sosyoekonomik durumu iyi olmayan bölgelerde vitamin B12 eksikliği %22-65 arasında oldukça yüksek bulunmuş(10,11).

Sonuç: Ağır malnütrisyonlu hastalarda demir eksikliği sık olmakla beraber uzun süreli takipte demir desteği verilmezse bu hastalarda demir eksikliği oluşacaktır. Özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda malnütrisyon tedavsi verilirken tedavide demir eksikliği akılda tutulmalıdır.

.

Referanslar

1. Lukaski HC. Methods for the assessment of human body composition: traditional and new. Am J Clin Nutr 1987;46:537-56.

2. -Özdemir N, Çocuklarda tanıdan tedaviye demir eksikliği anemisi Türk Ped Arş 2015; 50: 11-9

3. Chandra RK. Protein-energy malnutrition and immunological responses. J Nutr 1992; 122: 597-600.

4. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 1993. Ankara: Sağlık Bakanlığı (Türkiye), Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü ve Macro International Inc. 1994; 113 25.

5. Aydın Peker N, Büyükavcı M. Malnütrüsyonlu Hastalarda Anemi Prevalansı Ve Etyolojisi, Uzmanlık Tezi Erzurum 2010

6-Stevens D. Epidemiology of hypochromic anaemia in young children. Arch Dis Child 1991; 66: 886-9.

7. Kılıçbay, F. (2006). Bursa ilinde 1-16 yaş çocuklarda demir eksikliği, demir eksikliği anemisi ve çinko eksikliği prevalansı. Yayınlanmamış uzmanlık tezi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültes

8- Ece A, Arı z, İşcan A, Balkan C, Onağ A.Hastaneye başvuran çocuklarda demir eksikliği anemisi sıklığı. Genel Tıp Dergisi 1997; 78(1):21- 4.).

9- Clarke M, Davit L, Glenn B, Paul P, Davit J,K, Malnourishment in a Population of Young Children With Severe Early Childhood Caries, Pediatric Dentistry – 28:3 2006

10- Stabler S. P, Allen R.H. Vitamin B12 deficiency as a worldwide problem. Annu. Rev. Nutr 2004;24:299–326.,

11- Wright JW, Bialostosky K, Gunter EW, ark. Blood folate and vitamin B12: United States, 1988–94. National Center for Health Statistics. Vital Health Stat 1998;11:243-7)

Presentation ID/Sunum No= 355

Oral Presentation / Sözlü Sunum

MK2 Geninin Hipoksik Kültür Koşullar Altında Mezenkimal Kök Hücrelerin Proliferasyonu ve Farklılaşması Üzerindeki Etkileri

Asst. Prof. Dr. Zehra Seda Halbutoğulları[1], Prof.Dr. Müjgan Cengiz[2], Asst. Prof. Dr. Özlem Sağlam Uçar[3], Asst. Prof. Dr. Gülçin Gacar[4], Researcher Cansu Subaşı[5], Assoc. Prof. Dr. Burcu Bayoğlu[6], Prof.Dr. Erdal Karaöz[7]

[1]Department of Stem Cell, Institute of Health Sciences, Kocaeli University, Kocaeli, Turkey
[2]Center for Stem Cell and Gene Therapies Research and Practice, Kocaeli University, Kocaeli, Turkey
[3]Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Kocaeli University, Kocaeli, Turkey
[4]Department of Medical Biology, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, İstanbul University, İstanbul, Turkey.
[5]Molecular Biology and Genetics Department. Faculty of Science and Literature, Haliç University, İstanbul, Turkey.
[6]Istinye University, Faculty of Medicine, Department of Histology & Embryology, Istanbul, Turkey
**Corresponding author: Zehra Seda Halbutoğulları*

Özet

Kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücre (Kİ-MKH)'ler, kök hücre tedavisi uygulamalarının aday hücre kaynaklarıdır. Kİ-MKH'ler, çoğalma kapasiteleri, farklılaşma potansiyelleri, immün düzenleyici özellikleri ile uzun süre kültüre edilebilirler ve tümör oluşturma eğilimleri sınırlıdır. Hücrelerin kültürü atmosferik oksijen altında yapılır, son yıllarda birçok araştırmacı tarafından hipoksik koşulların kök hücre çoğalması ve farklılaşması üzerinde olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda çoğalma, hücre döngüsü, apoptoz, farklılaşma ve inflamatuar yanıt ile ilişkili MAP kinaz ailesi üyesine ait MAPKAPK2 (MK2; mitojenle aktive olan protein kinaz aktive protein kinaz 2) geni shRNA lentiviral vektör ile kalıcı olarak susturuldu. Çoğalma ve farklılaşma üzerindeki etkisi hem %20 (normoksik) hem de %3 (hipoksik) oksijen seviyelerinde analiz edildi. Uzun süreli hipoksinin (72 saat) hücre proliferasyonu ve farklılaşma üzerindeki etkilerini araştırıldı ve MK2 geninin hipoksik koşullar altındaki rolü incelendi. Hücreler, iki farklı kültür koşulunda (%20 normoksi ve %3 hipoksi) kültürlendi ve farklılaşmaya alındı; western blotlama, real-time PCR analizi, çoğalma testleri, WST-1, akım sitometrisi ile Annexin V-7AAD ve immüno-histokimyasal analizler gerçekleştirildi. MK2 geninin Kİ-MKH' lerde susturulmasıyla, hücre çoğalma kapasitesinin arttığı ve anti-apoptotik etkilerin iyileştiği gözlemlendi. Ayrıca, susturulmuş hücrelerde osteojenik belirteçlerin ifadesinin normal hücrelere göre farklılaşmadan sonra daha düşük olduğu, azalmanın %3 hipoksik oksijen konsantrasyonunda daha belirgin olduğu gözlendi. Sonuç olarak; farklı oksijen konsantrasyonlarında kültürlenen Kİ-MKH'lerin çoğalmasında ve farklılaşmasında MK2 geninin rolü ortaya konarak, bu genin ve ilgili yolakların önemi olası mekanizmalarıyla ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler: Mezenkimal Kök Hücre, Hücre Farklılaşması, Gen Susturma, MK2 Geni

Effects of MK2 Gene Silencing On Proliferation and Differentiation of Mesenchymal Stem Cells Under Hypoxic Culture Conditions

Abstract

Bone marrow derived mesenchymal stem cells (BM-MSCs) are main candidate cellular source in stem cell therapy applications. BM-MSCs are expanded in long-term culture with maintained proliferation

capacity, differentiation potential, immune-modulating property and have limited tendency to form tumors. Cultivation of cells is performed under atmospheric oxygen tension, in recent years, many researchers reported hypoxic conditions have positive effects on stem cell proliferation and differentiation. In our study, MAPKAPK2 (MK2; mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2) gene, which belongs to MAP kinase family member related with proliferation, cell cycle, apoptosis, differentiation and inflamatory response, was silenced permanently with shRNA lentiviral vector. Itseffect on proliferation and differentiation were analysed both in 20% (normoxic) and 3% (hypoxic) oxygen levels. We investigate the effects of long-term hypoxia (72 h) on cell proliferation and osteogenic differentiation in both oxygen concentrations, and the role of MK2 gene under hypoxic condition was focused. MK2 gene was silenced in rat BM-MSCs by lentiviral shRNA vector permanently. Cells were cultured in two different culture conditions (20% normoxia and 3% hypoxia); western blotting, real-time PCR analysis, proliferation and viability tests, WST-1, Annexin V-7AAD and cell cycle analysis with flow cytometry and immuno-histochemical analyses were performed after differentiation. Cell proliferation capacity and anti-apoptotic effects were improved by silencing the MK2 gene in BM-MSCs. Furthermore, the expression of osteogenic markers decreased in silenced cells before and after osteogenic differentiation compared to normal cells, but the decline is more significant in 3% hypoxic oxygen concentration. By revealing the crucial role of MK2 gene in the proliferation and differentiation of silenced rBM-MSCs cultured under different oxygen concentrations, the importance of this gene and related pathways were demonstrated with their possible mechanisms. As a result; by demonstrating the role of the MK2 gene in the proliferation and differentiation of BM-MSCs cultured at different oxygen concentrations, the importance of this gene and related pathways has been demonstrated with its possible mechanisms.

Keywords: Mesenchymal Stem Cells, Cell Differentiation, Gene Silencing, MK2 Gene

Giriş:

Kök hücreler, uzun süre bölünebilme ve kendilerini yenileyebilme kapasitesine sahip, kendilerinden başka hücrelere farklılaşabilen hücrelerdir (Şenel, 2002; Karaöz ve ark., 2004). MKH'ler çoğu kök hücre gibi kendini yenileyebilme ve çoklu farklılaşma yeteneğine sahiptir. Kemik, kıkırdak, tendon, kas ve yağ doku gibi mezodermal dokuları oluşturan osteoblastlar, adipositler, kondrositler ve miyositlere farklılaşabilmektedirler. Ayrıca nöron ve endotel hücreleri gibi ektoderm ve endoderm doku hücrelerine de farklılaşabildikleri gösterilmiştir. Uluslararası Hücresel Tedavi Derneği (ISCT)'nin 2008 yılında ki kararı bir hücreyi MKH olarak sınıflandırmak için; hücrelerin kültür ortamında plastik yüzeye tutunabilmeleri, yüzeylerinde CD105 (SH2), CD73 (SH3/4) ve CD90 gibi hematopoetik olmayan hücre yüzey belirteçlerini eksprese ederken, CD45, CD34, CD14 veya CD11b, CD79 veya CD19 ve HLA-DR (İnsan lökosit antijeni-DR) gibi hematopoetik belirteçleri eksprese etmemeleri, in vitro ortamda da kemik, yağ ve kıkırdak hücrelerine farklılaşabilmeleri gerekmektedir (Dominici M ve diğ. 2006). Mezenkimal Kök Hücreler; kendi yenileyebilme, hasarlı dokuya göç etme ve hasarlı dokunun rejenerasyonu, farklılaşma kapasitesi, immün yanıt oluşturmaması, immün sistemi düzenleyici sitokinlerin salınımı, tümör bölgesine göç etme yeteneği gibi özellikleri bulunmaktadır (Ramdasi ve diğ. 2015).

Son yıllarda hipoksik koşulların kök hücrelerin çoğalma ve farklılaşması üzerine olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir. Düşük oksijen konsantrasyonunun (%3 O_2), normal kültür ortamlarında ki oksijen konsantrasyonuyla (%20 O_2) karşılaştırıldığında nöral öncüllerin çoğalmalarında anlamlı bir gelişme olduğunu rapor edilmiştir (Morrison ve ark., 2000; Studer ve ark., 2001; Zhu ve ark., 2005). Benzer etkiler insan Kİ-MKH'lerinde de saptanmıştır (Grayson ve ark., 2007).

Kİ-MKH'ler %2 O_2'de üç boyutlu taşıyıcılarda (3D scaffold) büyütülmüş, bu hücrelerin koloni oluşturma kabiliyetlerinin yükseldiği, OCT4 ve REX1 gibi embriyonik kök hücre belirteçlerinin ifadelerinin arttığı saptanmıştır (Grayson ve ark., 2007).Tsai ve arkadaşları (2012) uzun süreli kültürde az oksijenli ortamın yaşlanmayı azaltıp, çoğalmayı arttırdığını ve farklı mezenkimal kök hücre hatlarında farklılaşmayı uyardığını saptamışlardır. Az oksijenli ortamın MKH'lerin parakrin etkilerini düzenlediği; EGF ve IL-6 gibi salgılanan çeşitli faktörlerde artışa neden olduğu ve yara iyileşmesini tetiklediği belirtilmiştir. Hipoksiyle P38 fosforilasyonu ile MK2/3 aktivitesinin arttığı saptanmıştır. Hipoksik monositlerde kontrole göre karşılaştırıldığında MK2 substratlarından HSP27 fosforilasyonunda artış saptanmıştır (Kacimi ve ark., 2000).

Hücre dışı sağkalım etmenlerinden yoksun kaldıklarında hücreler hücre içi ölüm programlarını aktifleştirirler ve apoptozla (programlı hücre ölümü) ölürler (Alberts ve ark. 2008). Zhu ve arkadaşları (2005), hipoksi ve serum yokluğunda mezenkimal kök hücrelerde apoptozun uyarıldığını saptamışlardır.

MK2 aktivasyonunun transkripsiyon ve başlatıcı faktörlerin fosforilasyonunu sağladığı ve hücre bölünmesi, apoptoz, hücre farklılaşması, inflamatuvar cevap ve kanser hücrelerinin infiltrasyonuna neden olduğu bildirilmiştir (Martín and Blanco, 2000).

Çalışmamızda %20 oksijen konsantrasyonu (normoksik) ve %3 oksijen konsantrasyonu (hipoksik) ile kültüre edilen, sıçan kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücre (sKİ-MKH)' lerinde hücre bölünmesi, apoptoz, hücre farklılaşması ve inflamatuvar yanıt ile ilişkilendirilen p38MAPK yolağı substratlarından MK2 (Mitogen Activated Protein Kinase Activated Protein Kinase 2)' nin çoğalma, farklılaşma ve apoptozda ki rolünü araştırmak amaçlanmıştır.

İki farklı oksijen konsantrasyonunda (normoksik ve hipoksik) kültüre edilen erişkin mezenkimal kök hücrenin hipoksik koşullara verdiği yanıtlar morfolojik değerlendirmeyle, immunofenotipleme (akım sitometri aygıtı ve immunohistokimyasal yöntemlerle), hücre çoğalımı (WST-1), apoptoz ölçümü ve farklılaşma deneyleriyle test edilmiştir. Çalışmamızda farklı oksijen konsantrasyonlarında MAP kinase aktivated kinase 2 (MK2) geninin susturulmasıyla ilk kez bu genin sKİ-MKH' lerinde hipoksik koşullarda ki mekanizması araştırılmıştır.

Materyal-Metod:

Sıçan Kemik İliği Mezenkimal Kök Hücre İzolasyonu:

Yaklaşık 1 aylık genç sıçanlar önce anestezi ile uyutulup, servikal dislokasyon ile ötenazi yapılmıştır. %70'lik alkol ile arka ve ön ayakları steril edildikten sonra ve steril makas/ bisturi ile sıçanın femur (uyluk kemiği) ve tibiaları (kaval kemiği) çıkartılıp, yumuşak dokularından arındırarak kemiklerin serbest hale gelmesi sağlanıp önceden hazırlanan HBSS'li (Hank's Balanced Salt Solution), %10 antibiyotikli besiyeri içeren falkon tüplerine koyulmuştur. Bu işlemlerden sonra aseptik koşullarda buz içeren bir kutu içinde kültür yapılacak laboratuvara kısa sürede transferi gerçekleştirilmiştir.

Steril kabininde steril pens ile uyluk ve kaval kemiklerinin ortasından tutularak makas ile kemiklerin her iki uç kısımları kesilmiş ve kanal açık hale getirilmiştir. İnsülin enjektörlerine alınan MEM-α bazal besiyeri (Modified Eagle's Medium Alpha), %10 Fetal sığır serumu (FBS) ve %1 pen/strep (Penisillin-streptomycin antibiyotiği) içeren hazır besiyeri iğne ucu yardımıyla kemiklerin içerisine verilerek kemik iliğinin tüpe aktarılması sağlanmıştır. Kemik iliği içeriği bulunan Falkon tüpü 5-10 sn kadar çalkalanmış ve homojen edilen doku Biocoll ayrıştırma çözeltisi üzerine yayılmıştır. 20dk 2000g'de deviri yavaş hızlandırıp, durmayı yavaş sonlandıracak şekilde santrifüj edilmiş, ortadaki mononukleer hücreleri içeren bulutsu tabaka pastör pipeti yardımıyla alınmıştır ve 4 ml hazır besiyeri ile pipetasyonla homojen hale getirildikten sonra 1500 rpm'de 5 dk santrifüj edilip, süpernatant uzaklaştırılmıştır. Bu yıkama işlemi 2 kez tekrarlanmıştır. Yıkama aşamalarından sonra hücre peleti ve hazır besiyeri karışımı 5 ml olacak şekilde T25 kültür kaplarına ekim yapılıp, 37^0C inkübatöre kaldırılmıştır. Her üç günde bir taze hazır besiyeri değiştirilerek, hücre yapıları mikroskopta kontrol edilmiştir. Çoğalma doygunlukları kültür kabında %70'in üzerine ulaşıldığında alt-kültürleme (pasajlama) yapılmıştır (Gnecchi, 2009). Pasaj 3'e getirilen hücreler akım sitometri cihazında yüzey belirteçleri yönünden test edilmiş. Ek olarak multipotent özelliklerinin tespiti için osteojenik ve adipojenik farklılaştırmaya alınmıştır.

Hücrelerde gen susturma işlemi için pGIPZ lentiviral vektörü (The Thermo Scientific Open Biosystems) kullanılmıştır (Olson ve ark., 2006). Gen susturma işlemi gerçekleşen hücreler vektördeki GFP genini genomlarına kattıkları için immunfloresan mikroskopta yeşil ışıma vermekteydi. MK2 geni susturma işlemi sonrası en az bir pasaj puromisin antibiyotiğiyle kültüre edilen sKİ-MKH'leri çoğaltıldı ve immunfloresan mikroskopta %100'e yakın yeşil pozitif ışıma göstermekteydi. Ek olarak MK2 gen ifadesinde ki değişimler kantitatif olarak Western Blotlama ve Roche Light Cycler 480 gerçek zamanlı PZR cihazıyla analiz edildi. Böylece MK2 geni susturma etkinliği protein ve gen düzeyinde test edildi.

shRNA ile MK2 geni susturulan hücrelerin az oksijenli ve normal oksijenli ortamda gerçekleştirilen deneylerinde, farklılaştırma öncesi ve sonrası hücrelerde gen düzeyinde meydana gelen değişimlerin

saptanabilmesi için RNA İzolasyon Kiti (High Pure RNA Isolation Kit; Roche, Mannheim, Germany) kullanılarak RNA izolasyonları gerçekleştirildi. İzolasyondan sonra RNA konsantrasyonu picodrop spektrofotometre ile ölçülerek cDNA sentez kiti (Transcriptor High Fidelity cDNA Synthesis Kit; Roche, Mannheim, Germany) ile cDNA'ya çevrilmiştir. Light-cycler 480 cihazıyla Taqman hidroliz probları kullanılarak gen ekspresyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir. MK2 susturulan hücre gruplarında ve kontrol gruplarında normal besiyeri ve farklılaşma besiyerleri ile kültüre edilen hücrelerde adipojenik farklılaştırma için Adiponektin, PPARg adipojenik genleri; osteojenik farklılaştırma için Runx2, Osteonektin osteojenik gen ifadesinlerinde ki değişimler karşılaştırılmıştır (Tablo 1).

Tablo 1: Gerçek zamanlı PCR'da kullanılan genler, gen NCBI numaraları, Taqman prob numaraları (Roche) ve hedef gen uyumlu referans prob numaraları ile primer dizilerini gösteren tablo

GEN ADI	Gen Numarası	Prob Numarası ve Referans gen	Primer Diziler
MK2 (Mapkapk2-mitojen activated protein kinase activated protein kinase 2)	NM_178102	123 GAPD	L- gcaaaaattcgccctaaaga R- agtgcagctccacctctctg
PPARg (peroxisome proliferator-activated receptor gamma)	NM_013124	115 GAPD	L- ggtgaaactctgggagatcct R- aatggcatctctgtgtcaacc
LPL (lipoprotein lipase)	NM_012598	67 ACTB	L-cagagaaggggcttggaga R-ttcattcagcagggagtcaa
Osteonectin	NM_012656	77 GAPD	L- gtttgaagaaggtgcagagga R- ggttctggcaggggtttt
Runx2 (runt-related transcription factor 2)	NM_053470	66 GAPD	L-ccgtgtcagcaaaacttcttt R-ctcacgtcgctcatcttgc

%20 normal oksijen ve %3 az oksijenli ortamda sKİ-MKH, sKİ-MKH MK2 (-), sKİ-MKH KV hücrelerinin farklılaşma yeteneklerindeki değişimleri saptamak amacıyla hücreler eş zamanlı olarak osteojenik, adipojenik farklılaşmaya alındılar. Farklılaşmış kök hücrelere ait belirteçlerin protein ifadelerini belirlemek amacıyla immunositokimyasal boyamalar gerçekleştirilmiştir. Osteojenik farklılaşma için Alizarin Red S boyaması; osteonektin immunflerosan antikoru ile işaretleme ve adipojenik farklılaşma için; Oil red O boyaması yapıldı.

İmmunfloresan boyama:

Tip I kollajen kaplı lameller kültür besiyeri uzaklaştırılarak soğuk PBS ile 3 kere yıkanıp, -20^{o}C'de 10 dakika süresince metanol ile fiksasyon işlemi yapıldı. Hücreler PBS ile yıkandıktan sonra primer antikorların özgün olmayan yerlere bağlanmasını önlemek amacıyla %1,5 normal blok serum içeren PBS'de 30 dakika süreyle inkübe edilmiş, uygun dilüsyon oranlarında primer antikorlar eklenmiştir. Bu işlemden sonra 4^{o}C'de 1 gece ve oda sıcaklığında 2 saat süreyle inkübe edilerek PBS ile 3 kez yıkandıktan sonra uygun floresan işaretli sekonder antikorlarla oda sıcaklığında 1 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrasında örneklerin kuruması beklenip DAPI ile kapatılmıştır. Boyanmış örnekler, floresan mikroskop altında incelenmiştir.

WST-1 (water-soluble tetrazolium monosodium salt-1) Hücre Canlılık ve Çoğalma Testi:

WST-1 testiyle hücre kültürü ortamında bulunan tetrazolium halkaları hücre mitokondrilerinde bulunan dehidrogenaz enzimlerince parçalanarak renkli formazan kristalleri oluşturmaktadır. Ölü hücrelerin varlığında formazan kristali oluşmaz. Reaksiyon sonucu oluşan rengin yoğunluğu mitokondrial aktiviteyle doğrudan ilişkilidir.

Hücre gruplarımızda canlılık ve çoğalımdaki farkları göstermek amacıyla WST-1 testi gerçekleştirilmiştir. 24-kuyucuklu kültür kaplarına kuyucuk başına $5x10^3$ hücre ekildi. %20 ve %3 oksijen konsantrasyonuna ayarlı inkübatörlerde ekim sonrası 96 saat kültüre edilen hücrelerin besiyerleri çekildi yeni besiyeri olarak; 10% WST-1 (Cell Proliferation Reagent WST-1) içeren besiyeri eklendi. 4 saat inkübasyon

sonrası örneklerin besiyerleri 96 kuyucuklu hücre kültür kaplarına 100 µL aktarıldı ve optik dansiteleri (OD) mikroplaka ELIZA okuyucu (VersaMax, Molecular Device, USA) ile 480 nm dalga boyunda okunarak absorbans değerlerine göre analiz yapıldı.

Apoptotik hücre tayini (AnnexinV / 7ADD boyaması):

Annexin V deneyinde apoptotik hücrenin fosfolipid membranındaki fosfatidilserin'in yerleşiminde ki değişmeler değerlendirilmektedir. Hücre membranının normalde iç kısmında bulunan fakat apoptoz ile hücre yüzeyine çıkan fosfotidilserine (FS) bağlanma özelliği gösteren Annexin V ile hücrelerde apoptoz tayini yapılabilmektedir. Ca^{2+} iyonlarının varlığında antikoagulan bir molekül olan Annexin V fosfatidilserine bağlanır ve erken apoptotik hücreler bu şekilde tanınabilir. Ölü-canlı hücre ayırımı için hücrelerin eşzamanlı olarak 7-Amino-actinomycin D (7ADD) ile boyanmasıyla ölü hücreler saptanabilmektedir.

Bu boyama ile normoksik ve hipoksik koşullarda 96 saat kültüre edilen MK2 geni susturulmuş hücre hatları ve vektör kontrollerinin canlı hücre oranları ile toplam apoptotik hücre oranları Annexin /7ADD kiti protokolüne uygun işlemler sonrası akım sitometri cihazında tespit edilmiştir. Canlı hücreler; 7ADD ve Annexin V boyanmaz, erken apoptotik hücreler; 7ADD ile boyanmaz, Annexin V ile iyi boyanırlar, ölü hücreler; 7ADD ile boyanır, geç apoptotik hücrelerde ise; 7ADD ve Annexin V ile boyanma zayıf pozitif olarak belirlenmiştir.

ELIZA ile apoptotik hücre tayini:

Fotometrik enzim-immuntest (Cell Death detection ELISA^{PLUS} –Roche Mannheim Germany) in-vitro da, uyarılmış hücre ölümü sonrası sitoplazmik histon ilişkili DNA fragmentlerinin kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirilmesini sağlamakta, hücresel sistemlerde apoptotik hücre ölümlerinin tespitini amaçlamaktadır. Bu deneyde apoptozun uyarılması için %10 FBS kullanılan besiyerleri ile ekilen deney gruplarına ek olarak, % 0,2 FBS'li besiyeriyle ekilen sKİ hücreleri yaklaşık 3 gün (70 saat) iki farklı oksijen konsantrasyonunda kültüre edildi. Böylece normal ve az oksijenli ortamlarda serum (FBS) yoksunluğuyla sKİ-MKH ile MK2 geni susturulan ve susturulmayan vektör kontrolü içeren hücre hatlarının apoptoza dirençleri değerlendirildi.

xCELLigence Gerçek Zamanlı Hücre Analizi:

xCELLigence cihazı (Roche) ile gerçek zamanlı olarak, işaretleme yapılmadan hücre analizi yapıldı. Sistem hücre kültürü E-Plate'lerinin zeminine yerleştirilmiş mikro-elektrodlar sayesinde elektriksel empedans ölçmektedir. Empedans ölçümü hücre sayısı, canlılığı, morfolojisi ve hareketi dahil hücrelerin biyolojik durumu hakkında kantitatif bilgi vermektedir. Gerçek zamanlı deneyler %3 oksijen konsantrasyonunda planlanmıştır.

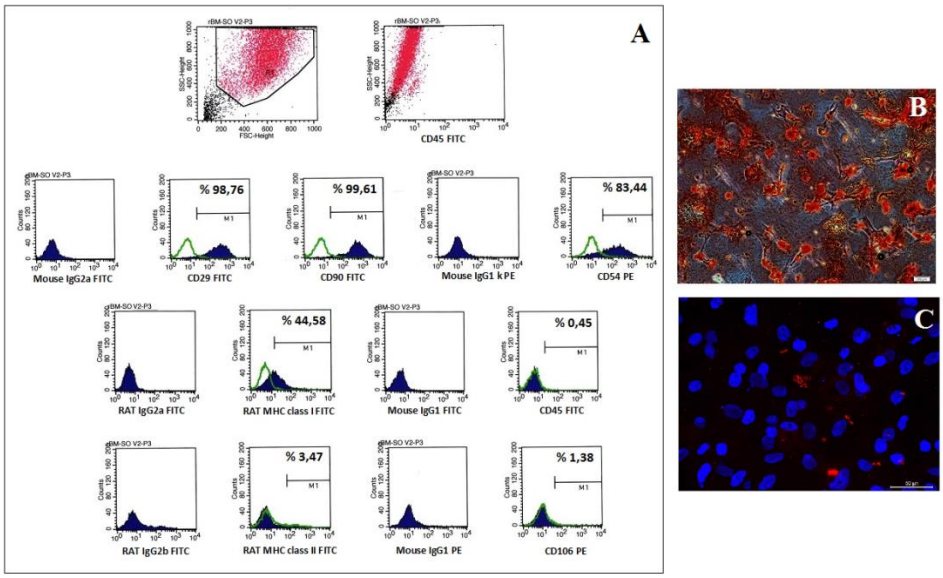
İstatistiksel Analiz:

Her deney için en az 3 adet biyolojik tekrar yapılmıştır. Çalışmaların verileri, standart sapma (±SD) gözönünde bulundurularak rapor edilmiştir. Tüm istatiksel analizler, SPSS 20.0 ile gerçekleştirilmiş ve veriler Kruskal-Wallis ve Independent-Sample T Testi ile değerlendirilmiştir. Deney ve kontrol grupları arasındaki farklar için, $p<0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir. $P<0,01$ ve $p<0,001$ değerleri ileri ve çok ileri derecede anlamlılık için kullanılmıştır.

Bulgular:

Sıçan Kemik İliği Mezenkimal Kök Hücre İzolasyonu ve Karakterizasyonu

sKİ-MKH izolasyonu yoğunluk- gradient yöntemle gerçekleştirilmiştir. Alt kültürleme ile pasaj 3'e getirilen hücreler akım sitometri cihazında immunofenotipik olarak değerlendirilmiş olup CD29, CD90, CD54 ~%90'larda pozitif, hematopoetik belirteçlerden CD45, CD106, MHC sınıf II negatif, MHC sınıf I ~%50'lerde pozitif bulunmuştur. sKİ-MKH' lerinin çoklu farklılaşabilme yetenekleri osteojenik (kemik benzeri hücre) ve adipojenik (yağ benzeri hücre) farklılaştırmaya alınarak değerlendirilmiştir (Şekil 1).



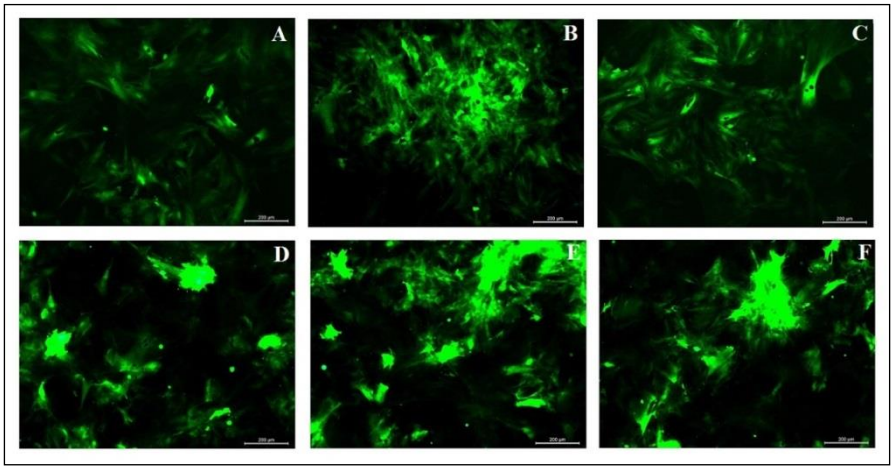
Şekil 1: A; sKİ-MKH akım-sitometri karakterizasyon sonucu, B; osteojenik farklılaşma uyarım sonrasında 20.günü pozitif alizarin Red-S boyaması zıt-faz mikroskop görüntüsü, C; sKİ-MKH'lerinin adipojenik farklılaştırma sonrası pozitif Oil red O boyaması immunfloresan mikroskop görüntüleri.

sKİ-MKH hattının MK2 geninin shRNA ile susturulması:

Öncelikle, MK2 genin susturulması sonrasında kullanılacak olan puromisin antibiyotiğinin sKİ-MKH'lerinde öldürücü dozu belirlenmiştir. Bu amaçla, 24 gözlü kuyucuklara $5x10^4$ hücre ekilmiştir ve hücreler kültür kabında %70-80 doygunluğa ulaştıktan sonra besiyerine 1-10 µg/ml değişen konsantrasyonlarda puromisin antibiyotiği eklenmiştir. Antibiyotik eklenmesi sonrası 3. ve 6. günlerde mikroskobik değerlendirmeler yapılarak tüm hücreleri öldüren doz 3 µg/ml olarak belirlenmiştir.

Viral partikül formunda ki GIPZ shRNAmir lentiviral partiküllerle transdüksiyon öncesi elimizdeki hücre hatlarının relatif transdüksiyon etkinliği, susturulmuş geni içermeyen kontrol viral partiküllerle (kontrol vektörleriyle) tespit edilmiştir. Etkinliği daha fazla arttırabilmek için MK2 genine uygun üç farklı shRNA viral partikülü içeren solüsyon bazal (serumsuz) besiyeriyle sulandırılmıştır. Pozitif kontrol olarakta GAPD shRNA kullanılmıştır. Hücrelerin besiyerleri çekilip 3 farklı shRNA içeren besiyeri eklenmiştir. İnkübasyon sonrası bazal besiyerleri, %10 serum ve %1 penisilin-streptomisin antibiyotiği içeren besiyeri ile değiştirilmiştir ve 72 saat sonrasında kuyucuklarda ki pozitif turbo-GFPler gözlenmiştir. Transduksiyonun 6.gününde 3 µg/ml olacak şekilde besiyerine puromisin eklenmiştir. Böylece, transdukte olmayan hücreler apoptoza yönlendirilerek uzaklaştırmak amaçlanmıştır. Vektörü içerisine alan hücreler puromisin direnç geni içerdikleri için bu antibiyotikten etkilenmemişlerdir. 6 gözlü kuyucuklarda düzenli olarak 3 günde bir besiyerleri tazelenmiştir.

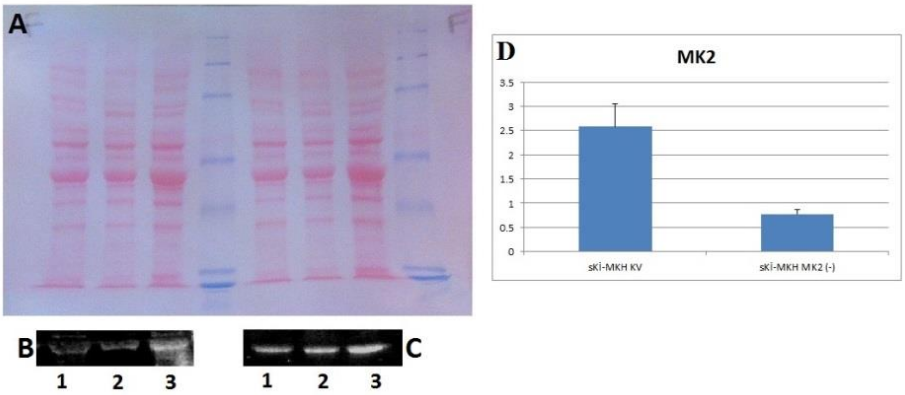
Yeterli çoğunluğa ulaşan ve saflaştığı düşünülen hücreler alt kültürleme işlemine alınarak daha büyük kültür kaplarına geçirilmiş ve hücre sayısı artırılmaya çalışılmıştır. Böylece bütün deneylere aynı anda başlanarak koşullar optimize edilmeye çalışılmıştır.



Şekil 2: sKİ-MKH'lerinde çoğalan hücrelerin 11.gün floresan mikroskop görüntüleri.A,B,C; MK2 geni susturma deneyi ve D,E,F; pozitif GAPD susturma deneyi. Büyütme 20x.

Western Blotlama ve Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ile shRNA Gen Susturma Etkinliğinin Saptanması:

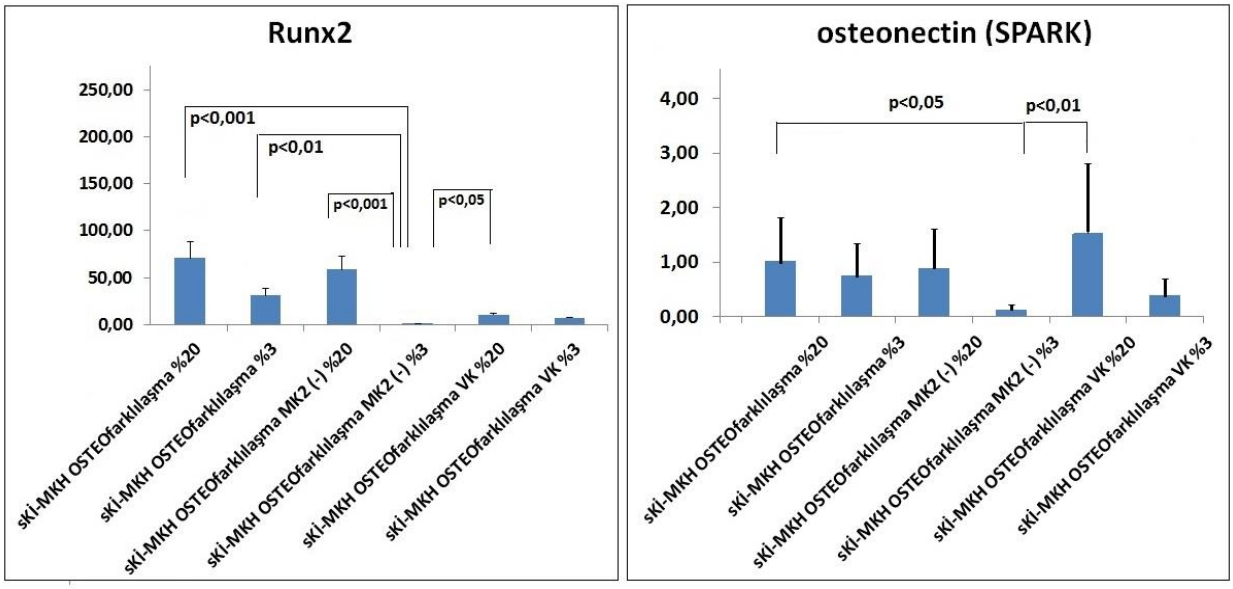
Western blotlama yöntemi ile sKİ-MKH ve sNKH hatlarında MK2 proteini ifadesi tespit edilmiştir. sKİ-MKH ve kontrol vektörlerine göre MK2 susturulan hücre hatlarında protein ifadesinin azalmış olduğu gözlenmiştir. Gerçek Zamanlı PZR ile sKİ-MKH'lerde MK2 geni susturma etkinliği test edilmiştir. PZR verilerine göre sKİ-MKH'lerde %70 üzeri gen susturma gerçekleşmiştir. Bu etkinliğin ilerleyen pasajlarda arttığı düşünülmektedir (Şekil 3)



Şekil 3: A;sKİ-MKH nitroseluloz membrana aktarılmıs proteinlerin ponceau S boyasıyla boyanması B; pMK2 ve C; beta aktin antikorları ile işaretlenen hücrelerin western blotlama membran görüntüleri (1; sKİ-MKH, 2; sKİ-MKH MK2(-), 3; sKİ-MKH KV) D; sKİ-MKH MK2 geni susturulması sonrası qRT-PCR ile gen ifadesinin kontrol vektörlerle karşılaştırılması.

Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR):

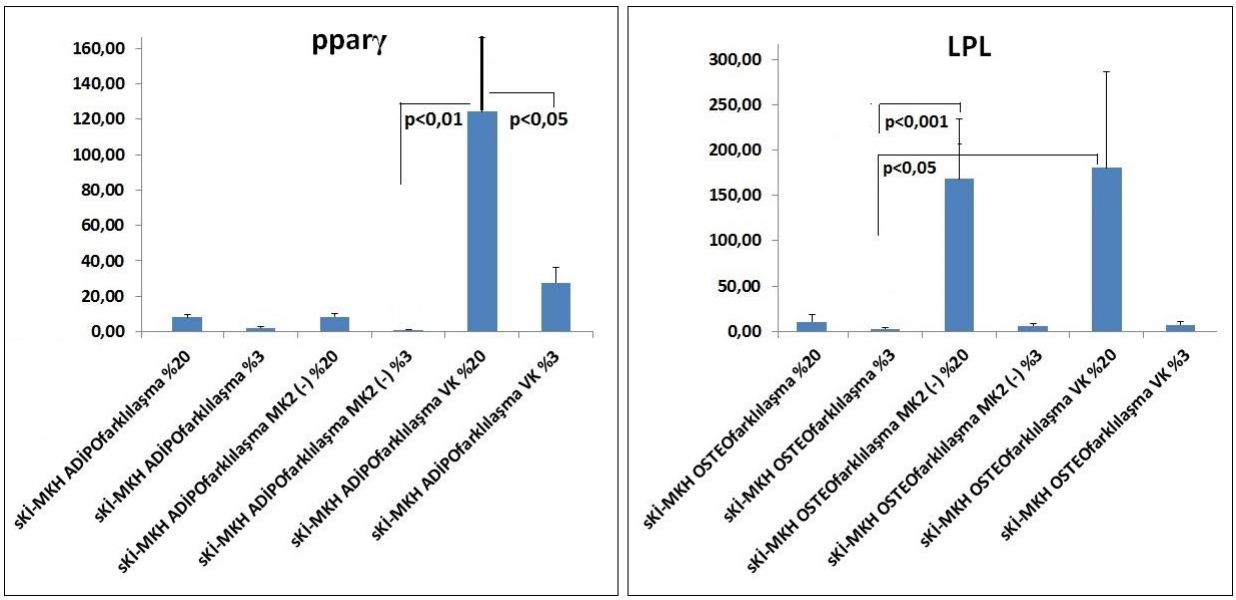
Gerçek Zamanlı PZR ile sKİ-MKH hücre hatlarında osteojenik farklılaşma sonrası analizi yapılan Runx2 ve Osteonektin osteojenik belirteçlerinin ifadelerinde; her grubun (sKİ-MKH, sKİ-MKH, MK2(-) ve sKİ-MKH KV) kendi içinde az oksijenli hipoksik ortamda (%3 O_2), normoksik (%20 O_2) konsantrasyonlarındaki kültürleriyle karşılaştırıldığında gen ifadelerinde azalma saptanmıştır. Osteonektin geninin en düşük ifadesi, %3 oksijen konsantrasyonunda farklılaşmaya alınan MK2 geni susturulan hücre gruplarında gözlenmiştir. Farklılaşma sonrası az oksijenli ortamda kültüre edilen MK2 geni susturulan hücreler, sKİ-MKH ve sKİ-MKH KV'leriyle karşılaştırıldıklarında osteonektin gen ifadesinde ki azalma ileri derecede anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Ek olarak en düşük Runx2 gen ifadesinin az oksijenli ortamda kültüre edilip osteojenik farklılaşmaya alınan MK2 geni susturulmuş hücre grubunda olduğu saptanmıştır. (Şekil 4).



Şekil 4:sKİ-MKH'lerinde Runx2 ve osteonectin gen ifadelerinin karşılaştırılması. Osteojenik farlılaşmaya alındıktan sonra sKİ-MKH, sKİ-MKH MK2(-) ve sKİ-MKH KV hücrelerin normoksik ve hipoksik koşullardaki gerçek-zamanlı PCR analizi (x ekseni hücre grupları, y ekseni referans gene göre göreceli mRNA seviyesini göstermektedir).

PPARg yağ asidi depolanması ve glukoz metabolizmasını düzenlemektedir. Yağ metabolizmasıyla ilişkilendirilen bu gen ifadesinin farklılaştırmaya alınan sKİ-MKH, sKİ-MKH MK2 (-) ve sKİ-MKH KV hücrelerinde O_2 farklılıklarına göre karşılaştırıldığında az oksijenli ortamda ki hücrelerin PPARg gen ifadeleri normal oksijen konsantrasyonlarında ki gen ifadelerine göre azalmıştı. Ancak, susturulan geni içermeyen kontrol vektörün normoksik ortamdaki kültüründe PPARg geninin ifadesinin diğerlerine göre çok yüksek olduğu gözlenmiştir (Şekil 5). PPARγ gen ifadesinin normoksik koşullarda kültüre edilen sKİ-MKH'leriyle karşılaştırıldığında, %20 O_2'de ki KV hücrelerinde yaklaşık 15 kat, %3 O_2'de kültüre edilen KV hücrelerinde ise yaklaşık 5 kat arttığı saptanmıştır.

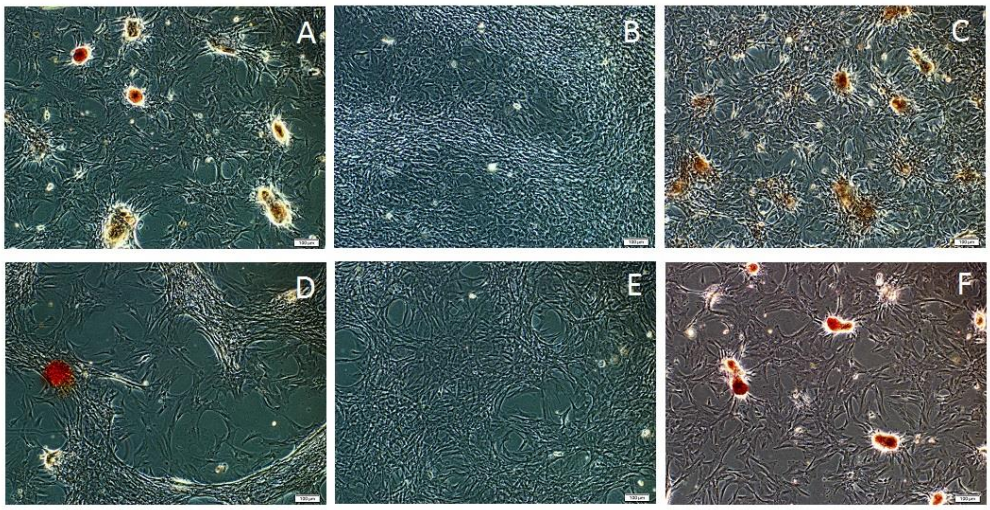
LPL geni ifadesi farklılaştırma sonrası %20 O_2 konsantrasyonunda kültüre edilen sKİ-MKH, sKİ-MKH MK2(-) ve sKİ-MKH KV hücrelerinin LPL gen ifadeleri %3 O_2'li ortamda ki gen ifadelerine göre yüksekti. Adipojenik farklılaştırma sonrası normal oksijen konsantrasyonunda kültüre edilen sKİ-MKH hücre hatlarına göre LPL gen ifadesi hem MK2 geni susturulan hem kontrol vektörlerinde (PPARg'ya benzer olarak) ileri derecede artmıştır. Ancak, az oksijenli ortamda bu aşırı artmış LPL gen ifadesinin olmadığı ve sKİ-MKH MK2(-) ve sKİ-MKH KV'leri için sKİ-MKH hücre hattının gen ifadelerine benzer değişimler olduğu gözlenmiştir (Şekil 5).



Şekil 5: sKİ-MKH'lerinde pparγ ve LPL gen ifadesinin karşılaştırılması. Adipojenik farlılaşmaya alınan sKİ-MKH, sKİ-MKH MK2(-) ve sKİ-MKH KV hücrelerin normoksik ve hipoksik koşullardaki gen ifadelerinin gerçek-zamanlı PZR analizi (x ekseni hücre grupları, y ekseni referans gene göre göreceli mRNA seviyesini göstermektedir).

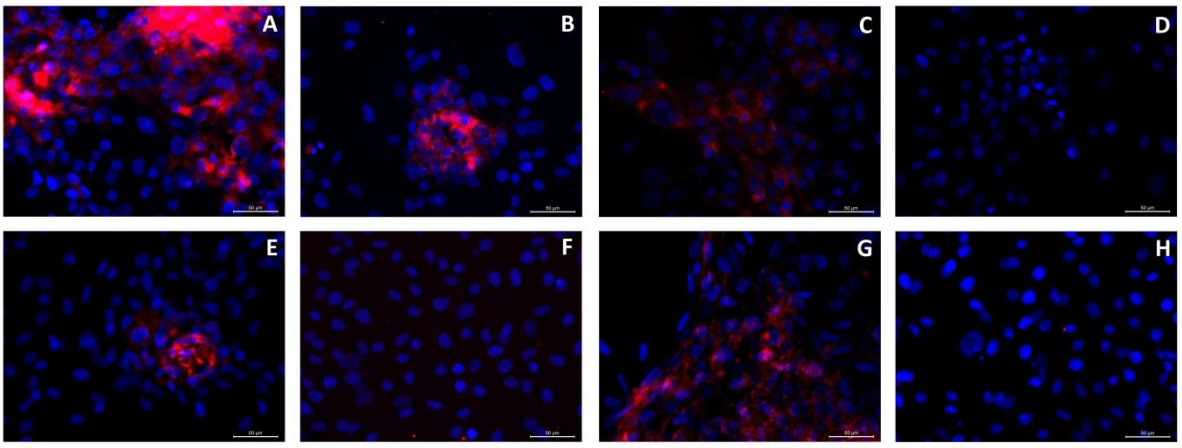
İmmunositokimyasal Analiz:

Hücreler iki farklı oksijen konsantrasyonunda osteojenik farklılaştırmaya alındıktan sonra düzenli aralıklarla zıt-faz mikroskopla görüntülendi. Farklılaşmanın 18.günde tüm hücreler aynı anda fikse edildiler. Alizarin kırmızısı boyamaları sonrası zıt faz mikroskop görüntülerinde kırmızı kalsifiye noduller sKİ-MKH ve sKİ-MKH KV'lerde gözlenmiştir. İki farklı oksijen konsantrasyonu karşılaştırıldığında %3 O_2'de kalsifiye nodüllerin daha az olduğu ve sKİ-MKH MK2(-)'lerde her iki O_2 konsantrasyonunda da alizarin boyanmasının gerçekleşmediği görülmüştür (Şekil 6).



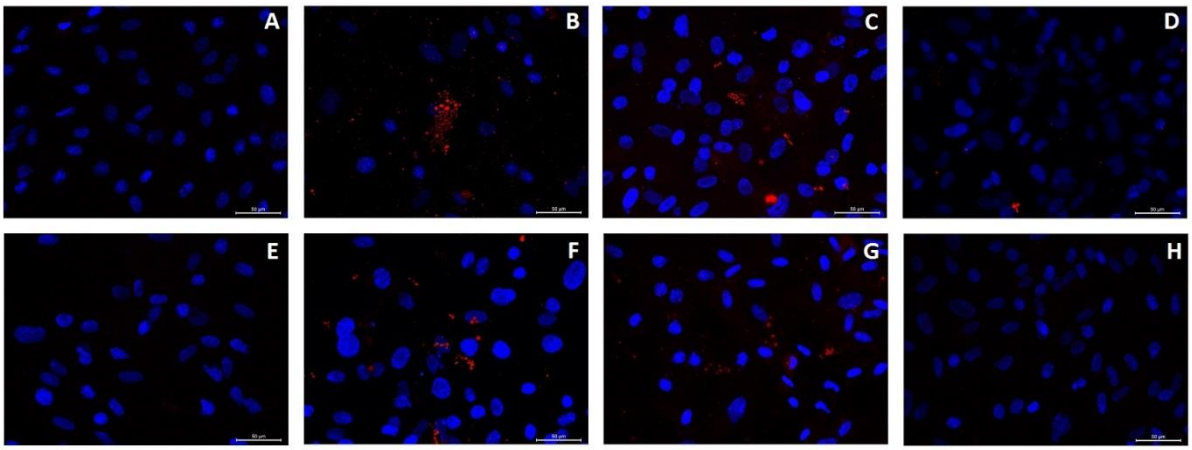
Şekil 6:Osteojenik farklılaştırma alizerin red S boyaması zıt-faz mikroskop görüntüsü. A; sKİ-MKH %20, B; sKİ-MKH MK2 (-) %20, C; sKİ-MKH KV %20, D; sKİ-MKH %3, E; sKİ-MKH MK2 (-) %3, F; sKİ-MKH KV %3 oksijen konsantrasyonu. Büyütme 10x

Normoksik ve hipoksik koşullarda kültüre edilmiş ve osteojenik yönde farklılaşmaları uyarılmış ve kontrol hücrelerinin osteonektin protein ifadeleri immunofloresan yöntemlerle saptanmıştır. sKİ-MKH, sKİ-MKH MK2(-) ve sKİ-MKH KV hücre gruplarında; osteonektin ifadesinin hipoksik koşullarda azaldığı gözlenmiştir. Ek olarak, MK2 geni susturulmuş MKH'lerde farklılaştırmaya alınmayan kontrol hücrelerine benzer olarak boyanma olmamıştır (Şekil 7).



Şekil 7: Osteojenik farklılaştırma sonrası osteonectin antikoru ile immunfloresan boyama A; sKİ-MKH %20 O_2, B; sKİ-MKH MK2 (-) %20 O_2, C; sKİ-MKH KV %20 O_2, D; %20 O_2 konsantrasyonunda farklılaştırmaya alınmayan kontrol hücreleri, E; sKİ-MKH %3, F; sKİ-MKH MK2 (-) %3, G; sKİ-MKH KV %3, H; %3 oksijen konsantrasyonunda farklılaştırmaya alınmayan kontrol hücreleri. Büyütme 40x.

%20 ve %3 O_2'de eş zamanlı olarak adipojenik farklılaştırmaya alınan sKİ-MKH, sKİ-MKH MK2 (-), sKİ-MKH KV hücreleri 2 hafta süresince kültüre edildiler. Hücreler adipojenik farklılaştırmaya alındıktan sonra düzenli aralıklarla zıt-faz mikroskopla görüntülenmiştir. sKİ-MKH hücrelerinde adipojenik farklılaşma gerçekleşmeden sKİ-MKH MK2 (-) ve sKİ-MKH KV hücreleri adiposit benzeri farklılaşma gösterdiği ve ikinci haftanın başında sKİ-MKH MK2(-) ve sKİ-MKH KV hücrelerin sitoplazmalarında yağ damlacıkları saptanmıştır. Farklılaşmanın 14.günde lameller paraformaldehitle fikse edilip yağ damlacıkları oil red-O ile boyanmıştır (Şekil 8).

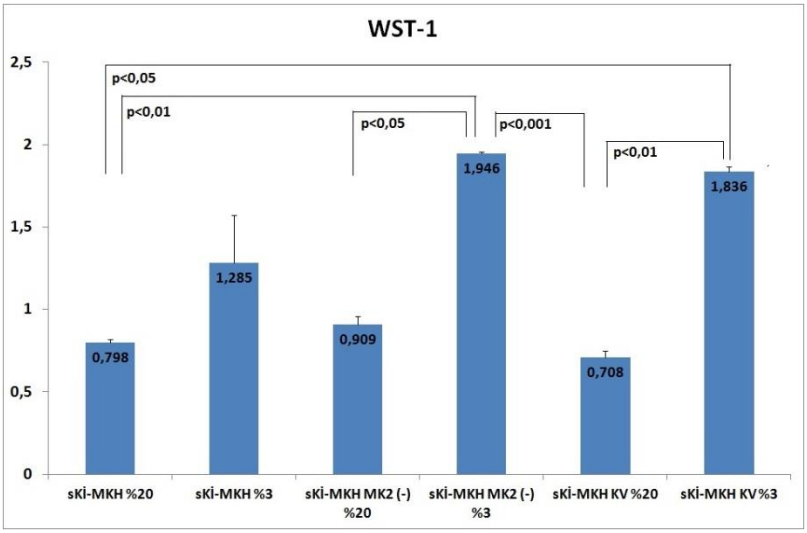


Şekil 8: Adipojenik farklılaştırma sonrası oil red O boyaması immunfloresan görüntüleri. A; sKİ-MKH %20 O_2, B; sKİ-MKH MK2 (-) %20 O_2, C; sKİ-MKH KV %20 O_2, D; %20 O_2 konsantrasyonunda farklılaştırmaya alınmayan kontrol hücreleri, E; sKİ-MKH %3 O_2, F; sKİ-MKH MK2 (-) %3 O_2, G; sKİ-MKH KV %3 O_2, H; %3 O_2 konsantrasyonunda farklılaştırmaya alınmayan kontrol hücreleri. Büyütme 40x.

WST-1 (Water-Soluble Tetrazolium monosodium salt-1) Hücre Canlılığı ve Çoğalma Testi:

sKİ-MKH'ler çoğalma besiyerlerinde hipoksik ve normoksik koşullarda 96 saat süreyle kültüre edilen hücrelerde gerçekleştirilen WST-1 testi sonuçlarına göre; sKİ-MKH'lerin tüm grupları için hipoksik koşullarda kültürün hücre çoğalması üzerinde olumlu bir etkisi olduğu saptanmıştır. Bu artış, normal sKİ-MKH'ler için anlam göstermezken, MK2 geni susturulmuş MKH'lerde ve kontrol vektörlerinde anlamlı

düzeyde yüksek bulunmuştur (sırasıyla p<0,05 ve p<0,01) (Şekil 9). Sonuç olarak, MK2 gen susturma işleminin hipoksiye bağlı hücre çoğalması üzerine arttırıcı yönde etkisi olduğu saptanmıştır.

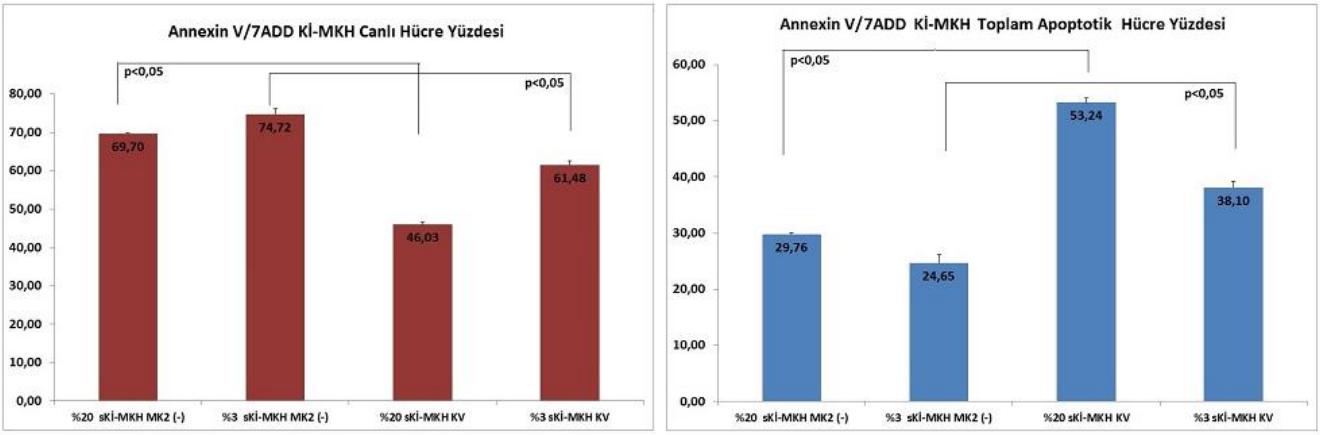


Şekil 9: sKİ-MKH, sKİ-MKH MK2(-) ve sKİ-MKH KV hücrelerinin normoksik ve hipoksik ortamda uzun süreli kültürü sonrası yapılan WST-1 deneyinin karşılaşırmalı grafiği

Apoptotik hücre tayini (AnnexinV / 7ADD boyaması):

AnnexinV/7ADD kiti (BD Biosciences Pharmingen, California, USA) kullanılarak normoksik ve hipoksik koşullarda ve MK2 geni susturulmuş hücre hatları ile kontrol vektörlerinin canlı hücre oranları ile toplam apoptotik hücre varlığı tespit edilmiştir. Akım sitometri cihazının programı kullanılarak sKİ-MKH hücre hattı için apoptotik hücre analizi yapılarak canlı, erken apoptotik, geç apoptotik ve nekrotik-ölü hücre yüzdeleri belirlenmiştir.

MK2 geni susturulmuş sKİ-MKH'ler ve kontrol vektorlerinde hipoksik koşulda canlılığın arttığı gözlenmiştir. MK2 geni susturulan hücrelerde canlı hücre yüzdelerinin kontrol vektörlerine göre artış gösterdiği ve bu etkinin az oksijenli ortamda daha fazla olduğu saptanmıştır (p<0,05). sKİ-MKH'lerde MK2 geni susturulmuş hücrelerde ve kontrol vektörlerinde hipoksik koşulda normoksik koşulda ki kültürleriyle karşılaştırıldığında erken ve geç apoptotik hücrelerin toplamının azaldığı saptanmıştır. MK2 geni susturulan hücrelerde apoptotik hücre yüzdelerinin azalmanın daha fazla olduğu belirlenmiştir (Şekil 10).



Şekil 10:sKİ-MKH MK2 (-) ve sKİ-MKH KV hücre hatlarının normoksik ve hipoksik koşullarda Annexin-7ADD boyamalarının akım sitometri cihazında canlı ve apoptotik hücre yüzdelerinin karşılaştırmalı analizi.

ELİZA ile Apoptotik Hücre Tayini:

sKİ-MKH'lerin apoptoza dirençlerini saptamak amacıyla %10 FBS kullanılan besiyerleri ile ekilen deney gruplarına ek olarak aynı hücreler %0,2 FBS'li besiyeriyle ekilerek yaklaşık 3 gün (70 saat) iki farklı oksijen

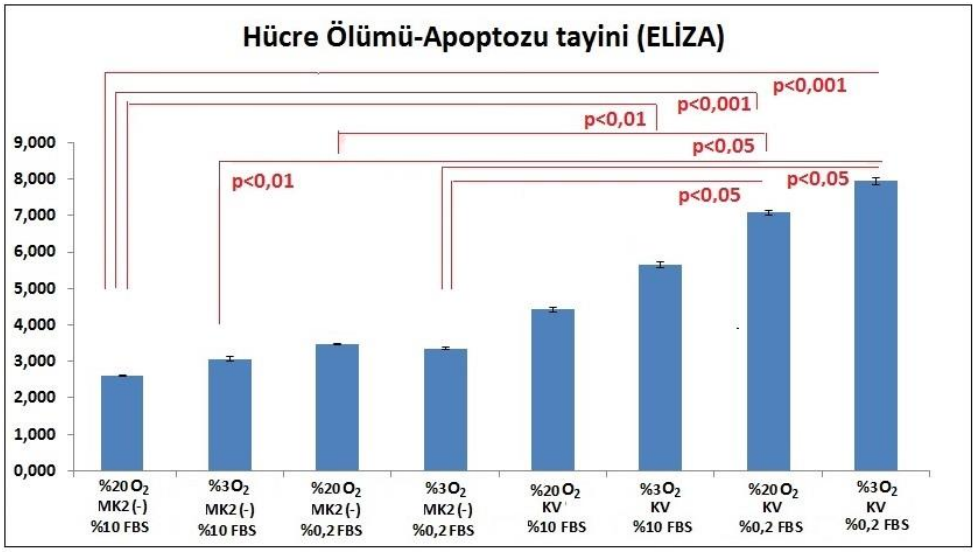
konsantrasyonunda kültüre edilmiştir. Böylece normal ve az oksijenli ortamlarda serum (FBS) yoksunluğuyla MK2 geni susturulan ve kontrol vektörü içeren hücre hatlarının apoptoza dirençleri Cell Death Detection kit ELİSA (Roche, Mannheim, Germany) kiti ile değerlendirilmiştir.

sKİ-MKH MK2(-) ve sKİ-MKH KV hücre hatlarında FBS miktarının düşmesiyle (aynı oksijen konsantrasyonları, farklı FBS oranları karşılaştırıldığında) %20 oksijen konsantrasyonunda serum yoksunluğunda sKİ-MKH'lerinde apoptoz miktarlarının arttığı saptanmıştır ($p<0,01$). Az oksijenli ortamda MK2 (-) hücre grubunda ki artışın çok az olduğu ve istatistiksel anlamlı olmadığı saptanmıştır.

%3 oksijen konsantrasyonunda ki hücreler kendi içlerinde karşılaştırıldığında serum yoksunluğuyla beraber apotoza gidişlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir. %10 FBS'li ve %0,2 FBS'li MK2(-) hücre grupları ile KV'ler karşılaştırıldığında, tüm gruplar için kontrol vektorlerinde ki apoptoz, MK2 (-) hücre gruplarına göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p<0,01$ ve $p<0,05$)

Normoksik ve hipoksik koşullarda her iki FBS koşulunda kontrol vektörlerinde apoptoz artışının istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.

Serum yoksun ortamda ki MK2 (-) hücreler kontrol vektörleriyle karşılaştırıldığında apoptoz düzeyi anlamlı derecede azalmıştır. Bu azalış %10 FBS de kültüre edilen MK2 (-) hücreler ile kontrol vektörlerinde de gözlenmesine karşın bu gruplarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Şekil 11).

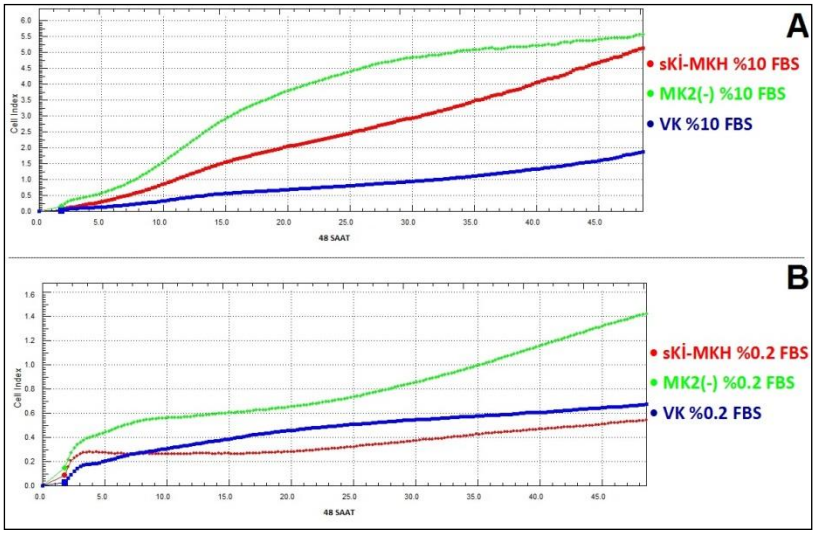


Şekil 11:İki farklı O_2 konsantrasyonunda her hücre grubunu yanyana gösteren şekil.

xCELLigence Gerçek Zamanlı Hücre Analizi:

Az oksijenli ortamda sKİ-MKH, sKİ-MKH MK2(-) ve sKİ-MKH KV hücreleri %10 ve %0,2 FBS içeren besiyerleriyle kültüre edildiler. Hücrelerin serum yoksunluğunda apoptoza gösterdikleri direnç ve çoğalma indeksleri karşılaştırılmıştır.

Kültürün 24 saatlik veri kayıtlarında %10 FBS'li ve %0,2 FBS'li besiyerleriyle kültüre edilen MK2 geni susturulmuş MKH'lerin de çoğalmanın en fazla olduğu saptanmıştır (data gösterilmedi). %10 FBS ve %0,2 FBS'li besiyeriyle kültüre edilen hücre hatlarında çoğalan hücre sayılarında ki farklılıktan dolayı (Cell index=CI) grafikler birbirinden ayrı oluşturulmuştur. Her iki serum konsantrasyonunda da yeşil olarak işaretlenen MK2 geni susturulan hücrelerinin çoğalımlarının fazla olduğu görülmektedir. MK2 susturulan hücre hatlarının 48. saatten sonra kuyucukta hücreler çoğalacak alan bulamadığından plato fazına geçmiştir (Şekil 12).



Şekil 12:(A)%10 ve (B) %0.2 serumlu besiyeri ile %3 az oksijenli ortamda kültüre edilen sKİ-MKH'lerin 48 saatlik hücre çoğalması indeksi verileri

TARTIŞMA:

Günümüzde kök hücreler rejeneratif tıp uygulamaları ve doku mühendisliği alanında giderek artan miktarda kullanılan hücrelerdir. Bunun nedeni kendilerini-yenileme yetenekleri, farklılaşabilmeleri ve immun düzenleyici etkileridir. Elde edildikleri kaynağa bağlı olarak izolasyonları ve kültürleri yapılmakta, kullanılacağı amaca yönelik çoğaltılmakta ve uygun yöntemlerle canlıya verilebilmektedirler. Hücrelerin laboratuvar koşullarındaki çevreleri ile doğal koşullarında bulundukları mikroçevreleri birbirinden farklıdır. Bu farklılıklardan biri oksijen konsantrasyonlarında meydana gelen değişimlerdir. Dokulardaki fizyolojik oksijen konsantrasyonu atmosferde bulunan %20 oksijen konsantrasyonundan her zaman düşüktür. Geleneksel inkübatörler %20 oksijen ihtiva eden atmosferik havayı içermektedirler. Gerçekte bu koşul hiçbir hücre türü için fizyolojik ortamına uygun değildir. Örneğin, insan akciğer boşluklarında %14 olan oksijen, dokularda %8'lerde, orta beyinde %0,55 düzeyindedir (Dings ve ark., 1998; Ljungkvist ve ark., 2007). Çok kullanılan MKH kaynaklarından kemik iliği için oksijen konsantrasyonunun %1-7 (Harrison ve ark., 2002) ve yağ dokusu için %2-8 (Pasarica ve ark., 2009) arasında olduğu belirtilmiştir.

Son yıllarda gerçekleştirilen çalışmalarda hipoksik koşulların kök hücrelerin çoğalma ve farklılaşması üzerine olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir. İnsan Kİ-MKH'leri P3-P7 arasında 7 gün süreyle normoksik ve hipoksik koşullarda kültüre edilmiş ve hipoksinin çoğalmayı arttırdığı saptanmıştır (Grayson ve ark., 2007). Göbek bağı kaynaklı insan MKH'lerinde hipoksik koşulda çoğalmanın arttığı ve parallel olarak hücresel hasarın azaldığı belirtilmiştir (Lavrentieva ve ark., 2010). Göbek bağı kaynaklı MKH'lerin de oksijenin uzun dönem etkilerini görmek için %2-3 ve %20 oksijen koşullarında 10 alt kültürleme yapılmış, gen ifadeleri 48. saate göre uzun dönemde daha az değişim göstermiş, az oksijenli ortamda karyotiplemede herhangi bir sorun görülmemiştir (Nekanti ve ark., 2010). Benzer olarak başka bir çalışmada, %5 oksijen konsantrasyonunda sıçan kemik iliği MKH'lerinde koloni-oluşturma ve çoğalma kabiliyetlerinin arttığı belirtilmiştir (Lennon ve ark., 2001).

Ancak az oksijenli ortamın MKH çoğalması üzerine etkileri tartışmalıdır. Etkiler MKH'lerin kaynağı, oksijen konsantrasyonu, hücre ekilme yoğunluğu ve kültür süresine bağlı olarak değişmektedir. Bazı çalışmalar hipoksinin çoğalmayı inhibe ettiğini belirtirken (Holzwarth ve ark., 2010; Chung ve ark., 2012; Ren ve ark., 2006; Huang ve ark., 2008) diğerleri çoğalma kapasitesini arttırdığını belirtmektedir (Grayson ve ark., 2007; Lennon ve ark., 2001; Fehrer ve ark., 2007; Buravkova ve Anokhina, 2007; Buravkova ve ark., 2009; Carrancio ve ark., 2008; Nekanti ve ark., 2010; Huang ve ark., 2010). Hatta aynı araştırmacı grubu; bir çalışmalarında az oksijenli ortamın hücre çoğalmasını azalttığını (Hung ve ark., 2007) başka bir çalışmalarında çoğalmanın tetiklendiğini saptamıştır. Bunu açıklarken; ilk çalışmalarında bir alt kültürlemede yüksek yoğunlukta ekilen hücrelerde az oksijenli ortamda çoğalma hızlarının azaldığı belirtilmiştir. Bununla birlikte, daha sonraki çalışmalarında sonuçların farklı olduğunu, az yoğunlukta hücre ekimiyle hipoksik koşulda, ilerleyen pasajlarda hücre çoğalmasının normoksiye göre anlamlı bir artış gösterdiğini belirtmişlerdir. Normoksik koşullarda yaşlanmaya giden MKH'lerin çoğalma kabiliyetleri

azalırken, hipoksik koşulda pluripotensi ilişkili genlerin (OCT4, SOX2, NANOG) ifadelerinin arttığı ve farklılaşma ile çoğalma özelliklerini korudukları, yaşlanmanın inhibe olduğu belirtilmiştir (Tsai ve ark., 2012; Jin ve ark., 2010). Yamamoto ve arkadaşları (2013), %2 hipoksik koşulda uzun dönem kültüre ettikleri (sekiz pasaj süresince) yağ doku kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin çoğalımlarının normoksik koşula göre daha fazla olduğunu rapor etmiştir. Çalışmamızda bir pasaj süresince %20 ve %3 oksijen konsantrasyonunda kültüre edilen Kİ-MKH'lerinin hücre çoğalmalarının hipoksik koşulda daha fazla olduğunu ayrıca canlılıklarının az oksijenli ortamda arttırdığını belirledik. Bu sonuçlarımız Yamamoto, Tsai, Jin ve arkadaşlarının çalışmalarıyla paralellik göstermektedir.

Normoksik koşullarda kültüre edilen MKH'ler iskemik kalbe verildiğinde sağkalım oranının % 0,44 olduğu (Toma ve ark., 2002) ancak hipoksik koşullarda kültüre edilen MKH'lerin çoğalımlarının ve sağkalımlarının daha fazla olduğu rapor edilmiştir (Hu ve ark., 2008). Hipoksik koşulda kültüre edilen MKH ve NKH'ler iskemik beyine verildikten sonra kaspaz-3 aktivasyonunun azaldığı tespit edilmiştir (Theus ve ark., 2008). Az oksijenli ortamın sağkalımı arttırdığı tespitine rağmen iskemik dokularda MKH'lerin uzun süre kalmaları sağlanamamaktadır (Potier ve ark., 2007). Yapılan çalışmalarda; özellikle MKH'leri integrin-linked kinase (ILK) (Song ve ark., 2009), heme oxygenase -1 (HO-1) (Tang ve ark., 2005), angiogenin (Liu ve ark., 2008), angiopoietin-1 (Ang-1), Akt (Jiang ve ark., 2002,) ve Hsp 70 (Chang ve ark., 2009) taşıyan plazmidlerle transfekte edip sağkalıma etkisi incelenmiştir. Bu çalışmaların bir çoğunda apoptoz ilişkili yolakların inhibe olduğu ve sağkalımın arttırdığı saptanmıştır. Çalışmamızda hipoksik koşulda uzun süreli kültürün etkilerini incelemenin yanında MK2 geni susturulup sağkalım ve apoptoz üzerine etkileri araştırılmıştır. MK2 aktivasyonunun transkripsyon ve başlatıcı faktörlerin fosforilasyonunu sağladığı ve hücre bölünmesi, apoptoz, hücre farklılaşması, inflamatuvar cevap ve kanser hücrelerinin infiltrasyonuna neden olduğu bildirilmiştir (Martín-Blanco, 2000). MK2 yoksun hücrelerde hareket, yönelim ve sitokin üretimlerinde bozukluklar meydana geldiği gösterilmiştir (Kotlyarov ve ark., 1999). P38MAPK/MK2'nin bir strese cevap yolu olduğu düşünülmektedir, osmotik stress, ısı şoku, çeşitli toksinler, UV, ionize radyasyon, reaktif oksijen türleri, sitokinler, sentrozom içeriği kaybı ve DNA hasarı gibi çeşitli içsel ve dışsal uyaranlarla aktive olduğu belirtilmiştir (Kyriakis ve Avruch, 2001). Çalışmamızda iki kök hücre hattında, az oksijenli ortamda meydana gelen değişimlerin yanında; MAPK yolağı üyelerinden çok yönlü etkiye sahip MK2'nin çoğalma, farklılaşma ve apoptozdaki rolü araştırılmıştır. Kayyali ve arkadaşları (2002) endotelyal hücrelerde p38MAPK substratlarından MK2 fosforilasyonun hipoksik koşulda arttığını saptamışlardır. Çalışmamızda %20 ve %3 oksijen konsantrasyonunda uzun süreli kültürde sKİ-MKH hücrelerinin %3 oksijenli ortamda fosforile MK2 seviyelerinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgu Kayyali ve arkadaşlarının çalışmalarıyla uyum göstermektedir. Literatürde ilk defa çalışmamızla hipoksik koşulda fosforile olup aktive olduğu bilinen MK2'nin susturulmasının uzun dönemde sKİ-MKH ve sNKH'lerde meydana getirdiği değişimler incelenmiştir. Bu kinazın aktive olması engellendiğinde hücre çoğalmasının arttığı, hücrelerde apoptoza direncin yükseldiği saptanmıştır.

MK2 $^{-/-}$ fare embriyonik fibroblastlarında (MEF) yapılan başka bir çalışmada stres fibrilleri oluşumunun ve alfa düz kas aktini ifadesinin inhibe olduğu saptanmıştır. İn-vitro çalışmada MK2 yoksun MEF'lerde azalmış göç yetisi ile birlikte bizim bulgularımıza benzer olarak çoğalmada artış saptanmıştır (Hagood ve ark., 2007). Çalışmamızda sKİ-MKH canlılık ve çoğalım kapasitelerinin hipoksik koşulda arttığı gözlenmiştir. Bu artış normal sKİ-MKH'lerde anlamlı bulunmazken, shRNA ile kalıcı olarak susturduğumuz MK2 (-) hücre grupları ve kontrol vektörlerinde hipoksik koşullarda anlamlı artış gözlenmiştir. Bu artışın MK2 geni susturulan hücrelerde daha fazla olduğu saptanmıştır.

Gerçekleştirilen bir çalışmada %5 O_2'li hipoksik koşulda sıçan MKH' lerin koloni oluşturma potansiyellerinin daha yüksek olduğu ve osteojenik farklılaşma özelliklerinin arttığı rapor edilmiştir (Lennon ve ark., 2001). Bir başka çalışmada ise, fare yağ doku kaynaklı MKH'lerde %2 O_2 seviyesinde, çoğalımın arttığı ancak kondrojenik ve osteojenik farklılaşmanın azaldığı saptanmıştır (Malladi ve ark., 2006). Az oksijenli ortam normoksik kültürlerle karşılaştırıldığında osteojenik genlerden Runx2 ve osteokalsin ifadelerinin azaldığı, ek olarak alkalen fosfataz aktivitesinin azalmasıyla minerilizasyon kabiliyetinin düştüğü belirtilmiştir (Fehrer ve ark., 2007; Holzwarth ve ark., 2010; Potier ve ark., 2007). Önceki çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu olarak çalışmamızda sKİ-MKH'lerde hipoksik koşulda her hücre grubu normal oksijen konsantrasyonlarındaki kültürleriyle karşılaştırıldığında Runx2 ve osteonektin gen ifadelerinin azaldığı saptanmıştır ancak bu istatistiksel düzeye erişmemiştir.

MKH'ler osteojenik farklılaşmayı ERK sinyal yolağı aktivasyonuyla Runx2 fosforilasyonu üzerinden uyarırken, p38MAPKlar da oksidatif stres ve hipoksi gibi çeşitli uyaranlara cevaptan sorumludur (Malladi ve ark., 2006). Bununla birlikte MAP kinaz yolağı aktivasyonu (ERK, JNK ve p38MAPK yolaklarının tümü için) hücre tipine, uyarana ve stres koşuluna göre değişmektedir. Wu ve arkadaşları (2013) çalışmalarında periodontal ligament kaynaklı kök hücrelerde (PDL-KH), hipoksinin ERK ve p38MAPK yolağı kaynaklı

osteojenik farklılaşma ve canlılık üzerine kısa dönem etkilerini (24 saate kadar) incelemişlerdir. Osteojenik farklılaşma sonrası %2 oksijenli hipoksik ortama aldıkları PDL-KH'lerinin 24 saatten sonra Runx2 ifadelerinin azaldığını belirtmişlerdir. Deneylerimiz sonucu ortaya çıkan bulgularımızda normoksik ve hipoksik koşullarda farklılaştırmaya aldığımız sKİ-MKH'lerimizde, hipoksik koşulda Runx2 ve osteonektin ifadelerinin azaldığı gözlenmiştir. Wu ve arkadaşları (2013) MAPkinaz inhibitörleri varlığında hipoksik koşulda Runx2 ifadelerinin azaldığını göstermişler ve p38MAPK'ın bu azalmada daha etkin olduğu sonucuna varmışlardır. PDL-KH'lerinde yapılan diğer bir çalışmada hipoksinin MAPK yolağı üzerinden çoğalmayı indüklediği saptanmış bu yolakta görevli proteinler incelenmiştir (He ve ark. 2016). Çalışmamızda MK2'nin shRNA ile susturulmasının uzun dönem etkilerini incelediğimizde gen düzeyinde hipoksik koşulda Runx2 ve osteonektin ifadelerinin azaldığı saptanmıştır. Hipoksik koşulda kültüre edilen kontrol vektörlerinde de Runx2 ve osteonectin ifadelerinde azalma bulunmaktadır. Ancak MK2 susturulan hücrelerde diğer hücrelerle karşılaştırıldığında farkın daha fazla olduğu saptanmıştır. İmmunohistokimyasal bulgularımızda Alizerin Red S boyamalarında MK2 geni susturulan ve hipokside kültüre edilen hücrelerde farklılaşmanın olmadığı ve immunfloresan boyamalarda osteonektin ve BMP2 ifadelerinin anlamlı derecede azalmış olduğu gözlenmiştir. Bu bulgularımız MK2 yolağının osteojenik farklılaşmada etkili yolaklardan biri olduğunu ve MK2'nin ifadesinin kemik oluşumunu tetiklediğini göstermektedir.

Malladi ve arkadaşlarının (2006) çalışmalarında MKH'lerinin adipojenik farklılaşma besiyeriyle hipoksik koşulda kültürlerinin PPARg ve LPL adipojenik genleri ifadelerini ve yağ damlacıkları oluşumunu azalttığı bulunmuştur. Nukleer reseptör (NR) süper ailesinden PPARγ ligand bağımlı yol ile hedef genin mRNA'sının ifadesini değiştirerek adipogenez ve yağ metabolizmasını düzenlemektedir (Takada ve ark., 2010). LPL ise dokuya yağ asidi girişini kontrol eden bir proteindir. LPL enziminin reaksiyonu sonucu oluşan yağ asitleri hücreye girdikten sonra ya yakılırlar ya da depo cisminde tekrar trigliserite dönüştürülürler.

Kim ve arkadaşları (2012) insan koryon kaynaklı MKH'lerde adipojenik farklılaştırma süresinde adipositlere özgün gen ifadelerini tespit etmişlerdir. Adipojenik farklılaşmayı 28 gün boyunca indüklemiş ve gerçekleştirdikleri Oil-red O boyanmalarında ilk haftadan itibaren pozitiflik olduğu ve PPARγ ifadesinin en yüksek seviyesinin 2,9 kat artış göstererek 21.günde olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda PPARγ ve LPL için adipojenik farklılaştırmaya alınmadan kültüre edilen sKİ-MKH'lerde gen ifadelerinin düşük olduğu; farklılaştırmaya alındıktan sonra ise hipoksik koşulda her hücre grubunun PPARγ ve LPL gen ifadelerinin normoksik koşula göre daha az olduğu saptanmıştır. Adipojenik farklılaşma sonrası PPARγ gen ifadesinin, normoksik koşullarda kültüre edilen sKİ-MKH'lerine göre, normoksik koşulda ki KV hücrelerinde yaklaşık 15 kat, hipokside kültüre edilen KV hücrelerinde yaklaşık 4 kat artış gösterdiği saptanmıştır. LPL gen ifadesininde de normal oksijen konsantrasyonunda sKİ-MKH hücre hatlarına göre MK2 geni susturulan grupta ve kontrol vektörleri grubunda (PPARg'ya benzer olarak) yaklaşık 16-18 kat artış olduğu gözlenmiştir. Ancak, az oksijenli ortamda bu aşırı artmış PPARγ ve LPL gen ifadesinin olmadığı ve hücre hatları arası gen ifadelerinin benzer olduğu saptanmıştır. Gen düzeyinde meydana gelen değişimleri destekleyen diğer bulgumuz gerçekleştirdiğimiz Oil Red O boyamasıdır. Adipojenik farklılaşmanın sonlandırıldığı 14.günde sKİ-MKH'lerinde farklılaşma gözlenmezken, farklılaşmanın erken dönemlerinde lentiviral vektör kullanılan sKİ-MKH MK2(-) ve sKİ-MKH KV'lerinde yağ damlacıkları saptanmıştır. İlginç olarak, karakterizasyon aşamasındayken (P3) yaklaşık ikinci haftada farklılaşan normal sKİ-MKH'leri, MK2 susturulan ve kontrol vektörleriyle tekrar farklılaşmaya alındığında 14.günde Oil Red O boyaması negatif bulunmuştur. Bu bağlamda, sKİ-MKH'lerde adipojenik farklılaşma yeteneklerindeki azalmanın ilerleyen pasajdan (P7) kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bulgularımıza benzer olarak Xu ve arkadaşları (2007) 21-23 nukleotidlik çift zincirli RNA'lardan oluşturulan siRNA'ların hedef olmayan genlerde beklenmeyen etkiler gösterek gen ifadelerini değiştirdiğini belirtilmişlerdir. Özgün olmayan negatif kontrol siRNAların insan MKH'leri adipojenik farklılaştırmaya yönlendirdiği tespit edilmiştir. Osteojenik ve adipojenik farklılaştırmaya alınan hücrelerde negatif kontrol siRNA bulunan hücrelerde yağ damlacıkları oluşumunun arttığı gözlenmiştir. Xu ve ark.'nın (2007) çalışmalarında siRNA kontrol ile hücreler transfekte edilirken Lipofectamin 2000 kimyasalı kullanılmış ve hipoksik koşulun etkileri incelenmemiştir. Çalışmamızda, farklı olarak shRNA lentiviral vektör kullanılmış ve %20 oksijende benzer etkiler gözlenmiştir. Hücre zar yapısından dolayı vektör geçişi esnasında adipojenik farklılaşma ilişkili genlerin aktifleşebileceğini düşünmekteyiz. Bu bulguya ek olarak, %3 oksijen konsantrasyonunda kültüre edilen hücrelerde transdüksiyonun adipojenik farklılaştırma üzerindeki (off-target effect) beklenmeyen etkisi görülmemiştir. Transdüksiyon veya transfeksiyon yapılan hücre hatlarında kültür aşamasının %3 az oksijenli ortamda yapılmasının bu istenmeyen etkileri ortadan kaldırabileceği sonucuna varmaktayız.

Hipoksik koşulun ve MK2'nin, MKH'lerin apoptoza gidişindeki etkisini araştırdığımızda, deneylerimizde apoptozun hipoksik koşulda azalmış olduğunu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı düzeye erişmediği saptanmıştır. Apoptoz tayini yaptığımız ELİZA deneyinde tek başına hipoksik koşulda yapılan kültürde sKİ-

MKH deney gruplarımız arasında gözlenen artışlarda istatistiksel olarak anlam bulunamamış olmasına rağmen hipoksi serum yoksunluğu ile birlikte olduğunda istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır. Huang Y ve arkadaşları (2008) insan plasenta kaynaklı mezenkimal kök hücrelerinde hipoksik ortamda kültür ve serum yoksunluğunun etkilerini incelemişlerdir. Yaptıkları annexin V-PI deneylerinde hipoksik ortam ve serum yoksunluğunda hücrelerde meydana gelen apoptozun anlamlı bir fark göstermediğini buna ek olarak serum yoksunluğunda hücrelerde bcl-2 pro-apoptotik belirtecinin arttığını saptamışlardır. Zhu ve arkadaşları (2006) ise hipoksi ve serum yokluğunda mezenkimal kök hücrelerde apoptozun uyarıldığını saptamışlardır. Çalışmalarında 24 saatten sonra geç apoptozun (annexinV pozitif ve PI pozitif) varlığının artış gösterdiğini saptamışlardır. Çalışmamızda sKİ-MKH hücre hatlarında erken apoptotik hücre varlığının geç apoptotik hücrelerden fazla olduğu gözlenmiştir. MK2 susturulan sKİ-MKH'lerde ise hipoksik koşulda apoptozun anlamlı derecede az olduğu saptanmıştır. Normal oksijen konsantrasyonunda da MK2 susturulan hücrelerin apoptoz oranı kontrol vektörlerine göre anlamlı derecede düşmüştür. Hipoksik koşulda MK2 susturulan hücrelerde canlılık yüzdesi kontrol vektörlerine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

MK2 yokluğunda hücreler hipoksik koşulda ve serum yokluğunda apoptoza direnç göstermiş ve canlılıklarını koruyup çoğalmışlardır. Bu bulgumuzu destekleyen bir diğer çalışmada Wang ve arkadaşları (2002) MK2 yoksunluğunun sıçan beynini iskemik hasardan koruduğunu belirtmişlerdir. Kısa süreli ve devamlı iskemi sonrasında hasarlı alanın daha az olduğu ve nörolojik bozuklukların gerilediği tespit edilmiştir.

Çalışmamıza benzer olarak, Ashraf ve ark. oluşturdukları iskemik modelde hipoksi ile birlikte p38MAPK ve MK2 fosforilasyonu oluştuğunu gözlemlemiş ve P38MAPK'ın hipoksik koşulda siRNA ile susturduklarında MK2 fosforilasyonunun azaldığını saptamışlardır. p38MAPK'ın oksijensiz ortamda ki bu etkisinin MK2 kaynaklı olduğu sonucuna varılmıştır. Hipoksik koşulda p38MAPK inhibisyonunun hücreleri apoptozdan koruduğunu saptamışlardır. Bu bulguya ek olarak MK2 ifadesinde ki azalmanın da aynı sonuca yol açtığı belirtilmiştir. Çalışmamızda oksijen konsantrasyonu düşmesiyle ve serum yoksunluğuyla kontrol gruplarında apoptoza eğilim artmıştır, ancak bu artışların MK2 (-) hücre gruplarında olmadığı saptanmıştır. Bulgularımız MK2 yoksunluğunun apoptozdan koruyucu etkisini kanıtlar niteliktedir.

Kök hücre biyolojisinin en önemli amaçlarından biri; kök hücrelerin kendilerini yenileme kabiliyetlerinin (self-renewal) moleküler mekanizmalarını açığa çıkarmaktır. Kök hücrelerin çoğalma ve yenilenebilme özellikleri devamlılıkları için ihtiyaç duydukları bir durumdur. Bu özelliklerinin yanında farklılaşma yetenekleri de araştırılan mekanizmalar arasındadır. Mezenkimal kök hücreleri kemik benzeri, yağ benzeri ve nöron benzeri vb. birçok hücre tipine, nöral kök hücreleri de nöronal hücre serilerine dönüşebilmektedirler. Bu durumun fonksiyonel olabilmesi kök hücre kaynaklı tedavilerde uygulama yapılan kaynağın mikroçevresine adaptasyon ve hastalıkların tedavisi için umut ışığıdır.

Buna karşın; hücrelerin kültür esnasında kendi mikroçevrelerinde uzak oluşları, alt kültürlemeler esnasında karşılaştıkları hasar verici ajanlar (enzimatik sindirim, ısı farklılıkları, mekanik baskılar vb.) hücreler üzerinde stres oluşturmaktadır ve hücreler bazı durumlarda çoğalmadan beklemeyi veya apoptozla intiharı seçmektedir. Hücrelerin in-vitro koşullarda multipotent özelliklerini koruyup, kendilerini yenileyebildikleri ve çoğalmalarını sağlayabildikleri ortamları oluşturmak önemlidir. Çalışmamızda ilk defa sKİ-MKH'lerde p38MAPK substratlarından MK2 genini shRNA ile susturarak, hücrede oluşan bu kinazın mekanizması araştırılmış ve hipoksik koşullarda çoğalma, farklılaşma, sağkalım ve apoptoz üzerinde ki etkileri incelenmiştir.

Az oksijenli ortamda hücre çoğalmasının daha fazla olduğu, çoğalan hücrelerde farklılaşmaya gidişin azaldığını ek olarak apoptoza giden hücre sayısınında azaldığını gözlemledik. Hipoksik koşulda MK2 geni susturulmasıyla kök hücre çoğalım kapasitesinde ve apoptoza dirençlerinde artış saptanmıştır. MK2 (-) hücrelerde, farklılaşma öncesi ve sonrasında osteojenik belirteçlerin azaldığı ve bu etkilerin %3 oksijen konsantrasyonunda daha anlamlı bir düşüş gösterdiği tespit edilmiştir. Hipoksiye ek olarak serum yoksunluğunda MK2 geni susturulan hücre grubunda apoptoza direncin daha fazla olduğu saptanmıştır.

Farklı oksijen konsantrasyonlarında MAP kinase aktivated kinase 2 (MK2) susturulmasının mezenkimal kök hücre çoğalım ve farklılaşması üzerindeki etkilerinin tespit edilmesiyle, ilk kez bu gen ve ilişkili olduğu yolağın mezenkimal kök hücre çeşidinde hipoksik koşullarda etkisi tespit edilmiştir. P38MAPK yolağı substratlarından MK2'nin etkilerinin analizi için yolak analizi çalışmalarının planlanması gerekmektedir. Çalışmamızın çıktılarının literatürlere yeni bilgiler kazandırarak, daha ileri çalışmalar için temel oluşturacağını düşünmekteyiz.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 18843

KAYNAKLAR

Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Walter, P. (2008). Hücrenin Moleküler Biyolojisi(4.baskı). (N.Buyru, N. Dalay, M. Özgüç, M. Öztürk, M. Sakızlı, Çev.). Ankara: Türk Bilimler Akademisi.

Ashraf MZ., Ebner M, Wallner C., Haller M., Khalid S., Schwelberger H, Koziel K. (2014) A p38MAPK/MK2 signaling pathway leading to redox stress, cell death and ischemia/reperfusion injury Cell Commun Signal. Jan 14;12:6

Buravkova, L. B., Anokhina, E. B. (2007). Effect of hypoxia on stromal Precursors from rat bone marrow at the early stage of culturing. Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 143, 411-413.

Buravkova, L. B., Grinakovskaia, O. S., Andreeva, E. P., Zhambalova, A. P. and Kozionova, M. P. (2009). Characteristics of human lipoaspirate-isolated mesenchymal stromal cells cultivated under a lower oxygen tension. Tsitologiia, 51(1), 5-11.

Carrancio, S., Lopez-Holgado, N., Sanchez-Guijo, F. M., Villaron, E., Barbado, V., Tabera, S., DiezCampelo, M., Blanco, J., San Miguel, J. F. and Del Canizo, M. C. (2008). Optimization of mesenchymal stem Cell expansion procedures by cell separation and culture conditions modification. Experimental Hematology, 36, 1014-1021.

Chang, W., Song, B. W., Lim, S., Song, H., Shim, C.Y., Cha, M. J., Ahn, D. H., Jung, Y. G., Lee, D. H., Chung, J. H., Choi, K. D., Lee, S. K., Chung, N., Jang, Y. and Hwang, K. C. (2009). Mesenchymal stem cells pretreated with delivered Hph-1-Hsp70 protein are protected from hypoxia-mediated cell death and rescue heart functions from myocardial injury. Stem Cells, 27, 2283-2292.

Chung, D. J., Hayashi, K., Toupadakis, C. A., Wong, A. and Yellowley, C. E. (2012).Osteogenic proliferation and differentiation of canine bone marrow and adipose tissue derived mesenchymal stromal cells and the influence of hypoxia. Research in Veterinary Science, 92, 66-75.

Dings, J., Meixensberger, J., Jager, A., Roosen, K. (1998). Clinical experience with 118 brain tissue oxygen partial pressure catheter probes. The Journal of Neurosurgery, 43(5), 1082-1095.

Dominici M, Le Blanc K, Mueller I ve diğ. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. Cytotherapy. 2006; 8(4): 315-7.

Fehrer, C., Brunauer, R., Laschober, G., Unterluggauer, H., Reitinger, S., Kloss, F., Gully, C., Gassner, R. & Lepperdinger, G. (2007). Reduced oxygen tension attenuates differentiation capacity of human mesenchymal stem cells and prolongs their lifespan. Aging Cell, 6 , 745-757.

Gnecchi, M., Melo, L. G. (2009). Bone marrow-derived mesenchymal stem cells: Isolation,expansion, characterization, viral transduction,and production of conditioned medium. In J. Audet, W. L. Stanford, (Ed.), Stem Cells in Regenerative Medicine: Methods and Protocols (pp.281-293). NJ: Humana Press.

Grayson, W. L., Zhao, F., Bunnell, B., Ma, T. (2007). Hypoxia enhances proliferation and tissue formation of human mesenchymal stem cells. Biochemical and Biophysical Research Communications, 358(3), 948-53.

Hagood, J. S., Olman, M. A. (2007). Muscle fatigue: MK2 signaling and myofibroblast differentiation. American Journal of Respiratory Cell Molecular Biology, 37 (5), 503-6.

Harrison, J. S., Rameshwar, P., Chang, V., Bandari, P. (2002). Oxygen saturation in the bone marrow of healthy volunteers. Blood Journal, 99(1), 394.

He Y, Jian C X, Zhang H Y, Zhou Y, Wu X, Zhang G, Tan Y H. (2016). Hypoxia enhances periodontal ligament stem cell proliferation via the MAPK signaling pathway. Genet Mol Res. Nov 21;15(4)

Holzwarth, C., Vaegler, M., Gieseke, F., Pfister, S. M., Handgretinger, R., Kerst, G. and Muller, I. (2010). Low physiologic oxygen tensions reduce proliferation and differentiation of human multipotent mesenchymal stromal cells. BMC Cell Biology, 11, 1-11.

Hu, X., Yu, S. P., Fraser, J. L., Lu, Z., Ogle, M. E., Wang, J. A., Wei, L. (2008). Transplantation of hypoxia- preconditioned mesenchymal stem cells im- proves infarcted heart function via enhanced survival of implanted cells and angiogenesis. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 135, 799-808. Theus

Huang, Y. C., Chen, X. H., Wang, J., Li, X. Q., Xie, H. Q., Tang ,L. And Deng L. (2008). Effects of hypoxia on human placental Decidua basalis-mesenchymal stem cells proliferation, apoptosis and VEGF expression. Sheng Li Xue Bao, 60, 783-789.

Huang, Y. C., Yang, Z. M., Jiang, N. G., Chen, X. H., Li, X. Q., Tan, M. Y., Zhou, K. P., Tang, L., Xie, H. Q. and Deng, L. (2010). Characterization of MSCs from human placental decidua basalis in hypoxia and Serum deprivation. Cell Biology International, 34, 237-243.

Jiang, Y., Jahagirdar, B. N., Reinhardt, R. L., Schwartz, R. E., Keene, C. D., Ortiz-Gonzalez, X. R., Reyes, M., Lenvik, T., Lund, T., Blackstad, M., Du, J., Aldrich, S., Lisberg, A., Low, W. C., Largaespada, D. A., Verfaillie, C. M. (2002). Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. The Journal Nature Neuroscience, 418(6893), 41-9.

Jin, Y., Kato, T., Furu, M., Nasu, A., Kajita, Y., Mitsui, H., Ueda, M., Aoyama, T., Nakayama, T., Nakamura, T. and Toguchida, J. (2010). Mesenchymal stem cells cultured under hypoxia escape from senescence via down-regulation of p16 and extracellular signal regulated kinase. Biochemical and Biophysical Research Communications, 391, 1471-1476.

Karaöz, E., Aksoy, A., Ayhan, S., Sarıboyacı, A. E. , Kaymaz, F., Kasap, M. (2009). Characterization of mesenchymal stem cells from rat bone marrow: ultrastructural properties, differentiation potential and immunophenotypic markers. Histochemistry and Cell Biology, 132(5), 533-46.

Karaöz, E., Ovalı, E. (2004). Kök Hücreler. Trabzon: Derya Kitabevi.

Kayyali, U. S., Pennella, C. M., Trujillo, C. (2002). Cytoskeletal changes in hypoxic pulmonary endothelialcells are dependent on MAPK-activated protein kinase MK2. The Journal of Biological Chemistry, 277, 42596–42602.

Kim E., Lim S., Park J., Seo J., Kim JH., Kim TK, Ryu S, Suh P. (2012) Human mesenchymal stem cell differentiation to the osteogenic or adipogenic lineage is regulated by AMP-activated protein kinase. J. Cell. Physiol. 227: 1680–1687.

Kotlyarov, A., Neininger, A., Schubert, C. (1999). MAPKAP kinase 2 is essential for LPS-induced TNF-α biosynthesis. Nature Cell Biology, 1(2), 94-7.

Kotlyarov, A., Yannoni, Y., Fritz, S. (2002). Distinct cellular functions of MK2. Molecular and Cellular Biology, 22(13), 4827-35.

Kyriakis, J. M., Avruch, J. (2001). Mammalian mitogen-activated protein kinase signal transduction pathways activated by stress and inflammation. Physiological Reviews, 81, 807-869.

Lavrentieva, A., Majore, I., Kasper, C., Hass, R. (2010). Effects of hypoxic culture conditions on umbilical cord-derived human mesenchymal stem cells. Cell Communication and Signaling, 8, 1-18.

Lennon, D. P., Edmison, J. M., and Caplan, A. I. (2001). Cultivation of rat marrow-derived mesenchymal stem cells in reduced oxygen tension: effects on in vitro and in vivo osteochondrogenesis. Journal of Cellular Physiology, 187, 345-355.

Liu, X. H., Bai, C. G., Xu, Z. Y., Huang, S. D., Yuan, Y., Gong, D. J. and Zhang, J. R. (2008). Therapeutic potential of angiogenin modified mesenchymal stem cells: angiogenin improves mesenchymal stem cells survival under hypoxia and enhances vasculogenesis in myocardial infarction. Microvascular Research, 76, 23-30.

Ljungkvist, A. S., Bussink, J., Kaanders, J. H., Kogel, A. J. (2007). Dynamics of tumor hypoxia measured with bioreductive hypoxic cell markers. Journal of Radiation Research, 167(2), 127-145.

Malladi, P., Xu, Y., Chiou, M., Giaccia, A. J. and Longaker, M. T. (2006). Effect of reduced oxygen tension on chondrogenesis and osteogenesis in adipose derived mesenchymal cells. American Journal of Physiology-Cell Physiology, 290, 1139-1146.

Martín-Blanco, E. (2000). p38 MAPK signalling cascades: ancient roles and new functions. BioEssays, 22 (7), 637-45.

Morrison, S. J., Csete, M., Groves, A. K., Melega, W., Wold, B., Anderson, D. J. (2000). Culture in reduced levels of oxygen promotes clonogenic sympathoadrenal differentiation by isolated neural crest stem cells. The Journal of Neuroscience, 20, 7370-7376.

Nekanti, U., Dastidar, S., Venugopal, P., Totey, S., Ta, M. (2010). Increased Proliferation and Analysis of Differential Gene Expression in Human Wharton's Jelly-derived Mesenchymal Stromal Cells under Hypoxia. International Journal of Biological Sciences, 6(5), 499-512.

Olson, A., Sheth, N., Lee, J. S., Hannon, G., Sachidanandam, R. (2006). RNAi Codex: a portal/database for short-hairpin RNA (shRNA) gene-silencing constructs. Nucleic Acids Research, 34, 153-157.

Pasarica, M., Sereda, O. R., Redman, L. M., Albarado, D. C., Hymel, D. T., Roan, L. E., Rood, J. C., Burk, D. H., Smith, S. R. (2009). Reduced adipose tissue oxygenation in human obesity: evidence for rarefaction, macrophage chemotaxis, and inflammation without an angiogenic response. Diabetes, 58(3), 718-725.

Potier, E., Ferreira, E., Meunier, A., Sedel, L., Logeart-Avramoglou, D., Petite, H. (2007). Prolonged hypoxia concomitant with serum deprivation induces massive human mesenchymal stem cell death. The Journal of Tissue Engineering, 13, 1325-1331.

Ren, H., Cao, Y., Zhao, Q., Li, J., Zhou ,C., Liao, L., Jia, M., Cai, H., Han, Z. C., Yang, R., Chen, G. and Zhao, R. C. (2006). Proliferation and differentiation of bone marrow stromal cells under hypoxic conditions. Biochemical and Biophysical Research Communications, 347, 12-21.

Song, S. W., Chang, W., Song, B. W., Song, H., Lim, S., Kim, H. J., Cha, M. J., Choi, E., Im, S. H., Chang, B. C., Chung, N., Jang, Y. and Hwang, K. C. (2009). Integrin-linked kinase is required in hypoxic mesenchymal stem cells for strengthening cell adhesion to ischemic myocardium. Stem Cells, 27, 1358-1365.

Studer, L., Csete, M., Lee, S. H., Kabbani, N., Walikonis, J., Wold, B., and McKay, R. (2000). Enhanced proliferation, survival, and dopaminergic differentiation of CNS precursors in lowered oxygen. The Journal of Neuroscience, 20, 7377-7383.

Şenel, F. (2002). Kök Hücreler. Bilim ve Teknik Dergisi (Yeni Ufuklara), 2, 1-15.

Takada I., Kouzmenko A, Kato S. (2010). PPAR-γ Signaling Crosstalk in Mesenchymal Stem Cells. PPAR Research, Article ID 341671.

Tang, Y. L., Tang, Y., Zhang, Y. C., Qian, K., Shen, L. and Phillips, M. I. (2005). Improved graft mesenchymal stem cell survival in ischemic heart with a hypoxiaregulated heme oxygenase-1 vector. Journal of the American College of Cardiology, 46, 1339-1350.

Theus, M. H., Wei, L., Cui, L., Francis, K., Hu, X., Keogh, C., and Yu, S. P. (2008). In vitro hypoxic preconditioning of embryonic stem cells as a strategy of promoting cell survival and functional benefits after trans- plantation into the ischemic rat brain. Experimental Neurology, 210, 656-670.

Tsai, C. C., Chen, Y. J., Yew, T. L., Chen, L. L., Wang, J. Y., Chiu, C. H., & Hung, S. C. (2011). Hypoxia inhibits senescence and maintains mesenchymal stem cell properties through down-regulation of E2A-p21 by HIF-TWIST. Blood Journal, 117, 459-469.

Tsai, C. C., Yew, T. L., Yang, D. C., Huang, W. H., Hung, S. C. (2012). Benefits of hypoxic culture on bone marrow multipotent stromal cells. American Journal of Blood Research, 2(3), 148-159.

Wu Y., Yang Y., Yang P., Gu Y, Zhao Z., Tan L., et al. (2013) The osteogenic differentiation of PDLSCs is mediated through MEK/ERK and p38 MAPK signalling under hypoxia. Archives of Oral Biology, 58 (10), 1357-1368.

Xu, Y., Mırmalek-Sani, S.H., Lin, F., Zhang, J., Oreffo, R. (2007). Adipocyte differentiation induced using nonspecific siRNA controls in cultured human mesenchymal stem cells. RNA, 13, 1179-1183.

Yamamoto, Y., Fujita, M., Tanaka, Y., Kojima, I., Kanatani, Y., Ishihara, M., Tachibana, S. (2013). Low Oxygen Tension Enhances Proliferation and Maintains Stemness of Adipose. Biores Open Access, 2(3), 199-205.

Zhu, L. L., Wu, L. Y., Yew, D. T., and Fan, M. (2005). Effects of hypoxia on the proliferation and differentiation of NSCs. Molecular Neurobiology, 31, 231-242.

Zhu, W., Chen, J., Cong, X., Hu, S., Chen, X. I. (2006). Hypoxia and Serum Deprivation-Induced Apoptosis in Mesenchymal Stem Cells. Stem Cells, 24, 416-425.

Presentation ID/Sunum No= 275

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Atipik Küçük Asiner Proliferasyonu ile C-Myc İmmünohistokimya Arasındaki İlişki

Dr. Cumhur Selçuk Topal[1]
[1]*TC Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

Özet:

Giriş: Adenokarsinom özelliklerine sahip küçük atipik bez odaklarını gösteren prostat biyopsi örnekleri, atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP) olarak adlandırılır. Amaç: Transrektal ultrason (TRUS) eşliğinde yapılan biyopsilerde ilk biyopsi tanısı ASAP olan vakalarda C-myc immünohistokimyasal boyama ile tekrarlanan TRUS biyopsilerinde benign, ASAP ve karsinom (Ca) tanıları arasındaki ilişkiyi araştırmak. Çalışma Tasarımı: Retrospektif kesitsel çalışma. Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2010-2016 yılları arasında yapılan ilk TRUS biyopsisinden ASAP tanısı alan toplam 99 hasta çalışmaya dahil edildi. C-myc immunohistokimyasal boyama yapıldı ve sonuçlar değerlendirildi Bulgular: C-myc (-) vakalarda, benign oranı C-myc (+) vakalardan önemli ölçüde daha yüksekken; C-myc (+) vakalarda ASAP ve Ca oranları C-myc (-) vakalarından anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Sonuçlar: Bu çalışma, ilk biyopsiden ASAP tanısı alan vakalara uygulanan C-myc immünoreaktivitesinin tekrarlanan biyopsilerde benign, ASAP ve karsinom tanısı arasında ilişkiyi ortaya koymuştur. Bu sayede ASAP tanısı nedeni ile takip edilen hastalarda; takip süresi ve biyopsi tekrarı kararında yararlı olabileceğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: ASAP, C-myc, İmmunohistokimya

Giriş

Prostat karsinomu (PCa) erkeklerde en sık görülen kanser türlerinden biridir. Adenokarsinom özellikleri olan küçük atipik bez odaklarını gösteren prostat biyopsi örnekleri ASAP olarak adlandırılır.

C-myc onkoproteini 8 kromozun uzun kolunun 24. bölgesine yerleşmiş hücre proliferasyonu, apopitoz ve metabolizmanın düzenlenmesinde hayati bir rol oynayan bir ana transkripsiyon faktörünü kodlar.[1],[2] PCa'da C-myc overekspresyonu 1986'dan beri iyi bilinen bir fenomen olup , Fleming ve arkadaşları Northern blotting yöntemi ile prostat adenokarsinomunda ekspresyonunun benign prostostatik hiperplaziye göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir.[3]

Materyal ve Metod:

Çalışmaya 2010-2016 yılları arasında yapılan ilk TRUS biyopsisinden ASAP tanısı alan toplam 99 hasta dahil edildi. Biyopsilerde, değişen derecelerde nükleer irileşme ve nükleol belirginliği gösteren hücrelerin oluşturduğu iki ila beş mikroasini yapısına sahip ASAP odakları izlenmiştir. [Resim 1] Bu odaklarda, stromal infiltrasyon izlenmemiştir. p63 immünohistokimya boyama ile komşu benign asinuslarda bazal hücrelerde pozitif boyanma saptanırken ASAP odaklarında şüpheli ya da negatif boyanma izlenmiştir.[Resim 2].

İmmunohistokimya

Hastalardan alınan doku örneklerinin patoloji laboratuvarında parafine gömülen bloklara uygulandı. Parafin bloklardan mikrotom ile alınan kesitler her doku için poli-L-lizin ile kaplı lamların üzerine alınmıştır. Dokular kuru bir fırında 70 ° C'de bir saat ve daha sonra ısıtılmış ksilende 10 dakika süreyle deparafinize edildi. Numuneler tekrar üç kez tris tamponlu salin içinde durulanıp, 10 dakika diaminobenzidin (DAB) içinde bekletildikten sonra damıtılmış su içinde bir dakika durulandı. Daha sonra, örnekler üç kez tris tamponlu salin içinde durulandıktan sonra, 10 dakika boyunca C-myc (1: 200) antikor ve streptavidin-peroksidaz kompleksine konuldu. Bundan sonra, numuneler hematoksilen içinde 2 dakika tutuldu. Son olarak preparatlar Entellan® ile kaplandı. Hematoksilen-eozin boyası ile ASAP odakları tespit edildi. ASAP hücrelerine nükleer C-myc(Abcam Y69 clone) immunohistokimya boyaması uygulandıktan sonra pozitif ve negatif olarak değerlendirildi.[Resim 3],[Resim 4].

Sonuçlar

Çalışma 2010 -2016 tarihlerinde Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği'nde 99 erkek olgu ile gerçekleştirilmiştir. Hastaların klinikopatolojik özellikleri Tablo 1'de gösterildi

Tablo 1: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımları

Tanımlayıcı Özellikler		**n (%)**
Yaş (yıl)	*Min-Mak (Medyan)*	37-80 (63)
	Ort±Ss	62,90±8,66
	≤60 yaş	67 (67,7)
	>60 yaş	32 (32,3)
PSA	*Min-Mak (Medyan)*	0,8-96 (6,1)
	Ort±Ss	10,50±12,91
C-myc boyama sonucu	**ASAP C-myc (-)**	67 (67,7)
	ASAP C-myc (+)	32 (32,3)
ASAP sayısı	*Min-Mak (Medyan)*	1-4 (1)
	Ort±Ss	1,37±0,69
	1	73 (73,7)
	2	16 (16,2)
	≥3	10 (10,1)
Rebiyopsi sonucu	**Benign**	57 (57,6)
	ASAP	15 (15,1)
	Ca	27 (27,3)

Olguların ilk biyopsilerinde % 67.7'sinde (n = 67) C-myc (-) ve % 32.3'ünde(n=32) C-myc (+) tespit edildi.

Rebiyopsi sonuçları incelendiğinde olguların % 57,6'sının (n = 57) benign, % 15,1'inin (n = 15) ASAP ve % 27,3'ünün (n = 27) Ca tanısı konuldu.

67 C-myc (-) vakanın, % 80,6'sı benign ,% 6.0'ı ASAP ve % 13.4'ü karsinom tanısı aldı. 32 C-myc (+) vakanın % 9,4'ü benign, % 34,4'ü ASAP ve % 56,2'si karsinom tanısı aldı. C-myc (-) ve C-myc (+) olgularının yeniden biyopsi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p: 0,001; p <0,01).

C-myc (-) vakalarda; benign çıkma oranı C-myc (+) vakalardan önemli ölçüde yüksekken; C-myc (+) vakalarında ASAP ve Ca oranları, C-myc (-) vakalarından anlamlı derecede yüksek olarak saptandı.

Yaş dağılımları, PSA ölçümleri ve ASAP sayıları açısından C-myc (-) ve C-myc (+) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p> 0.05). C-myc (-) ve C-myc (+) biyopsi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p = 0,001, p <0,01) [Tablo 2].

Tablo 2: C-myc Sonucuna Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirmesi

		C-myc Sonucu	
		ASAP C-myc (-) (n=67)	**ASAP C-myc (+) (n=32)**
Yaş (yıl)	*Min-Mak (Medyan)*	37-78 (63)	50-80 (64,5)
	Ort±Ss	62,10±8,97	64,56±7,84
	≤60 yaş	28 (41,8)	11 (34,4)
	>60 yaş	39 (58,2)	21 (65,6)
PSA	*Min-Mak (Medyan)*	1,5-96 (5,9)	0,8-44 (7,1)
	Ort±Ss	10,75±14,47	9,98±8,98
ASAP sayısı	*Min-Mak (Medyan)*	1-4 (1)	1-3 (1)
	Ort±Ss	1,40±0,76	1,31±0,54
	1	50 (74,6)	23 (71,9)
	2	8 (11,9)	8 (25,0)
	≥3	9 (13,5)	1 (3,1)
Biyopsi sonucu*; n (%)*	**Benign**	54 (80,6)	3 (9,4)
	ASAP	4 (6,0)	11 (34,4)
	Ca	9 (13,4)	18 (56,2)

*[a]Student t Test [b]Mann Whitney U Test [c]Fisher Freeman Halton Test **p<0,01*

İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama,

Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Student t Test, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı. Anlamlılık en az $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Tartışma:

Prostat karsinomlarının taranması için PSA ölçümlerinin kullanılması, TRUS biyopsi örneklerinin sayısını ve örnek çekirdek biyopsilerinin sayısını artırmıştır.[4] Yüksek PSA seviyeleri ve anormal rektal muayene bulguları durumunda, TRUS biyopsilerinde ASAP sayısında artış olmuştur.

Literatürde ASAP, ilk olarak 1997 yılında, karsinom şüphesi uyandıran ancak bunların mutlak tanısal olmadığını ileri süren Iczkowski KA ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır.[5] Bu atipik biyopsilerin klinik önemi belirsizdir, çünkü karsinomu veya karsinomun histolojik taklidi olan çeşitli benign proliferatif lezyonlardan birini temsil edebilirler.[6]

Literatüre göre ilk TRUS biyopsilerinde ASAP oranı % 2.4-3.7 arasında iken tekrarlayan biyopsilerde kanser oranları% 52'ye kadar çıkabilmektedir. [7],[8],[9],[10] C-myc proteininin veya C-myc geninin aşırı ekspresyonu, meme kanserlerinin% 80'inde, kolon kanserlerinin% 70'inde, jinekolojik kanserlerin% 90'ında, hepatoselüler karsinomların % 50'sinde ve çeşitli hematolojik tümörlerde gözlenmiştir.[11]

PCa, normal prostat epitel hücrelerinden prostatik intraepitelyal neoplaziye ilerleyen bir geçiş yoluyla gelişir, bu da yaygın olarak premalign lezyonlar (yani prostat intraepitelyal neoplazi (PIN)), ardından invaziv adenokarsinom ve son olarak uzak metastaz olarak da adlandırılır.[12],[13] Proto-onkojen C-myc'nin aşırı ekspresyonu dahil olmak üzere PIN başlangıcında birkaç genin değiştiğine dikkat etmek önemlidir. .[1],[14] C-myc onkogeninin amplifikasyonu, PCa gelişiminin prekanser aşamasında (yani PIN) önemli bir olaydır.[15],[16] PCa'da C-myc aşırı ekspresyonu, Fleming ve arkadaşları tarafından 1986'dan beri bilinen bir fenomen olup Fleming ve ark. Northern blotting yöntemi ile prostat adenokarsinomunda, benign prostostatik hiperplaziye kıyasla anlamlı ölçüde daha yüksek C-myc ekspresyon seviyesini göstermişlerdir.[17]

De Marzo ve arkadaşları bir anti-myc antikoru kullanarak, PCa'da nükleer C-myc protein ekspresyonunda yaygın ve erken bir upregülasyon bulduklarını bildirmişlerdir.[17]

Bostwick ve arkadaşları C-myc aşırı ekspresyonunun Gleason skoru ile ilişkili olduğunu bildirmiş, bu da C-myc boyamasının prostat kanserinin hem teşhisi hem de prognozu için yararlı olabileceğini düşündürmüştür. Çalışmalarında, C-myc'nin yoğun nükleer boyanması, benign vakaların% 15'inde, PIN'lerin % 100'ünde ve Ca'ların % 97'sinde izlemişlerdir. [18]

Fromont ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 287 PCa vakasının ortalama % 32'sinde pozitif nükleer C-myc immün boyanma olduğu bulunmuş olup , oranlar % 10 ile% 95 arasında değişmekteydi. Çalışmalarında, nükleer C-myc immün boyanma varlığı Gleason skorundaki artışla artmış, ancak hastalığın ilerlemesi ile korelasyon göstermemiştir.[19]

Reis ve arkadaşlarının nükleer C-myc pozitif immün boyama oranının; lokalize PCa, PCa +metastatik lenf nodları ve PCa+kemik metastazı sırasıyla % 40.2,% 57.3 ve % 51.5 olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte, nükleer C-myc immün boyama, hastalığın ilerlemesi veya tümör davranışı ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir.[20].

Çalışmalarında yeni bir anti-myc antikoru kullanan Gürel ve arkadaşları, C-myc protein upregülasyonunun PCa'da yaygın ve erken bir olay olduğunu öne sürmüş olup çalışmalarından elde edilen sonuçlarda, Ca'ların % 81.6'sının nükleer C-myc pozitif olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca nükleer C-myc pozitifliğinin, klinikopatolojik özellikler veya radikal prostatektomi sonrası hastalık nüksü ile anlamlı korelasyon göstermediğini bildirmişlerdir.[21]

Wen Zeng ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada nükleer C-myc ekspresyonunun hastalığın ilerlemesi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.[22]

Literatür taramasında, birebir ASAP ve C-myc immünoreaktivitesine odaklanan çalışma yoktu. Bu çalışmada; ASAP vakalarında tekrarlayan biyopsilerde benign, ASAP ve karsinomların C-myc immünoreaktivite ile ilişkisini araştırılmıştır. ASAP tanılı 99 vakanın ilk biyopsilerinde,% 67,7'sinin C-myc (-) ve% 32,3 C-myc (+) olarak saptandı. Rebiyopsi sonuçları incelendiğinde % 57,6 benign, % 15,1 ASAP ve

% 27,3 Ca tespit edildi. 67 C-myc (-) vakasında, % 80,6'sı benign ,% 6.0'ı ASAP ve% 13.4'ü karsinom olarak teşhis edildi. 32 C-myc (+) vakasında% 9,4'ü iyi huylu,% 34,4'ü ASAP ve% 56,2'si karsinom olarak teşhis edilmiştir. C-myc (-) ve C-myc (+) olgularının rebiyopsi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p: 0,001; p <0,01). Bu çalışma ilk biyopside ASAP tanısı alan olgularda c-myc immunreaktivitesinin rebiyopsilerde benign, ASAP ve karsinom tanılarında yardımcı olduğunu göstermiştir. İlk biyopside ASAP C-myc(-) olgularda benign davranış oranı yüksekken, ASAP C-myc(+) olgularda ASAP ve karsinom beklentisi yüksektir. Bu bulgularla ilk tanısı ASAP olan olgulara uygulanacak C-myc immunohistokimya boyama sonucuna göre olguların klinik takibi , 2. biyopsi endikasyonu ve biyopsinin yapılma zamanın belirlemede yardımcı olabileceği sonucuna varılmıştır.

Referanslar

1. Jenkins RB, Qian J, Lieber MM, Bostwick DG. Detection of c-myc oncogene amplification and chromosomal anomalies in metastatic prostatic carcinoma by fluorescence in situ hybridization. Cancer Res 1997;57:524-31.
2. Takahashi E, Hori T, O'Connell P, Leppert M, White R. Mapping of the MYC gene to band 8q24.12→q24.13 by R-banding and distal to fra(8)(q24.11), FRA8E, by fluorescence in situ hybridization. Cytogenet Cell Genet 1991;57:109-11.
3. Fleming WH, Hamel A, MacDonald R, Ramsey E, Pettigrew NM, Johnston B, *et al*. Expression of the C-MYC protooncogene in human prostatic carcinoma and benign prostatic hyperplasia. Cancer Res 1986;46:1535-38.
4. Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis CJ. Prostatic carcinoma: problems in the interpretation of prostatic biopsies. Hum Pathol 1992;23:223-41
5. Iczkowski KA, MacLennan GT, Bostwick DG. Atypical small acinar proliferation suspicious for malignancy in prostate needle biopsies: clinical significance in 33 cases. Am J Surg Pathol 1997;21:1489-95.
6. Delahunt B, Nacey JN. Thin core biopsy of prostate. Pathology 1998;30:247-56
7. O'Dowd GJ, Miller MC, Orozco R, Veltri RW. Analysis of repeated biopsy results within 1 year after a noncancer diagnosis. Urology 2000;55:553-9.
8. Hoedemaeker RF, Kranse R, Rietbergen JB, Kruger AE, Schröder FH, van der Kwast TH. Evaluation of prostate needle biopsies in a population-based screening study: the impact of borderline lesions. Cancer 1999;85:145-52.
9. Qian J, Jenkins RB, Bostwick DG. Detection of chromosomal anomalies and c-myc gene amplification in the cribriform pattern of prostatic intraepithelial neoplasia and carcinoma by fluorescence in situ hybridization. Mod Pathol 1997;10:1113-19.
10. Ouyang RC, Kenwright DN, Nacey JN, Delahunt B. The presence of atypical small acinar proliferation in prostate needle biopsy is predictive of carcinoma on subsequent biopsy. BJU Int 2001;87:70-4.
11. Knoepfler PS. Myc goes global: new tricks for an old oncogene. Cancer Res 2007;67: 5061-63.
12. Bostwick DG. Premalignant lesions of the prostate. Semin Diagn Pathol 1998;5:240-53.
13. Shin HJ, Ro JY. Prostatic intraepithelial neoplasia: a potential precursor lesion of prostatic adenocarcinoma. Yonsei Med J 1995;36:215-31.
14. Bethel CR, Faith D, Li X, Guan B, Hicks JL, Lan F, *et al*. Decreased NKX3.1 protein expression in focal prostatic atrophy, prostatic intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma: association with Gleason score and chromosome 8p deletion. Cancer Res 2006;66;10683-690.
15. Ellwood-Yen K, Graeber TG, Wongvipat J, Iruela-Arispe ML, Zhang J, Matusik R, *et al*. Myc-driven murine prostate cancer shares molecular features with human prostate tumors. Cancer Cell 2003;4:223-38.
16. Gurel B, Iwata T, Koh CM, Jenkins RB, Lan F, Van Dang C, *et al*. Nuclear MYC protein overexpression is an early alteration in human prostate carcinogenesis. Mod Pathol 2008;21:1156-67.
17. Cheryl MK, Charles JB, Chi VD, William GN, Srinivasan Y, De Marzo AM. MYC and Prostate Cancer. Genes & Cancer 2010;1:617-28

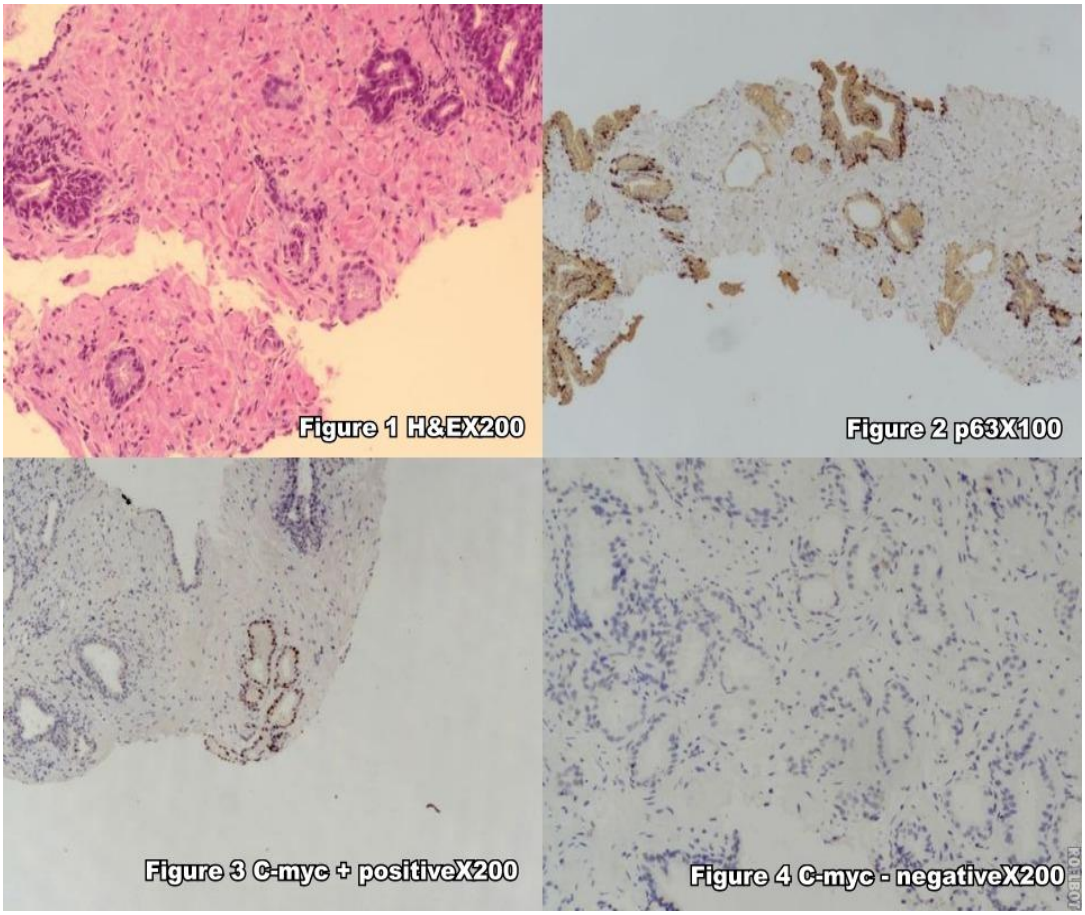
18. Bostwick DG, Cheng L. Precursors of prostate cancer. Histopathology 2012;60:4-27

19. Fromont G, Godet J, Peyret A, Irani J, Celhay O, Rozet F, *et al*. 8q24 amplification is associated with Myc expression and prostate cancer progression and is an independent predictor of recurrence after radical prostatectomy. Hum Pathol 2013;44:1617-23

20. Reis ST, Timoszczuk LS, Pontes-Junior J, Viana N, Silva IA, Dip N, *et al*. The role of micro RNAs let7c, 100 and 218 expression and their target RAS, C-MYC, BUB1, RB, SMARCA5, LAMB3 and Ki-67 in prostate cancer. Clinics 2013;68:652-57.

21. Gurel B, Iwata T, Koh CM, Jenkins RB, Lan F, Van Dang C, *et al*. Nuclear MYC protein overexpression is an early alteration in human prostate carcinogenesis. Mod Pathol 2008;21:1156-67.

22. Wen Z, Hanying S, Fankai M, Zeming L, Jing X, Sheng Z, et al. Nuclear C-MYC expression level is associated with disease progression and potentially predictive of two year overall survival in prostate cancer. Int J Clin Exp Pathol.2015;8(2): 1878-1888



Presentation ID/Sunum No= 274

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Behçet Hastalığında Uyarılma Potansiyeli (UP) ve Elektrodermal Aktivite (EDA) Değişiklikleri

Mustafa Arslan[1], Meral Aşçıoğlu[1], Cem Süer[1], Çiğdem Özesmi[1], Murat Borlu2, Özcan Aşçıoğlu2, Abdülhakim Coşkun3, Ali Saffet Gönül4, Emel Köseoğlu5

[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilimdalı, Kayseri
[2]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilimdalı, Kayseri
[3]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilimdalı
[4]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilimdalı
[5]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilimdalı

Özet

Giriş: Kognitif fonksiyonlar ve uyanıklık düzeyindeki değişikliğin belirlenmesi, dolayısıyla UP ve EDA kayıtlarının subklinik lezyonların araştırılmasında ve tedavinin yönlendirilmesinde kullanılabilirliğine açıklık getirilmesi amaçlanmıştır. Materyal ve metot: Çalışma; yaşları 21-43 arasında olan 15 Behçet olgusu (5 erkek, 10 kadın) ve kontrol grubunu oluşturmak üzere aynı yaş grubundan 15 sağlıklı gönüllü üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya alınan kişiler; psikiyatrik, nörolojik, radyolojik ve odyolojik açıdan değerlendirilip, psikiyatrik ve nörolojik bozukluğu ve işitme kusuru olmayan, MRI'da beyinde lezyon belirlenmeyen kişiler araştırmaya dahil edilmiştir. Kişilerin kayıt öncesinde en az 4 günlük süre boyunca MSS üzerinde etkili, alkol, kafein ve benzeri herhangi bir ilaç kullanmamış olmasına özen gösterilmiştir. EEG-UP kayıtları Ag-AgCI elektrotlar kullanılarak internasyonal 10-20 sistemine göre Fz, Cz, P3 ve P4 bölgelerinden alınmıştır. Kayıt sırasında kişi kayıt sistemi dışında sesten izole bir odada hareketsiz oturtulmuş, gözlerini açık tutup bir noktaya sabitlemesi istenmiştir. Uyaran mmodeli olarak standart ODDBALL paradigması uygulanmıştır. İşitsel uyaran başa yerleştirilen bir kulaklık aracılığıyla her iki kulağa birden 70 dB' lik ses şiddeti seviyesinde uygulanmıştır. Nadir verilen (%20 oranında) hedef uyaran 2000 Hz tonda, sık olan (%80 oranda) standart uyaran ise 1000 Hz tonda ve uyaranlar arası 2 saniye olacak şekilde bir uyaran modeli kullanılmış ve subjelerin nadir gelen uyaranları sayması istenmiştir. Bulgular: Behçet olgularında hedef uyarana karşı elde edilen P300 bileşenlerinin latans değerleri Fz, Cz, P3 ve P4 bölgelerinde kontrol grubu değerlerine göre anlamlı düzeyde bir uzama gösterirken, genlik değerleri de çalışılan kayıt bölgelerinde kontrol grubu değerlerine göre anlamlı olarak azalmıştır. Benzer şekilde; Behçet hastalarının N1 latansı için Fz, Cz, P4 bölgelerinde, P2 latansı için Fz, Cz, P3 bölgelerinde, N2 latansı için Fz, Cz, P3, P4 bölgelerinde anlamlı bir uzama belirlenmiştir. Değerlendirilen UP bileşenlerinin genlikleri için Behçet hastaları ile kontrol grubu bireylerin değerleri karşılaştırıldığında sadece P2 genliğinin tüm kayıt bölgelerinde Behçet hastalarında anlamlı düzeyde azaldığı belirlenmiştir. Tartışma: Çalışmamızda, Behçet hastalarının P300 latansındaki uzama ile birlikte, P300 genliğindeki azalımının istatistiksel anlamlılık göstermesi; OİP'li P300 bileşeninin Behçet hastalığında subklinik lezyonların belirlenmesi için nörofizyolojik bir parametre olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür. Çalışmamızda, EDA bulgularımız gerek hasta gerekse kontrol grubunda deri iletkenlik seviyesinde erkeklerle kadınlar arasında fark olmadığını göstermektedir. Bulgularımız, kontrol grubuna göre Behçet hastalarının SCL değerlerinde azalma olduğunu göstermiş, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Bu nedenle de, EDA'nın SCL parametresinin Behçet hastalarında subklinik lezyonların belirlenmesinde bir değerlendirme yöntemi olarak kullanılamayacağı düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Behçet Hastalığı, Uyarılma potansiyeli, P300, elektrodermal aktivite

Giriş

Behçet Hastalığı; kronik ve multisistemik bir hastalık olup, oralve genital ülserasyon, artrit, kutanöz lezyonlar; oküler, gastrointestinal ve nörolojik bulgularla karakterizedir (1). Hastalığın olağan başlangıç yaşı 20-40 arasındadır. Erkek ve kadınlarda eşit olmakla birlikte, hastalık erkeklerde daha şiddetli seyretmektedir (1,2). Prevalans; Güney Akdeniz ve Japonya'da 1/1000, ülkemizde 8/10000-37/10000'dir. Kuzey Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere'de az rastlanmaktadır (2).

Behçet Hastalığında; baş ağrısı, meningoensefalit, serebral venöz tromboz, frontal lob ve internal kapsül tutulumu, felç, kranial sinir palsi, serebellar ataksi, hemipleji ve benign intrakranial hipertansiyon şeklindeki nörolojik bulgulardan bir ya da birkaçı bir arada görülebilir ve bu bulgular hastalığın başlangıcından itibaren 1 ila 10 yıl arasında ortaya çıkar (3-5). Behçet Hastalığı konusunda yapılan kapsamlı çalışmalarda nörolojik bulgular % 5.3-30 oranında rapor edilmiştir (6).

Kognitif fonksiyonlar ve uyanıklık düzeyinin belirlenmesinde uyarılma potansiyelleri (UP) ve elektrodermal aktivite (EDA) incelemeleri literatürde sıklıkla uygulanmaktadır. Behçet Hastalığının sistemik bir hastalık olup merkezi sinir sisteminde yaygın patolojilere sebep olabildiği bilinmektedir. Dolayısıyla bu hastalarda UP'lerin ve EDA komponentleri olan deri iletkenliği cevabı (SCR) ve deri iletkenliği seviyesinin (SCL) de patolojiden etkilenebileceği düşünülmüştür. Yapılan literatür araştırmasında bu konuda az sayıda çalışma yapıldığı ve çalışmaların sonuçlarının çelişkili olduğu görülmüştür. Literatürdeki bu çalışmalarda; Behçet hastalığında beyin sapı işitsel uyarılma potansiyelleri ve görsel uyarılma potansiyellerinin (BAEPs, VEP) incelenmesinin subklinik lezyonların araştırılması, hastalığın seyri ve uygulanan tedavinin değerlendirilmesi konusunda yardımcı olabileceği de bildirilmektedir (7). Ancak Behçet hastalığında subklinik lezyonların değerlendirilmesi için görsel uyarılma potansiyellerinin kullanılması gözdeki muhtemel patoloji nedeniyle sonucu etkileyebilir. Bu nedenle çalışmamızda; Behçet hastalarında ve sağlıklı kontrollerde işitsel uyarılma potansiyelleri (AEP) özellikle olay ilişkili potansiyel (OİP) olan P300 bileşeni ve birlikte EDA kayıtları incelenip, Behçet hastalığında kognitif fonksiyonlar ve uyanıklık düzeyindeki değişikliğin belirlenmesi, dolayısıyla UP ve EDA kayıtlarının subklinik lezyonların araştırılmasında ve tedavinin yönlendirilmesinde kullanılabilirliğine açıklık getirilmesi amaçlanmıştır.

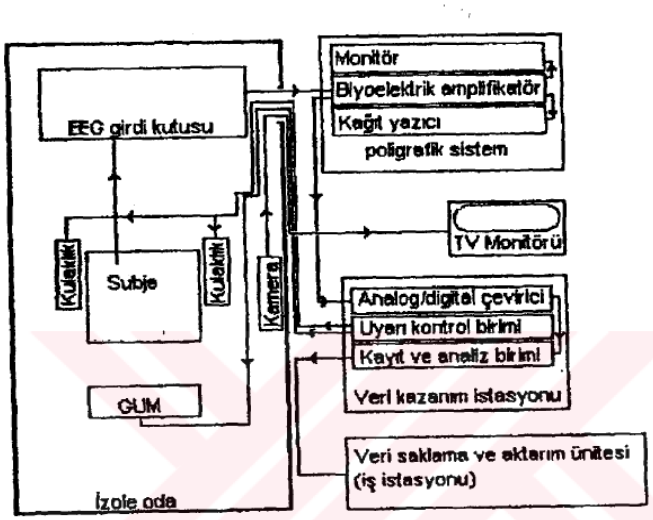
Materyal ve metot

Çalışma; yaşları 21-43 arasında olan 15 Behçet olgusu (5 erkek, 10 kadın) ve kontrol grubunu oluşturmak üzere aynı yaş grubundan 15 sağlıklı gönüllü üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya alınan kişiler; psikiyatrik, nörolojik, radyolojik ve odyolojik açıdan değerlendirilip, psikiyatrik ve nörolojik bozukluğu ve işitme kusuru olmayan, MRI'da beyinde lezyon belirlenmeyen kişiler araştırmaya dahil edilmiştir. Kişilerin kayıt öncesinde en az 4 günlük süre boyunca MSS üzerinde etkili, alkol, kafein ve benzeri herhangi bir ilaç kullanmamış olmasına özen gösterilmiştir.

EEG-UP için çalışmaya alınan kontrol ve hasta grubu bireyler aynı zamanda EDA için değerlendirildi. Ancak iki Behçet hastasının kayıtlarının bozuk olması nedeniyle değerlendirme, 13 Behçet hastası (4 erkek, 9 kadın) ve kontrol grubunu oluşturan 13 sağlıklı gönüllü (4 erkek, 9 kadın) için gerçekleştirildi.

UP kaydı ve analizi

Uyarılma potansiyeli bileşenlerinin kaydedilmesi, saklanması ve matematiksel yöntemlerin EEG-UP bileşenlerine uygulanması Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda TÜBİTAK desteği ile kurulan; TÜBİTAK Beyin Dinamiği Multidisipliner Çalışma Grubu (TBAG-ÇG/3) nun bir ünitesi olan laboratuvarımızdaki poligrafik kayıt sistemi ve Brain Data veri kazanım istasyonu aracılığı ile yapılmıştır (Şekil 1).



Şekil 1. Deney sisteminin şematik görünümü

EEG-UP kayıtları Ag-AgCI elektrotlar kullanılarak internasyonal 10-20 sistemine göre Fz, Cz, P3 ve P4 bölgelerinden alınmıştır. Kayıt sırasında kişi kayıt sistemi dışında sesten izole bir odada hareketsiz oturtulmuş, gözlerini açık tutup bir noktaya sabitlemesi istenmiştir. Uyaran mmodeli olarak standart ODDBALL paradigması uygulanmıştır. İşitsel uyaran başa yerleştirilen bir kulaklık aracılığıyla her iki kulağa birden 70 dB' lik ses şiddeti seviyesinde uygulanmıştır. Nadir verilen (%20 oranında) hedef uyaran 2000 Hz tonda, sık olan (%80 oranda) standart uyaran ise 1000 Hz tonda ve uyaranlar arası 2 saniye olacak şekilde bir uyaran modeli kullanılmış ve subjelerin nadir gelen uyaranları sayması istenmiştir.

Uyaranların hazırlanması, uygulanması, sürekli izlenen EEG-UP bileşenlerinin istenen parçalarının eşit zaman aralıklarıyla örneklenerek sayısal biçime çevrilip saklanması ve bu şekilde kaydedilen EEG-UP bileşenlerinin seçmeli ortalamalarının alınması, bilgisayar ortamında Fortran dilinde yazılan program aracılığı ile gerçekleştirildi.

Kaydedilen EEG-UP bileşenleri analog-dijital çevirici yardımı ile her bir kanal örneklenip, sayısal değerlere dönüştürülerek bilgisayar disk belleğinde saklandı. EEG-UP bileşenleri ortalamaları alınmadan önce 0.3-70 HZ arasında filtrelendi. Filtre uygulandıktan sonra, bilgisayar tarafından (>50 mV veya <50 mV) 150 mikrovoltun üzerinde olan dalgalar analizden çıkarıldı. Tüm deneylerde eşitliği sağlamak için artefaktsız 20 EEG-UP bileşeni seçildi.

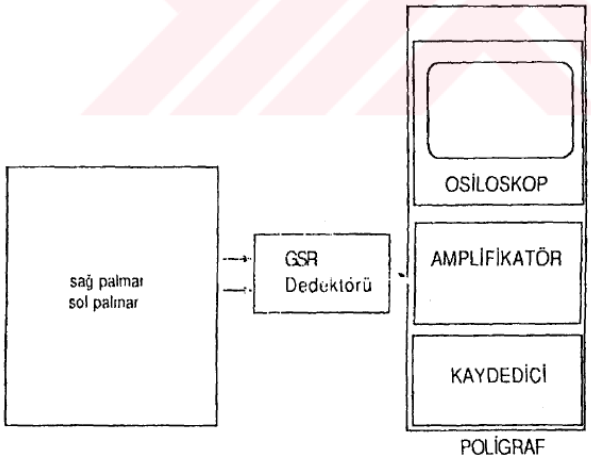
Seçilen EEG-UP kayıtlarında ayrı ayrı olarak standart ve hedef (target) uyarılar için ortalamaları alındı. EEG-UP ortalamalarında N1; uyarıdan 80-130 ms aralığındaki belirgin negatif dalga, P2; uyarıdan sonra 150-200 ms aralığındaki pozitif dalga, N2; uyarıdan sonraki 210-270 ms aralığındaki negatif dalga, P300; uyarıdan sonra 280-400 ms aralığındaki belirgin pozitif dalga olarak belirlendi (138-140). Bu bileşenlerin latansı; uyarıdan itibaren pik noktasına kadar geçen süre milisaniye (ms) cinsinden, genlikleri; uyaran öncesi sıfır çizgisine göre mikrovolt (μV) cinsinden ölçüldü.

Ortalama UP'nin elde edilmesi

Deneklerin 29 EEG-UP bileşeninin ortalaması için, Başar ve ark'larının (8) seçmeli ortalama yöntemi kullanıldı. Bu yöntemde ardı ardına ölçülen UP'ler bir bilgisayarın disk belleğinde kaydedilerek saklanıp, yeterli sayıda UP kaydı yapıldıktan sonra, istenen beyin durumunda ve artefaktsız olarak elde edilen 20 adet UP'nin bilgisayar ortamında ortalaması alındı.

EDA kaydı ve analizi

Kayıtlar şekilde blok şema ile gösterilen deney sistemi yardımıyla yapıldı (Şekil 2).



Şekil 2: EDA kayıt sistemi şeması

Denekler; ses ve elektrikten izole bir odada rahat bir sandalyeye oturtuldu. 0.5 cm çaplı 2 adet Ag/AgCl çanak elektrot kişinin kullanmadığı elin 2. Ve 3. Parmağının distal falanks derisine yerleştirildi. Elektrot ile deri arasına Venable ve Martin'in (9,10) önerilerine göre hazırlanan elektrot jeli kondu. Bu jel 2.39 g NaCl'yi 100 cc distile suda çözdükten sonra 2 g agar-agar ilave edip kaynatılarak hazırlandı. Kayıt bölgesine yerleştirilen elektrotlar, yapımı laboratuvarımızda gerçekleştirilen Deri iletkenlik ünitesine bağlandı. Sabit voltaj devresinden ibaret olan bir girdi devresi, 0.5-2.5 µmho'luk iletkenlik sağlayan 3 butonu ve bilgisayara çıktı sağlayan bir bölümü bulunan deri iletkenlik ünitesinden, analog sinyaller elde edildi. Deneyler aşağıda belirtildiği şekilde iki aşamalı olarak yapıldı,

Deney 1: Subjeler rahat sandalyeye oturtuldu. Elektrotlar jel ile kaplanıp kayıt bölgesine yerleştirildi. Deri iletkenlik ünitesi kalibre edildikten sonra 2 dakika süre ile hiçbir uyarı verilmeden, dinlenim SCL kaydedildi ve bu kayıtta oluşan spontan dalgalanmalar (SCFr) sayıldı. Tonik cevap olarak adlandırılan SCL ve SCFr değerleri bilgisayarda okundu.

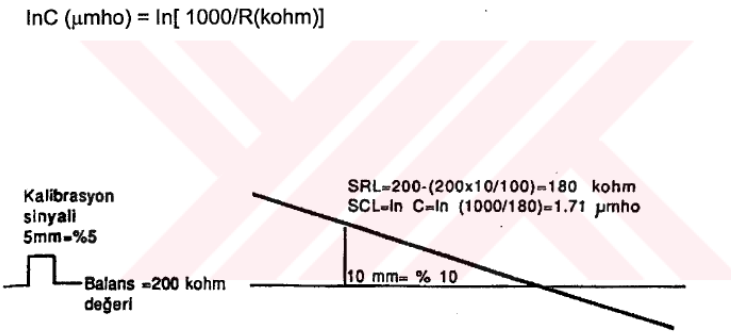
Deney 2: Deney 1' de açıklandığı şekilde kaydı alınan subjede deri iletkenlik cevaplarını oluşturabilmek için ses uyaranı kullanıldı. Ses uyaranları, bilgisayarın se ünitesi tarafından 1 KHz frekansında, 90 dB şiddetinde, sinüzoidal dalga tipinde 30-60 sn aralarla oluşturularak ses yükselticisi aracılığı ile subjeye dinletildi. 10 dakika süresince 15 ses uyaranı verilerek, 15 deri iletkenlik kaydı alındı. Ses uyaranı verilmesinden sonraki ilk 0.5-3 saniyelik süre içinde deri iletkenliğinde oluşan en az %' lik değişiklikler SCR olarak kaydedildi.

Hesaplama yöntemleri

Elektrotlar kayıt bölgelerinden birine yerleştirildikten sonra kalibrasyon yapılıp bölgenin direnci bulunmuştur. Bu işlem dedektörü üzerindeki ayar düğmesini, sıfırdan başlayıp deri iletkenlik ünitesi balans göstergesinin lambası yanıncaya kadar artırarak yapıldı. Balans lambası yandığı zaman, kohm olarak deri iletkenlik ünitesi üzerinde okunan direnç değeri, balans değeri olarak alındı. Kayıt trasesi üzerinde istenen iletkenlik seviyesi ve iletkenlik cevabı kalibrasyon ve balans değerine göre, bilgisayar yardımıyla 5 Hz örnekleme hızında dijital değerlere dönüştürülerek laboratuvarımızda geliştirilen bilgisayar programı (ACPEOM) yardımıyla hesaplandı.

Deri iletkenlik seviyesinin hesaplanması

Şekil 3'te şematik bir kayıtta SCL değerlerinin hesaplanması gösterilmiştir.



Şekil 3: Kayıt trasesinden SCL hesaplanması

İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme için Student t testi kullanılarak kontrol grubu bireyler ile Behçet hasta grubunda UP ve EDA değerleri için istatistiksel anlamlılık olup olmadığı araştırılmıştır. Değerlendirmede bağımsız değişkenler için anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak alınmıştır.

Bulgular

UP bulguları

Kontrol grubu bireylerde ve Behçet hastalarında standart uyarana karşı elde edilen N1, P2, N2 ve hedef uyarana karşı elde edilen P300 potansiyellerinin latans ve genlik değerleri sırası ile Şekil 4-7' de sunulmuştur.

	n	Kontrol	Behçet	t	p
Latans(ms)					
N1	15	103,000±7,589	113,000±6,450+	4.016	p= 0.000
P2	15	187,688±5,642	199,563±6,860+	-5.348	p= 0.000
N2	15	231,000±14,95	248,867±17,87*	2.863	p= 0.008
P300	15	321,133±12,322	334,800±15,479*	-3.209	p= 0.003
Genlik(µV)					
N1	15	4,076±1,801	3,999±1,380	0.756	p= 0.456
P2	15	4,178±2,009	2,721±1,369*	2.396	p=0 .023
N2	15	2,008±1,023	1,820±1,455	-0.139	p= 0.890
P300	15	10,289±5,529	6,997±2,558*	2.093	p= 0.046

Değerler ortalama± standart sapma olarak verilmiştir.

+ p<0.0001

* p<0.05

Şekil 4: Kontrol grubu bireyler ve Behçet hastalarında Fz kayıt bölgesinden standart uyarana karşı elde edilen N1, P2, N2 ve hedef uyarana karşı elde edilen P300 bileşenlerinin ortalama latans ve genlik değerleri

	n	Kontrol	Behçet	t	p
Latans(ms)					
N1	15	102.000±6,713	112,000±8,517*	3.689	p= 0.001
P2	15	189,188±7,833	198,o75±10,057*	-3.001	p= 0.005
N2	15	223,000±16,393	244,333±17,799*	3.415	p= 0.002
P300	15	324,800±16,515	339,267±18,603*	-2.544	p= 0.017
Genlik(µV)					
N1	15	3,933±2,015	3,673±1,726	-0.392	p= 0.698
P2	15	4,994±1,548	3,263±1,680*	3.033	p= 0.005
N2	15	1,836±1,299	1,246±0,702	-1.701	p= 0.100
P300	15	11,033±4,940	6,591±3,702*	2.786	p= 0.009

Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir

+ p<0.0001

* p<0.05

Şekil 5: Kontrol grubu bireyler ve Behçet hastalarında Cz kayıt bölgesinden standart uyarana karşı elde edilen N1, P2, N2 ve hedef uyarana karşı elde edilen P300 bileşenlerinin ortalama latans ve genlik değerleri

	n	Kontrol	Behçet	t	p
Latans(ms)					
N1	15	104,625±7,864	108,000±8,000	1.203	p= 0.238
P2	15	188,688±7,692	196,313±7,134*	-2.907	p= 0.007
N2	15	218,333±20,116	237,600±17,340*	2.810	p= 0.009
P300	15	322,600±15,070	344,733±17,044*	-3.745	p= 0.001
Genlik(µV)					
N1	15	3,380±1,980	3,234±1,526	-0.233	p= 0.817
P2	15	3,754±1,794	2,288±1,233*	2.694	p= 0.011
N2	15	1,621±1,085	1,524±1,119	-0.586	p= 0.563
P300	15	9,667±3,776	5,501±2,770*	3.445	p= 0.002

Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir

* p<0.05

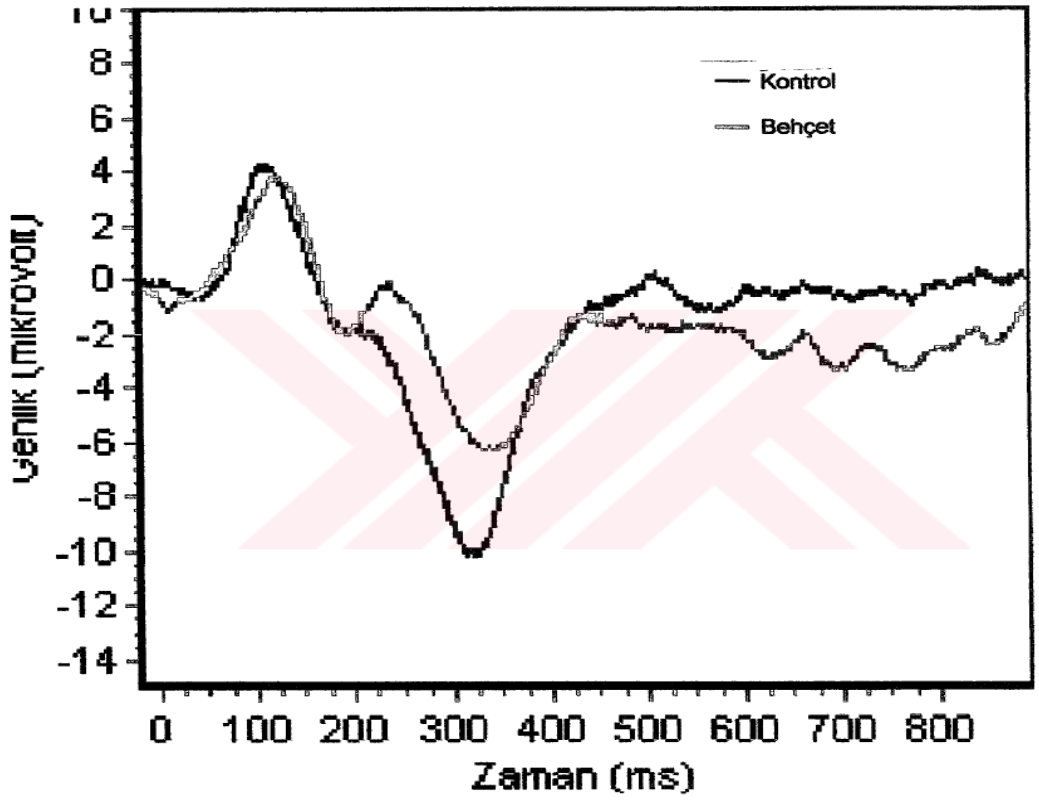
Şekil 6: Kontrol grubu bireyler ve Behçet hastalarında P3 kayıt bölgesinden standart uyarana karşı elde edilen N1, P2, N2 ve hedef uyarana karşı elde edilen P300 bileşenlerinin ortalama latans ve genlik değerleri

	n	Kontrol	Behçet	t	p
Latans(ms)					
N1	15	103,063±8,330	110,063±9,990*	2.153	p= 0.040
P2	15	193,125±5,175	198,938±10,976	-1.916	p= 0.065
N2	15	219,800±19,203	238,067±18,68*	2.621	p= 0.014
P300	15	325,000±15,128	348,933±20,176*	-2.757	p= 0.010
Genlik(µV)					
N1	15	3,583±1,824	3,336±1,660	-0.400	p= 0.692
P2	15	3,485±1,338	2,329±1,090*	2.679	p= 0.012
N2	15	1,985±1,467	1,114±0,892	-1.785	p= 0.085
P300	15	9,870±4,441	6,006±3,036*	2.782	p= 0.010

Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir

* p<0.05

Şekil 7: Kontrol grubu bireyler ve Behçet hastalarında P4 kayıt bölgesinden standart uyarana karşı elde edilen N1, P2, N2 ve hedef uyarana karşı elde edilen P300 bileşenlerinin ortalama latans ve genlik değerleri



Şekil 8: Kontrol grubu bireyler ve Behçet hastalarında, klasik oddbal paradigması hedef uyaranına (2000 Hz, 70 dB) karşı P4 bölgesinden elde edilen OİP'lerin büyük ortalamaları

P300 latansının Fz, Cz, P3 ve P4 bölgelerinde Behçet hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde bir uzama gösterirken, Behçet hastalarında P300 genliğinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı belirlenmiştir.

EDA bulguları

Kontrol grubunu oluşturan bireylerin ve Behçet hastalarının ortalama SCL değerleri Şekil 9'da sunulmuştur.

	Kontrol grubu (n=13)	Behçet grubu(n=13)	t	p
SCL (μmho)	1.09±0.49	1.07±0.48	-0.518	0.609

Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

Şekil 9: Kontrol grubu bireyler ve Behçet hastalarının ortalama SCL değerleri

Behçet hastalarının SCL değerlerinde kontrol grubu değerlerine göre azalma gözlenmiş ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Literatürdeki bazı çalışmalarda bildirilen cinsiyete bağlı SCL değişkenliği çalışmamızda gözlenmemiştir (Şekil 10).

	Erkek	Kadın	t	p
Kontrol grubu	1.11±0.17 (n=4)	1.08±0.33(n=9)	-0.449	0.062
Behçet grubu	1.09±0.19 (n=4)	1.06±0.31 (n=9)	-0.475	0.646

Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

Şekil 10: Kontrol grubu bireyler ve Behçet hastalarının cinsiyete bağlı ortalama SCL değerleri

Tartışma

Çalışmada, Behçet hastalarının EEG-OİP kayıtları değerlendirildiğinde; kayıt alınan Fz, Cz, P3 ve P4 bölgelerinin hepsi için kontrol grubuna göre P300 bileşeninin latansında uzama, genliğinde azalma gözlenmiştir. P300 latansında uzama; Parkison hastalığı, Alzheimer hastalığı ve diğer demanslar, multipl laküner infarktlar, toksik ve metabolik ensefalopatiler, Multipl skleroz, ve şizofrenide, P300 genliğinde azalma şizofreni, kronik alkolizm, ve depresyonda rapor edilmiş olup, P300 latansındaki değişikliklerin, hastalığın ilerlemesi ya da remisyonun hassas göstergesi olabileceği bildirilmiştir (11).Özellikle de klinik belirti ve semptomların kuşkulu olduğu veya hastanın koopere olamadığı durumlarda, sinir sistemi anormalliklerini gösteren objektif bir bulgu olduğu saptanmıştır. Ayrıca sessiz ya da subklinik lezyonları gösterebilmeleri nedeniyle, klinik fonksiyonların normal olduğu durumlarda da traktuslardaki elektriksel anormalliklerin tespit edilmesinde faydalıdırlar (7,11,12).

Keçeci ve ark'ları Cz bölgesinden yaptıkları kayıtlarda Behçet hastaları için P300 latansında analmlı bir uzama bildirirken genlikteki azalmanın anlamlı olmadığını bildirmişlerdir (11). Çalışmamızda ise kayıt alınan Fz, Cz, P3 ve P4 bölgelerinde Behçet hastalarının P300 latansında uzama, genliğinde azalma olduğu gözlenmiştir. Bulgularımıza göre, Behçet hastalarının P300 latansının kontrole göre uzamış olması Keçeci ve ark'larının çalışması ile uyumlu iken, P300 genliğindeki değişim için benzer uyum görülmemektedir. Ancak Keçeci ve ark'ları, genlik ölçümünü pikten-pike ve N2-P3 şeklinde yapmışlardır. Oysa N2 ve P3 bileşenlerinden her ikisi de ayrı ayrı değişken iken birindeki değişimin istatistiksel açıdan anlamsız olmasının diğer değişkendeki önemli bir değişimi bozacağı kesindir. Çalışmamızda uyaran öncesi sıfır çizgisine göre genlik ölçümü yapılmış olması nedeniyle sonuçlarımızın daha güvenilir olduğu kanısındayız.

Çalışmamızda, elde ettiğimiz bulgular gerek hasta gerekse kontrol grubunda SCL değerleri için erkeklerle kadınlar arasında fark olmadığını göstermektedir ve genel olarak, kadınlarda ter bezi aktivitesinin ve kanal akışının erkeklerden az olduğu ve kadınların terleme ile ilgili farmakolojik uyaranlara daha düşük ter yanıtı verdiği, erkeklerin kadınlardan daha fazla terlediği bildirilmektedir (13).

Freedman ve ark'ları (14) kadınlardaki ekrin ter bezi sayısının erkeklerden fazla olmasına rağmen, aktif ekrin ter bezi sayısının kadın ve erkeklerde eşit olduğunu ileri sürmektedirler. Freedman ve ark'larının açıkladığı bu bilgi SCL için gerek kontrol gerekse Behçet grubunda kadınlarla erkekler arasında fark olmadığı yönündeki bulgularımızı desteklemektedir. Behçet hastalarının SCL değerleri kontrol grubu değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir.

Çalışmamızda, Behçet hastalarının P300 latansındaki uzama ile birlikte, P300 genliğindeki azalmanın istatistiksel anlamlılık göstermesi; OİP'li P300 bileşeninin Behçet hastalığında subklinik lezyonların belirlenmesi için nörofizyolojik bir parametre olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür. Çalışmamızda, EDA bulgularımız gerek hasta gerekse kontrol grubunda deri iletkenlik seviyesinde erkeklerle kadınlar arasında fark olmadığını göstermektedir. Bulgularımız, kontrol grubuna göre Behçet hastalarının SCL değerlerinde azalma olduğunu göstermiş, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu nedenle de, EDA'nın SCL parametresinin Behçet hastalarında subklinik lezyonların belirlenmesinde bir değerlendirme yöntemi olarak kullanılamayacağı düşünülmüştür.

Kaynaklar

1. Ghate JV, Jorizzo JL. (1999). Behçet's disease and complex aphthosis. J Am Acad Dermatol. 40(1):1-18; quiz 19-20.
2. Aşçıoğlu Ö. (2001). Behçet Hastalığı. Ders notları. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kayseri, 1-9.
3. Tohme A, Haddad F, Ghayad E. (1997). Neurologic manifestations in Behçet's disease. 16 cases in a cohort of 110 patients]. Ann Med Interne (Paris). 148(2):118-24.
4. O'Duffy JD, Goldstein NP. (1976). Neurologic involvement in seven patients with Behçet's disease. Am J Med. 61(2):170-8.
5. Hadfield MG, Aydin F, Lippman HR, Kubal WS, Sanders KM. (1996). Neuro-Behçet's disease. Clin Neuropathol. 15(5):249-55.
6. Gerber S, Biondi A, Dormont D, Wechsler B, Marsault C. (1996). Long-term MR follow-up of cerebral lesions in neuro-Behçet's disease. Neuroradiology. 38(8):761-8.
7. Nakamura Y, Takahashi M, Kitaguchi M, Imaoka H, Tarui S. (1989). Brainstem auditory and somatosensory evoked potentials in neuro-Behçet's syndrome. Jpn J Psychiatry Neurol. 43(2):191-200.
8. Başar E, Gönder A, Ozesmi C, Ungan P. (1975). Dynamics of brain rhythmic and evoked potentials. III. Studies in the auditory pathway, reticular formation, and hippocampus during sleep. Biol Cybern. 20(3-4):161-9.
9. Martin I, Venables PH. (1966). Mechanisms of palmar skin resistance and skin potential. Psychol Bull. 65(6):347-57.
10. Bartfai A, Edman G, Levander SE, Schalling D, Sedvall G. (1984). Bilateral skin conductance activity, clinical symptoms and CSF monoamine metabolite levels in unmedicated schizophrenics, differing in rate of habituation. Biol Psychol. 18(3):201-18.
11. Kececi H, Akyol M. (2001). P300 in Behcet's patients without neurological manifestations. Can J Neurol Sci. 28(1):66-9.
12. Parisi L, Terracciano ME, Valente GO, Calandriello E, Accorinti M, Spadaro M. (1996). Pre-symptomatic neurological involvement in Behcet's disease: the diagnostic role of magnetic transcranial stimulation. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 101(1):42-7.
13. Erdal S, Arslan A, Koçak S, ve ark. Yaş ve cinsiyetin bazal deri potansiyeli ve deri potansiyeli yanıtlarına etkisi.
14. Freedman LW, Scerbo AS, Dawson ME, Raine A, McClure WO, Venables PH. (1994). The relationship of sweat gland count to electrodermal activity. Psychophysiology. 31(2):196-200.

Presentation ID/Sunum No= 116

Oral Presentation / Sözlü Sunum

COVID-19 Tedavisinde Vitaminlerin Yeri ve Önemi

Ayşegül OĞLAKÇI İLHAN[1], Serhat SİREKBASAN[1]

[1] (Dr. Öğr. Üyesi); Çankırı Karatekin Üniversitesi, Eldivan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Çankırı-Türkiye,

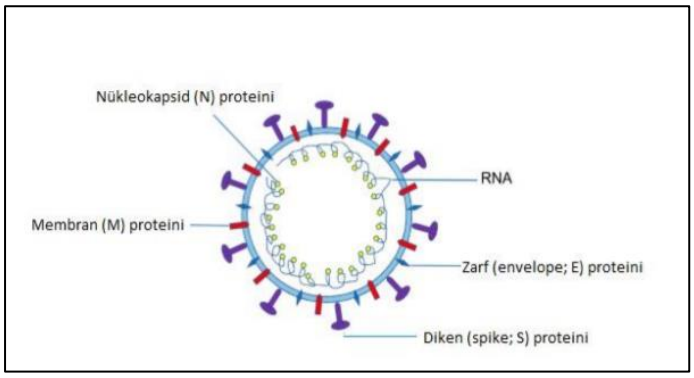
Özet

Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak ilan edilen koronavirüs hastalığı (COVID-19) ülkemiz için de önemli bir sağlık problemi haline gelmiştir. Bütün viral enfeksiyonlarda olduğu gibi COVID-19'dan korunma ve hızlı iyileşme sağlanmasında güçlü bir bağışıklık sistemi önem arz etmektedir. Etkin bir tedavi yöntemi geliştirilmesi için çalışmalar devam etse de COVID-19'da tedavi, esas olarak hastanın kendi bağışıklık sistemine bağlıdır. Bağışıklık fonksiyonlarının geliştirilmesi için vitaminlere ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca yapılan güncel çalışmalarda COVID-19 tedavisinde C, D ve B12 vitaminlerinin etkin olabileceğine dair bilgiler mevcuttur.Antioksidan özelliği ve immün sistemde yer alan bazı enzimler için kofaktör olmasından dolayı C vitamini bağışıklık sistemi için önemli bir vitamindir. Enfeksiyonlar, plazma C vitamini seviyelerinin azalmasına neden olur. Bu nedenle SARS-CoV-2 ile enfekte kişiler, sağlıklı kişilere göre yüksek dozda C vitaminine ihtiyaç duyarlar. COVID-19 hastalarında yoğun bakım sürelerini, mekanik ventilasyon ihtiyacını ve mortalitenin azaltılmasını sağlayan yüksek doz intravenöz C vitamini infüzyonu yapılmaktadır. Yağda çözünen vitaminlerden biri olan D vitamininin enfeksiyon hastalıklarına yakalanma riskini düşürdüğü bilinmektedir. Son yapılan çalışmalarda COVID-19 hastalığının klinik seyri ile D vitamini arasında bir ilişki olduğu gösterilmiş ve D vitamini düzeylerindeki artışın COVID-19 hastalığının şiddetini azaltabileceği, eksikliğinde ise klinik tablonun kötüleştiği bildirilmiştir. Yine yapılan çalışmalarla B12 vitamininin de virüs hücrelerininün çoğalmasını engelleyerek COVID- 19'un şiddetini azalttığı gösterilmiştir. Bütün bu bilgiler doğrultusunda hastalığın tedavisine yardımcı olabilecek geniş spektrumlu ilaçların yanı sıra vitamin takviyesinin de yararlı olabileceği düşünülmektedir. Bu sunum ile COVID-19'un tedavisinde veya önlenmesinde etkin olan vitaminler detaylı bir şekilde anlatılacaktır.

Anahtar Kelimeler: SARS-CoV-2, COVID-19 tedavisi, vitamin takviyesi

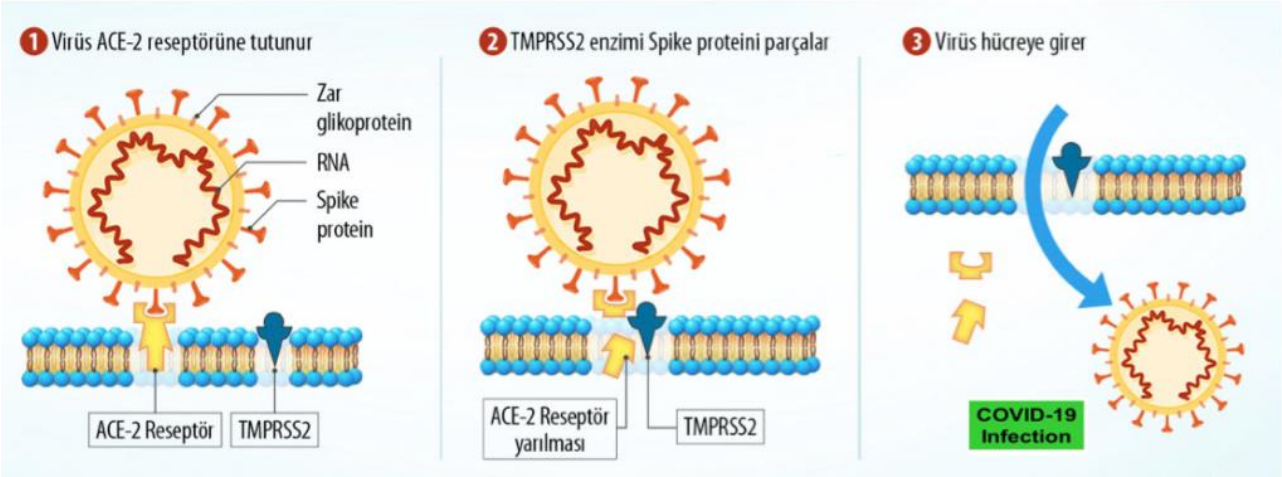
Giriş

Koronavirüsler (CoV), soğuk algınlığından şiddetli akut solunum yolu sendromu gibi daha ciddi hastalıklara neden olan, tek zincirli ve zarflı RNA virüsleridir. Koronavirüsün yapısında bulunan Nükleokapsid (N), sarmal yapıdaki RNA genomuna bağlı halde bulunan bir fosfoproteindir. Viral replikasyon ve transkripsiyon basamaklarındaki görevinin yanı sıra konak immün sisteminin yok edici etkisine karşı virüsü korur. Zarf (E) Nükleokapsidi çevreler. Matris (M) zarf içine gömülü halde bulunur. Zarf ve matris, virionların hücre içerisinde bir araya getirilmesinde ve virüsün tomurcuklanarak hücreden ayrılması aşamasında rol almaktadır. Zarfın içine tutunarak dışarı doğru uzanan S proteini, virüsün tipik şeklini verir ve virüsün yüzeylerinde çubuksu çıkıntılar yapar. Bu çıkıntıların Latince'deki "corona", yani "taç" anlamından yola çıkılarak bu virüslere Koronavirus (taçlı virüs) ismi verilmiştir (Şekil 1) (Serap, 2020).



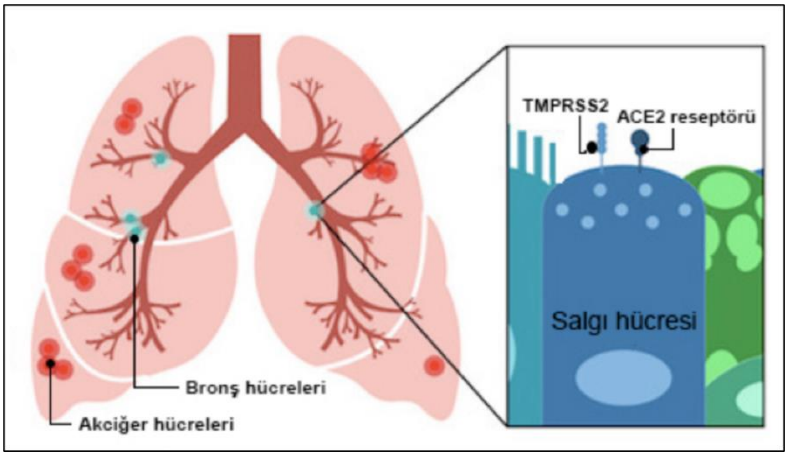
Şekil 1. Koronavirus'un şematik yapısı (Zhou et al., 2019)

S proteinleri bazı hücrelerin hücre zarında bulunan ACE2 reseptörlerine tutunduğunda TMPRSS2 geni tarafından kodlanan serin 2 enzimi, S proteinini aktif hale getirir ve virüsün hücre zarı ile bütünleşmesini sağlar. Bu şekilde virüs hücre zarından geçerek hücre içerisine girmiş olur ve hücreyi enfekte eder (Şekil 2) (Okatan, 2020).



Şekil 2: Virüsün hücre içerisine girişi (Okatan, 2020).

Koronavirüslerin en etkili olduğu organ akciğerlerdir. Solunum yolu ile vücuda giren virüs akciğerlere kadar inip akciğer alveollerinin hücre yüzeyinde bulunan ACE2 reseptörüne bağlanarak akciğer hücreleri içerisine girer ve hücre içerisinde çoğalarak hücreleri hasara uğratır (Hoffmann et al., 2019). Araştırmacılar akciğer ve bronş hücrelerinde hem ACE2 reseptörünün hem de serin 2 enziminin yüksek oranda üretilmesi nedeniyle virüsün bu hücreleri daha kolay enfekte ettiğini düşünmektedir (Şekil 3) (Lukassen et al., 2020).



Şekil 3: Okatan, A. (2020).

Koronavirüs serbest oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimine, oksidatif stres ve hücre hasarında artışa ve ilerleyen günlerde de organ yetmezliği ile ölüme neden olabilmektedir. Hastalığın tedavisinde devam eden aşı çalışmaları yanında hastalıktan korunmak ve hastalığı yönetmek için sağlıklı bir bağışıklık sistemine

sahip olmak önemlidir. Sağlıklı bir bağışıklık yanıtının oluşturulmasında etkin rol oynayan ve vücudun enfeksiyonlara karşı olan direncini arttıran önemli besin ögelerinden birisi vitaminlerdir. B, C ve D vitaminlerinin koronavirüs enfeksiyonunu önleme ve tedavisi açısından bağışıklık sisteminde önemli rolü olduğu düşünülmektedir (Koçyiğit, 2020).

B Grubu Vitaminler

Suda çözünebilir vitamin grubudur. B1 (Tiamin), B2 (Riboflavin), B3 (Niasin), B5 (Pantetonik Asit, Pantenol), B6 (Pridoksin, Pridoksamin), B7 (Biyotin), B9 (Folik Asit, Folat), ve B12 (Kobalamin) olmak üzere sekiz çeşit B vitamini vardır. COVID- 19 hastalığında B vitaminlerden her birisinin farkı rolleri olduğu düşünülmektedir. SARS-CoV-2 virüsünü ortadan kaldırmak için antikorlar ve T hücrelerine ihtiyaç duyulduğundan, tiamin eksikliği antikor yanıtlarında yetersizliğe ve daha şiddetli semptomlara neden olabilmektedir. Bu nedenle, yeterli tiamin seviyelerinin SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında uygun bağışıklık yanıtının gelişmesinde rolü olduğu düşünülmektedir. Riboflavin, viral replikasyonu engeller. Riboflavinin daha önce yapılan çalışmalarda MERS-CoV virüsüne karşı etkili olduğu gösterildiğinden SARS-CoV-2'ye karşı da etkin olabileceğini düşünülmektedir. NAD'ın yapı taşı olan Niasin, inflamasyonun erken aşamalarında proinflamatuar sitokinleri azaltan immünomodülatör özelliğe sahiptir. Ayrıca Niasin viral replikasyonu da engeller. Niasinin akciğerleri koruyucu ve bağışıklığı güçlendirici rolleri dikkate alındığında, COVID-19 hastaları için yardımcı bir tedavi olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Pantotenik asitin şu an için COVID -19 tedavisi için özel bir fonksiyonu bilinmemekle birlikte inflamasyonu azaltığı için tedaviye yardımcı olacağı düşünülmektedir. İnflamasyon sırasında Piridoksal 5′-fosfat (PLP)'ın kullanımı artar, bu nedenle COVID- 19 hastalarında da yüksek inflamasyon nedeniyle PLP eksikliği görülebilir. Yapılan bir çalışmada PLP desteğinin bağışıklık yanıtlarını düzenlediği, proinflamatuar sitokinleri azalttığı ve aşırı pıhtılaşmayı önlediği için COVID-19 semptomlarını hafiflettiği ileri sürülmektedir. Virüse karşı COVID-19 hastaları genellikle aşırı bir T hücre yanıtı ve proinflamatuar sitokin salgılaması oluşturarak yanıt verirler. Bu nedenle PLP'nin bazı COVID-19 hastalarının maruz kaldığı sitokin fırtınasını ve iltihaplanmayı azaltmada rolü olabileceği düşünülmektedir. Folik asitin virüsün hücre girişini engellediği düşünülmektedir. Bu amaçla folik asidin de COVID-19 ile ilişkili solunum yolu hastalığının erken evrelerdeki tedavisinde faydalı olabileceği öne sürülmektedir. B12 vitamini eksikliği inflamasyon ve reaktif oksijen türlerinde artış ile solunum, gastrointestinal ve merkezi sinir sistemlerinde bozukluklara neden olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada, metilkobalamin takviyelerinin COVID-19 ile ilişkili organ hasarını ve semptomlarını azaltma potansiyeline sahip olduğunu gösterilmiştir. Singapur'da yapılan bir çalışmada, B12 vitamini takviyesi ile birlikte D vitamini ve magnezyum verilen COVID-19 hastalarının, COVID-19'un neden olduğu semptomların şiddetini azalttığı ve yapılan bu takviyelerin oksijen ve yoğun bakım desteğine olan ihtiyacı önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. (Shakoor, 2020). Koronavirüs tek sarmallı bir RNA genomuna sahiptir. Genom, viral genomun replikasyonu için sorumlu olan RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRP) aktivitesini barındıran nsp12 proteinini kodlar. Araştırmacılar biru çalışma da bilgisayar simülasyonları kullanarak B12 vitaminin nsp12'nin aktif bölgesine bağlandığını ve böylelikle virüs hücrelerinin ün çoğalmasını önleyebildiğini göstermişlerdir (Narayanan ve Nair, 2020).

C Vitamini

Askorbik asit olarak da bilinir. L-askorbik asit biyosentezinin son basamağını katalize eden L-gulono-g-lakton oksidaz enzim eksikliği nedeniyle insanlarda sentezlenemeyen bir vitamindir. COVID-19 tedavisinde C vitamininin olası yararlı etkileri şunlardır; viral enfeksiyonlara karşı konağın doğal immünolojik tepkisini geliştirir, T hücrelerinin fonksiyonlarını ve immünoglobulin üretimini artırır, sitokin fırtınası gelişme riskini ve oksidatif stres ile indüklenen akciğer hasarını azaltır, mekanik ventilasyon süresi ile yoğun bakımda kalış süresini kısaltır (Abobaker et al., 2020). Koronavirüs hastalığında C vitamini takviyesinde iki farklı yaklaşım söz konusudur. Birinci yaklaşım, intravenöz yüksek doz C vitamini uygulamasının pro-oksidan etki ile reaktif oksijen türlerinin üretimine neden olması ve oluşan reaktif oksijen türlerinin de virüs genomunda oksidatif hasar oluşturarak antiviral etki göstermesidir. İkinci yaklaşım ise, hastalarda gelişen enflamasyona bağlı olarak oluşan oksidatif hasarın önlenmesi amacıyla yüksek doz C vitamininin antioksidan etkisinden yararlanmaktır. (Koçyiğit, 2020). Cheng ve arkadaşları da COVID 12-19 hastalığında sitokin fırtınasına bağlı olarak gelişen artmış enflamasyon sonucu oluşan oksidatif hasarın önlenebilmesi için güçlü bir antioksidan olan C vitamininden yararlanmak gerektiğini bildirmişlerdir. (Cheng et al., 2012). Boretti ve arkadaşları da COVID- 19 tedavisinde intravenöz yoldan C V vitamini kullanımın sitokin fırtınasını durdurmada etkili olabileceğini savunmuştur (Boretti ve Banik, 2020). Ayrıca, COVID-19 ile ilgili endişe verici durumlardan birisi yoğun bakım ünitesi (YBÜ) tedavisi gerektiren vakaların oranının yüksek olmasıdır. Yoğun bakım

ünitesinde bulunan 1.766 hastayla yapılan 12 çalışmanın meta-analizi sonucunda C vitamini takviyesinin YBÜ'de kalış süresini %8 kısalttığı bulunmuştur. Başka bir meta analiz çalışmasında ise C vitamininin en uzun süre ventilasyona ihtiyaç duyan hastalarda mekanik ventilasyon süresini kısalttığı bulunmuştur. Kritik hastalarda C vitamini seviyelerinin önemli ölçüde düştüğü de dikkat çekmektedir (Hemila et al., 2020).

D Vitamini

Güneş ışığı vitamini olarak da adlandırılan D vitamini, farklı formlarda bulunan bir steroid hormondur. 25-hidroksivitamin D, dolaşımdaki birincil form iken, biyolojik olarak aktif form 1,25-dihidroksivitamin D'dir. D vitamini, kemik ve iskelet metabolizması, kardiyovasküler ve kalsiyum homeostazı ve en önemlisi bağışıklık fonksiyonları dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik süreçlere aracılık eder. D vitamini eksikliği ise bireyleri şiddetli enfeksiyonlara yatkın hale getirir. D vitamini tedavisinin, özellikle D vitamini eksikliği olan kişilerde diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarını azalttığı bulunmuştur. Bu nedenle D vitamini tedavisi, COVID-19'u önlemek veya tedavi etmek için potansiyel bir strateji olarak tanımlanmıştır (Vyas et al., 2020). Meltzer ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada Mart ve Nisan ayları arasında COVID- 19 testi yapılan hastaların COVID testi yapılmadan önceki bir yıl içerisinde ölçülen D vitamini seviyelerine bakılmış ve 25-hidroksikolekasiferol seviyeleri 20 ng/ml'den az olan hastalar için D vitamini eksikliği tanısı konulmuştur. Bu araştırmaya göre D vitamini eksikliği olan kişilerin, D vitamini seviyeleri yeterli olan kişilere göre COVID-19 testlerinin pozitif çıkma olasılığı daha yüksek olduğu bulunmuştur. (Meltzer et al., 2020). Kaufman ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise dolaşımdaki 25-hidroksivitamin D (25 (OH) D) seviyelerinin koronavirüs pozitifliği ile ilişkili olup olmadığını belirlemek için retrospektif, gözlemsel bir analiz kullanılmıştır. Çalışmaya 2020 Mart ortasından Haziran ortasına kadar COVID-19 pozitif sonuçlarına sahip hastalardan COVID enfekte olmadan önceki 12 ay içerisindeki 25 (OH) D sonuçları bulunan hastalar dahil edilmiştir. D vitamini seviyesi yeterli olan kişilerin korona virüsüne yakalanma riskinin yüzde %54, hayatını kaybetme oranının ise yüzde %52 olduğunu öne sürmüşlerdir. COVID- 19 pozitifliği ile 25 (OH) D seviyeleri arasında güçlü ve ters bir ilişki olduğunu bulmuşlardır. Çalışma bulguları, D vitamininin bağışıklık sisteminde kritik bir rol oynadığını, yeterli vitamin alamayan kişilerin hastalığı daha ağır geçirdiğini ve sepsis gibi sonuçlarla karşılaşabildiğini göstermişlerdir göstermiştir (Kaufman et al., 2020). Hernandez ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif vaka kontrol çalışmasında COVID-19 hastaları ile sağlıklı kişiler çalışmaya alınmıştır. Her iki grubun serum 25 (OH) D seviyeleri ölçülerek serum 25 OHD ile COVID- 19 hastalığının'un şiddeti arasındaki ilişkiye bakılmış ve hastanede yatan COVID-19 hastalarının serum 25 (OH) D seviyelerinin, benzer yaştaki cinsiyete dayalı popülasyon temelli kontrollerden daha düşük olduğu görülmüştür. COVID- 19 hastalarının %82,2'sinde vitamin D eksikliği tespit edilmiştir. D vitamini eksikliği olan COVID-19 hastalarının da hastanede kalış sürelerinin daha uzun olduğu görülmüştür (Hernández et al., 2020). Castillo ve arkadaşları tarafından Reina Sofia Üniversite Hastanesi'nde yapılan pilot çalışmaya, COVID-19 enfeksiyonu ile hastaneye yatırılan yetmiş altı hasta dahil edilmiştir. Hastanede yatan tüm hastalar aynı şekilde mevcut COVID- 19 tedavi yöntemlerini almışlardır. Klasik tedavi yöntemine ek olarak 50 hastaya D vitamini takviyesi verilmiştir. D vitamini verilmeyen hastaların yarısının bir süre sonra şiddetli semptomlar nedeniyle yoğun bakıma alındığı, D vitamini takviyesi alan hastalardan sadece bir tanesinin yoğun bakıma kaldırıldığı görülmüştür. Çalışma sonuçlarına göre COVID- 19 hastalarında klasik tedavinin yanı sıra D vitamini takviyesi kullanımının hastalarda yoğun bakıma ihtiyaç duyulma riskini azalttığı belirtilmektedir (Castillo et al., 2020).

A Vitamini

A vitamini yağda eriyen vitaminlerdendir. Görme, büyüme ve bağışıklık sistemi için gerekli bir vitamindir. A vitamini eksikliğinin düşük solunum sistemi fonksiyonu ve artmış solunum sistemi enfeksiyonları ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. A vitaminin COVID-19 enfeksiyonu üzerine etkisi henüz net olarak açıklanamamış olsa da A vitamininin viral solunum yolu hastalıkları üzerine etkisinin immün cevap yanıt üzerinden olduğu bilinmektedir (Güngör et al., 2020).

E Vitamini

E vitamini yağda çözünen, aktif formu α-tokaferol olan bir vitamindir. Antioksidan özelliği ile immüun sistemine sisteme olumlu katkısı olan bir vitamindir. Eksikliğinde hücresel immüunite de T ve B lenfosit fonksiyonlarında bozulma görülmektedir. E vitamini takviyesinin üst solunum yolu enfeksiyon riskini azaltırken, alt solunum yolu enfeksiyonlarında aynı etkiyi göstermediği bilinmekle birlikte COVID-19 hastalarında E vitamini takviyesinin önleyici ve tedavi edici etkisine dair kanıtlar henüz yetersizdir. (Güngör et al., 2020).

Bütün bu bilgiler ışığında, COVID- 19 enfeksiyonu sırasında ve/veya önlenmesinde vitamin kullanımının yararlı olabileceği ile ilgili çalışmalar olmasına rağmen mevcut bilgiler yeterli düzeyde değildir. Vitaminlerin COVID- 19'un neden olduğu semptomları azaltabileceği veya vitamin eksikliği bulunmayan kişilerin bağışıklık sistemlerinin güçlü olmalarından dolayı COVID- 19'a yakalanma oranlarının düşük olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak tek başına vitamin takviyesinin yeterli olmadığını gösteren eleştiriler de vardır. Sonuç olarak, COVID 19'da olası vitamin yararlarını değerlendirmek için daha çok sayıda klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

Abobaker, A., Alzwi, A., Alraied, A.H. (2020). Overview of the possible role of vitamin C in management of COVID-19, Pharmacological Reports, 72(6), 1517–1528.72:1517–1528,

Boretti, A. and, Banik, B.K. (2020). Intravenous vitamin C for reduction of cytokines storm in acute respiratory distress syndrome, Pharma Nutrition, 12, 100190.

Entrenas Castillo, M., Entrenas Costa, L. M., Vaquero Barrios, J. M., Alcalá Díaz, J. F., López Miranda, J., Bouillon, R., Quesada Gomez, J. M. (2020). Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 203, 105751.Castillo, M.A., Costa, L.M.E., Barrios, J.M., Alcala Díaz, J.F., Miranda, J.L., Bouillon, R., Gomez, M.Q. (2020). Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study, Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 203.

Cheng, L, L., Liu, Y, Y., Li, B., Li, S.Y., Ran, P.X. (2012). An in vitro study on the pharmacological ascorbate treatment of influenza viruüs, Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 35, 7, 520-523

Güngör, E.Ö., Yaldız, N., Çetin Özbek, S. (2020), İmmun Sistemi Destekleyen Bazı Mikronutrientler: COVID-19'a Yönelik Bir Derleme, Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 1, 53−56.

Hemila, H. and, Chalker, E. (2020). Vitamin C as a Possible Therapy for COVID-19, Infect Chemother, 52, 2. 222-223.

Hernández, J. L., Nan, D., Fernandez-Ayala, M., García-Unzueta, M., Hernández-Hernández, M. A., López-Hoyos, M., Muñoz-Cacho, P., Olmos, J. M., Gutiérrez-Cuadra, M., Ruiz-Cubillán, J., Crespo, J., Martínez-Taboada, V. M. (2020). Vitamin D Status in Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Infection, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1–11.

Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Krüger, N., Müller, M., Drosten, C., Pöhlmann, S. (2019). The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor 2 ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells, BioRxiv.

Kaufman, H. W., Niles, J. K., Kroll, M. H., Bi, C., Holick, M. F. (2020). SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels, PLoS OnePLOS ONE, 15(9), e0239252..

Koçyiğit, A. (2020). SARS-CoV-2 Tedavisinde Yüksek Doz İntravenöz C Vitamini Kullanımı Güvenli midir?, Bezmialem Science.

Lukassen, S., Chua, R. L., Trefzer, T., Kahn, N. C., Schneider, M. A., Muley, T., Winter, H., Meister, M., Veith, C., Boots, A. W., Hennig, B. P., Kreuter, M., Conrad, C., Eilscorresponding, R. (2020). SARS -CoV-2 receptor ACE 2 and TMPRSS 2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells, The EMBO Journal, 39.

Meltzer, D.O., Best, T.J., Zhang, H., Vokes, T., Arora, V., Solway, J. (2020). Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics With COVID-19 Test Results, JAMA Network Open, 3(9), e2019722.JAMA Network Open İnfectious Disease, 3, 9.

Narayanan, N., Nair, D. T. (2020). Vitamin B12 may inhibit RNA-dependent-RNA polymerase activity of nsp12 from the SARS-CoV-2 virus. IUBMB Life, 72(10), 2112–2120.Narayanan, N., Nair, D.T. (2020). Vitamin B12 may inhibit RNA-dependent-RNA polymerase activity of nsp12 from the SARS-CoV-2 Virus, Preprints.

Okatan, A. (2020). Koronavirüs Enfekte Edeceği Hücreleri Nasıl Seçiyor?, Tübitak Bilim ve Sanat Dergisi.

Serap, D. T. (2020). SARS-CoV-2: Viroloji ve Mikrobiyolojik Testler, South. Clin. Ist. Euras, 31, 8-12.

Shakoor, H., Feehan, J., Mikkelsen, K., Al Dhaheri, A. S., Ali, H. I., Platat, C., Ismail, L. C., Stojanovska, L., Apostolopoulos, V. (2020). Be well: A potential role for vitamin B in COVID-19. Maturitas, S0378-5122(20)30348-0.Shakoor, H. (2020). Be well: A potential role for vitamin B in COVID-19, Maturitas.

Vyas, N., Kurian, S. J., Bagchi, D., Manu, M. K., Saravu, K., Unnikrishnan, M. K., Mukhopadhyay, C., Rao, M., Miraj, S. S. (2020). Vitamin D in Prevention and Treatment of COVID-19: Current Perspective and Future Prospects, Journal of the American College of Nutrition, 1-14.

Zhou, Y., Yang, Y., Huang, J., Jiang, S., Du, L. (2019). Advances in MERS-CoV Vaccines and Therapeutics Based on the Receptor-Binding Domain, Viruses, 11(1), 6014,11,1.

Presentation ID/Sunum No= 350

Poster Presentation / Poster Sunum

Periorbital Ödem Yakınması İle Başvuran Bir Hastada Akut Enfeksiyoz Mononükleoz.

Tülin Çataklı

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları UzmanıLokman Hekim Akay Hastanesi .Ankara

Özet

Ebstein-Barr virusu (EBV) B-lenfotropik herpesvirus grubunun bir üyesi olan bir DNA virüsüdür. Enfeksiyöz mononükleozlu(EM) hastaların doktora başvurma yakınmaları sıklıkla ateş, boğaz ağrısı, servikal lenfadenopatidir. Fizik muayenede ateş, splenomegali, hepatit, ensefalit, enteropati ve yaygın lenfadenomegali görülebilmektedir. EBV'nin yaptığı Burkitt lenfoma ve nazofarenks karsinoma gibi morbiditesi ve mortalitesi yüksek hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Periorbital ödem enfeksiyöz mononükleozun (EMN) prodromal belirtisi olarak tanımlanmış SIK görülmeye bulgularI arasındadır. hastaliğin ilk birkaç günü içinde ortaya çıkar, sıklıkla bilateraldir. Üst göz kapakları daha çok etkilenir (Hoagland's sign). Bu olgu sunumunda periorbital ödemle başvuran ve EBV enfeksiyonu tanısı konulan 5 yaşında bir kız çocuğu sunulmuş , Periorbital ödemle başvuran hastaların ayırıcı tanısında EBV enfeksiyonunun akılda tutulması vurgulanmak istenmiştir.

Anahtar kelimeler: ödem; Epstein-Barr virus; göz; enfeksiyöz mononükleoz

Olgu Sunumu

Beş yaşında kız hasta göz kapaklarında şişlik yakınması ile başvurdu .Anne çocuğunun "böbrek hastalığı" olabileciği düşüncesiyle kaygılı idi. Öyküsünden yaklaşık bir hafta önce hafif ateşi olduğu,bir gün sürdüğü, ateşinin kendiliğinden düştüğü öğrenildi. Hastanemize başvurdukları günün sabahında göz kapaklarında şişlik olmuş. Öz ve soy geömişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde; genel durumu iyi, hasta görünümü yoktu. Bilateral periorbital ödem mevcuttu, gözlerinde kızarıklık yoktu. Vücud ısısı; 37,5 ºC (koltuk altı), nabız sayısı 96 atım/dk, kan basıncı 90/60 mmHg, solunum sayısı 20/dk olarak ölçüldü. Hastanın tonsilleri hiperemik ve hipertrofik olup, üzeri beyaz membran ile kaplı idi. Lenf bezi muayenesinde bilateral submandibular bölgede, ön servikal zincirde hareketli sağda 3x3 cm, solda 3x2.5 cm boyutunda hassas lenfadenopati (LAP) mevcuttu. Batın muayenesinde karaciğer mediyoklaviküler hattı ortalama 3-4 cm, dalak kot altında 2 cm ele geliyordu, traube kapalı idi. Diğer sistem muayeneleri doğaldı.

Laboratuvar incelemelerinde; beyaz küre 10,400 /mm^3, hemoglobin 11,8 g/dL, trombosit sayısı 110,000/mm^3, periferik yayma değerlendirmesinde; %66 lenfosit, %14 polimorfonükleer lökosit, %12 Downey hücresi, %8 monosit görüldü, eritrositler hipokromikti. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) 24 mm/saat, C-reaktif protein (CRP) 4.8 mg/L (0-8), Antistreptolizin O : 262 IU/mL (0-200), IgE :37 U/L (0-100kI/L) bulundu. Hızlı streptokok antijen testi : Negatif bulundu. Biyokimya incelemesinde AST: 315 U/L (0-73), ALT: 277 U/L (0-41) ve dışında patolojik değer saptanmadı. Tam idrar incelemesinde stikle proteinüri saptanmazken, mikroskobisinde eritrosit ya da lökosit yoktu. Spot idrarda protein/kreatinin 0,15 bulundu.

Viral seroloji; EBV VCA- IgM pozitif, EBV VCA- Ig G negatif olarak saptandı.

Toxoplasma IgM ve Toxoplasma IgG: (-), CMV IgG : (+), CMV IgM: (-) bulundu.

Batın USG : Karaciğer boyutları üst sınırlarda, splenomegali mevcut idi

Öykü, fizik muayene ve laboratuar bulguları, Periferik kanyaymasında Downey hücreleri saptanması saptanması ile enfeksiyöz mononükleoz tanısı konuldu.

Tartışma

Ebstein-Barr virusu (EBV) sağlıklı bireylerde kendini sınırlayan bir enfeksiyon şeklinde görülür. Küçük çocuklarda çoğunlukla daha sık olarak subklinik seyretmektedir. Klinik Enfeksiyöz mononükleoz(EM) genellikle ergen ve genç erişkinlerde görülür (1). Gelişmekte olan ülkelerde iki yaşın üzerinde seropozitiflik %90 iken, gelişmiş toplumlarda bu sıklık %25-50'dir (1,2).

EM'de hastaların yarısından fazlasında klasik üçlü (lenfadenopati, ateş, farenjit) vardır

renjit vardır(1,2) Periorbital ödem; enfeksiyöz mononükleozisin erken klinik bulgusu olarak önemlidir. Literatürde EMN olgularının üçte birinde periorbital ödemin eşlik ettiği bildirilmiştir(3) Genel ödem olmaksızın akut bilateral periorbital ödem anjiyoödem gibi alerjik reaksiyonlarda, bilateral periorbital sellülitte veya Kawasaki gibi hastalıklarda görülebilir(4-8). Olgumuzun şüpheli ekzojen temas, gıda veya ilaç alımı, kaşınma öyküsü yoktu. Kawasaki hastalığında olduğu gibi beş günü geçen ısrarlı ateş öyküsü ve konjunktivit, gövdede döküntü gibi fizik muayene bulguları saptanmadı. Göz kapaklarında ödem öyküsü başvurusundan bir gün önce başladığı için nefrotik sendrom, hipotroidi gibi kronik başlangıçlı nedenler dışlanmıştır.

Periorbital ödemin EMN ile ilişkisi ilk olarak Hoagland tarafından tanımlanmıştır ve"Hoagland işareti" olarak bilinmektedir(9).Periorbital ödemin nedeni tam olarak bilinmemektedir; virüsün nazofarengeal replikasyonu, lenfoproliferasyon veya lenfatik tıkanıklığın etken faktörler olabileceği düşünülmektedir(10).

EM'de karaciğer tutulumu sıktır. Hastamızın muayenesinde karaciğer mediyoklaviküler hattı ortalama 3-4 cm geçiyordu.

EM'de tanı klinik bulgular, tipik kan tablosu, pozitif heterofil antikor testi ve EBV antijenlerine spesifik serolojik yardımcı laboratuar bulgular ile konur(1). Hastamızda atipik lenfosit (Downey hücreleri) sayısı artmış(%14), akut enfeksiyon tanısı için gerekli serolojik test pozitif (EBV VCA- IgM) olarak saptanmıştır.

EM'de tedavi destekleyici özelliktedir. Komplikasyonlarda steroid ve EBV'nin replikasyon fazındanda asiklovir önerilir. EM'de karaciğer yetmezliği mortaliteyi belirleyen en önemli faktördür(11).

Sonuç

Küçük çocuklarda birincil EBV enfeksiyonu genellikle asemptomatik veya subklinik geçmektedir. Periorbital ödem yakınması ile bavuran hastaların ayırıcı tanısında enfeksiyöz mononükleozun akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1.Chun Wing Chan,Alan Kwok Shing Chiang, Kwok Hung Chan, Allan Sik Yin Lau Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis in Chinese children. Pediatr Infect Dis J. 2003; 22(11):974-8.

2.GL, Bennett EJ, Dolin R, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7 th ed. Philadelphia; Churchill Livingstone; 2010: 1988-2010.)

3.Bass MH. Periorbital edema as the initial sign of infectious mononucleosis. J Pediatr. 1954;45:204-5.

4.Van Hasselt W, Schreuder R, Houwerzijl EV. Periorbital oedema. Neth J Med 2009; 67: 338-9.

5.Kaptanoğlu HK, Kafkas AF. Association of Periorbital Edema and Fever in Acute Infectious Mononucleosis: A Case Report J Med Sci 2013; 3(3):152–154 .(7).

6.Wald ER. Periorbital and orbital Infections. Infect Dis Clin North Am. 2007; 21: 393-408.

7.Decker GR, Berberian BJ, Sulica VI. Periorbital and eyelid edema: the initial manifestation of acute infectious mononucleosis. Cutis. 1991;47:323-4

8.Burger J, Thurau S, Haritoqlou C. Bilateral lid swelling during infectious mononucleosis (Hoagland sign) Klin Monbl Augenheilkd 2005; 222: 1014-6.

9.Hoagland RJ. Infectious mononucleosis. Am J Med 1952; 13: 158-71.

10.Long SS. Periorbital edema as the initial sign of infectious mononucleosis. J Pediatr. 2004;145:127.

11.Akarsu S, Demirol M, Erensoy A, Çakıcı O, Sarı Y, Arslan FN, Yıldırmaz S. Enfeksiyöz Mononükleozda Klinik ve Laboratuar Bulguları. Çocuk Enf Derg 2008; 2: 55-7.

Presentation ID/Sunum No= 136

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Maksiller Tüberden Elde Edilen Bağ Doku Greftlerinin Klinik, Histolojik ve Moleküler Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Birsen KORKMAZ[1], Merve KÜÇÜKOĞLU[1]

[1]Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı
e-mail: birsenkorkmaz@beun.edu.tr

Özet

Periodontal plastik cerrahide bağ doku grefti (BDG) kullanımı, olumlu estetik sonuçları, kök kapama öngörülebilirliği ve uzun dönem stabilite açısından etkili bir cerrahi teknik olarak kabul edilmiş ve altın standart olarak belirtilmiştir. Bağ doku grefti hazırlanması amacıyla ağız içinde birkaç verici bölge tanımlanmıştır. Verici bölge lokasyonunun greft şekli ve içeriğini etkileyebildiği, greft içeriğinin ise tedavi sonuçlarının uzun dönem stabilitesinde önemli bir etkisinin olduğu düşünülmektedir. Maksiller tüberden elde edilen BDG'nin kollajen lifler açısından oldukça zengin olduğu ve daha az submukoza içerdiği belirtilmiştir. Klinik, histolojik ve moleküler düzeyde yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar tüber BDG'nin farklı özelliklere sahip olduğunu göstermektedir. Bu çalışmanın amacı periodontal plastik cerrahide kullanılan tüber BDG'nin klinik, estetik ve fonksiyonel sonuçlarını analiz etmek, avantaj ve dezavantajlarını tartışmaktır.

Anahtar Kelimeler: maksiller tüber, bağ doku grefti, diş, dental implant

Evaluation of Clinical, Histological, and Molecular Analysis of Connective Tissue Grafts Harvested from the Maxillary Tuberosity

Abstract

Connective tissue graft (CTG) has been accepted as the most effective surgical technique in regard to positive aesthetic results, root coverage predictability and long-term stability and has been stated as the gold standard. Several donor sites in the mouth have been defined for the harvesting CTG. It has been suggested that the location of the donor site can affect the graft shape and composition. The composition of the graft has an important effect on the long-term stability of the treatment results. It has been stated that CTG harvested from the maxillary tuberosity contains collagen-rich fibers and low submucosa. Results obtained from clinical, histological, and molecular studies show that soft tissue graft harvested from the maxillary tuberosity has different properties. The aim of this study was to analysis the clinical, aesthetic, and functional outcomes of CTG harvested from maxillary tuberosity used in periodontal plastic surgery and to discuss the advantages and disadvantages.

Keywords: maxillary tuberosity, connective tissue graft, teeth, dental implant

Giriş

Bağ doku greftleri (BDG), diş ve implant çevresi gingival/mukozal çekilmelerinin tedavisinde açığa çıkmış kök yüzeylerini veya implant komponentlerini kapatmak ve yumuşak doku kalınlığını arttırmak amacıyla kullanılan otojen biyomateryallerdir (1, 2, 3). Periodontal plastik cerrahide BDG kullanımı, olumlu

estetik sonuçları, kök kapama öngörülebilirliği ve uzun dönem stabilite açısından etkili bir cerrahi teknik olarak kabul edilmiş ve altın standart olarak belirtilmiştir (1, 4, 5).

Bağ doku grefti için ağız içinde birkaç verici bölge tanımlanmıştır. Birinci premolar ve 1. molar dişler arası palatal mukoza en yaygın kullanılan verici bölge olmakla birlikte, retromolar ve tüber bölgeleri de bu amaçla kullanılmaktadır (6). Verici bölgelerin mukoza kalınlığı ile ilgili yapılan çalışmalarda Studer ve ark. palatal mukoza kalınlığının, distale doğru 1. molar diş bölgesi itibariyle palatinal kökün olduğu yerde azaldığı, ancak geriye ve ağzın çatısına doğru tekrar arttığını belirtmişlerdir. Bu çalışmada tüber bölgesindeki mukoza kalınlığı, premolar bölgeye göre daha fazla bulunmasına rağmen elde edilebilecek greft miktarının sınırlı olduğu bildirilmiştir (7). Yapılan diğer bir çalışmada ise palatal mukoza kalınlığı, en fazla tüber bölgesinde (4 mm'den daha fazla), daha sonra 1. premolar-2. molar dişler arası bölgede (ortalama 3mm) kaydedilmiştir (8, 9). Gapski ve ark. tarafından yapılan bir kadavra çalışmasında ise tüber bölgesindeki mukoza kalınlığının 2.5-4 mm aralığında değiştiği belirtilmiştir (10).

Palatal mukoza kalınlığının kişiden kişiye değişmekle birlikte aynı kişide farklı bölgelerde dahi değişkenlik gösterebildiği bildirilmiştir. Damak periostu ile palatal mukoza arasında çeşitli kalınlıklarda yağ ve glandüler dokudan oluşan submukoza ve lamina propria bulunduğu rapor edilmiştir (6). Yapılan histolojik bir çalışmada BDG'nin lamina propria içeriğinin %21.1-100 aralığında değiştiği belirtilmiştir (11).

Verici bölgenin lokasyonunun, greft şekli ve içeriğini etkileyebildiği bilinmektedir. Damağın posteriorundan anteriora doğru damaktaki hücreler arası matriks yoğunluğun azaldığı, yağ ve glanduler dokuları içeren submukozanın arttığı belirtilmiştir. Damağın posterior bölgesi ve tüberden alınan BDG'nin, anteriordan alınan BDG'ye göre daha yoğun ve sert bir matriks yapısına sahip olduğu, anteriordan alınan BDG'nin ise zengin damarsal yapısı nedeniyle daha hızlı revaskülarize olarak düşük nekroz riski taşıdığı bildirilmiştir. Farklı verici bölgelerden alınan greftler şekil özellikleri bakımından da farklılık göstermektedir. Bağ doku greftinin tüberden elde edilenlerinin daha hacimli, posterior yan damaktan elde edilenlerinin daha ince, anterior damaktan elde edilenlerinin ise daha geniş bir yüzey alanına sahip olduğu rapor edilmiştir. Bu durumun BDG'nin vakaya özgü olarak farklı bölgelerden elde edilmesi açısından önemli olduğu belirtilmiştir (6).

Zamanla elde edilen greftte yağ ve glanduler dokuların varlığı ve miktarı ile ilgili birtakım endişeler dile getirilmiştir. Bu dokuların, erken yara iyileşmesi aşamasında plazmatik dolaşım ve revaskülarizasyonu engelleyen bir bariyer gibi görev görebileceği, bu nedenle greftte bulunan yağ ve glanduler doku artıklarının uzaklaştırılması gerektiği bildirilmiştir (12, 13). Bu durum klinisyenleri lamina propriadan zengin, minimal submukoza içeren greftlerin elde edilebileceği yüzeyel damak veya tüber bölgelerine yönlendirmiştir (14, 15).

Tüberden elde edilen BDG'nin yoğun bir matriks yapısına sahip olduğu, kollajenden zengin ve sıkı kıvamlı olduğu, daha az submukoza içerdiği belirtilmiştir (6, 16, 17). Aynı zamanda operasyon sırasında ve sonrasında minimum komplikasyon riskinin olduğu, hasta morbiditesini azalttığı rapor edilmiştir. Tüber BDG, tüm bu iyi özelliklerinin yanında elde edilme kolaylığı nedeniyle de son zamanlarda periodontal plastik cerrahide sıklıkla kullanılmaktadır (6, 18, 19).

Tüber BDG hazırlanırken gingivektomi ya da distal wedge tekniği kullanılmaktadır. Distal wedge tekniği verici bölgenin primer olarak kapatılmasına izin vermektedir (6). Ancak gingivektomi ile greft elde edilmesinin distal wedge tekniğine göre daha hızlı ve basit olduğu belirtilmiştir (19).

İşlemin basitliği, sınırlı komplikasyon riski ve iyileşme sırasında minimum greft büzülmesi tüber BDG'nin en büyük avantajlarındandır (20). Son zamanlarda yapılan çalışmaların, hastanın algısı yönündeki değerlendirmelerin iyileştirilmesi ve operasyon sonrası morbiditenin azaltılması üzerine yoğunlaştığı görülmektedir. Bu açıdan tüber BDG, verici bölgenin daha hızlı iyileşmesi ve daha az morbiditeye neden olmasıyla sıklıkla tercih edilmektedir (20). Tüber bölgesinin yemek yeme sırasında daha az sürtünmeye maruz kalması, dil ile doğrudan temas etmemesi ve verici bölgede daha fazla yumuşak dokunun kalması nedeniyle operasyon sonrası hasta konforunun daha fazla olduğu belirtilmektedir (7, 18, 21).

Diş çevresinde tüber yumuşak doku greftlerinin kullanımı

Palatal BDG ile karşılaştırıldığında tüber BDG'nin kök kapama açısından benzer sonuçlar sağladığı, yumuşak doku ogmentasyonunda doku kalınlığını daha fazla arttırdığı belirtilmiştir (18). Tüber bölgesinden alınabilecek olan greft miktarının sınırlı olması nedeniyle daha büyük boyutlarda greft gereken durumlarda damağın lateralinin tercih edilmesi gerektiği önerilmiştir (20). Ancak tüber BDG'nin hiperplastik ve fibrotik

doku yanıtına eğilimli olması nedeniyle istenmeyen estetik sonuçlar oluşturabileceği de rapor edilmiştir (19, 22).

Ortalama 3.30±0.14 mm dişeti çekilme derinliği olan 25 hastanın tedavisinde periodontal cebin eliminasyonu sırasında tüberden elde edilen BDG kullanılmıştır. Çalışmanın sonucunda tüber BDG'nin oldukça estetik sonuçlar sağladığı ve uygulanabilir olduğu bildirilmiştir (23).

Estetik bölgede yumuşak doku ogmentasyonu amacıyla tüber BDG kullanılarak yapılan iki vaka raporunun sunulduğu çalışmada tüberden elde edilen BDG ağız dışında deepitelize edilmiş, yarım kalınlıklı zarf flebin içerisine yerleştirilmiştir. İyileşmenin 4. ayında alıcı bölgede soluk renkli, sıkı kıvamlı ve fibröz bir nodül gelişmiştir. İlgili bölgeden biyopsi alınarak yapılan histolojik incelemede, epitelde orta derecede hiperkeratozis ve uzamış retepeglerle birlikte hiperplastisite izlendiği, bağ doku kollajenlerinin ise daha sıkı ve kalın olduğu görülmüştür. Çalışmanın sonucunda tüber BDG ile yapılan yumuşak doku ogmentasyonunda nadir de olsa hiperplastik doku yanıtı gelişebildiği ve hastaların bu konuda bilgilendirilmesi gerektiği belirtilmiştir (24).

Amin ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada çift taraflı yumuşak doku grefti ihtiyacı olan 40 hasta serbest dişeti grefti (SDG) (n=20) ve kuronale kaydırılmış flep + BDG (n=20) ile tedavi edilmiştir. Her iki gruptaki SDG ve BDG maksiller tüber bölgeden (n=10) ve 1. premolar - 1. molar dişler arası palatal mukozadan (n=10) elde edilmiştir. Tüber ve palatal BDG için ortalama kök kapama yüzdesi açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Sekizinci haftada ortalama dişeti kalınlığı tüber greftlerinde palatal greftlere göre istatiksel olarak anlamlı düzeyde fazla bulunmuştur (BDG için sırasıyla 2.9±0.5 ve 2.3±0.6 mm, SDG için sırasıyla 2.7±0.7 ve 2.1±0.7 mm). Verici bölge olarak tüberin kullanıldığı durumlarda postoperatif ilk 2 hafta ortalama ağrı skoru daha az bulunmuştur. Çalışma sonuçlarında tüber bölgesinin fonksiyon ve postoperatif ağrı açısından damak bölgesine göre daha iyi bir seçenek olduğu belirtilmiştir (18).

Dental implant çevresinde tüber yumuşak doku greftlerinin kullanımı

İmplant çevresindeki mukozal çekilmelerinin tedavisinin doğal dişe kıyasla daha zorlayıcı olduğu bilinmektedir (25, 26). Bu yüzden implant çevresi mukozal çekilmelerinin tedavisinde ve sonuçların uzun dönem stabilitesinde, greft içeriği ve kalitesinin oldukça önemli olduğu düşünülmektedir (3, 14, 16). Damağın yüzeyel dokularından ve tüberden elde edilen BDG için ortalama kapama oranlarının (sırasıyla %96.3 ve %89.6) daha yüksek olduğu belirtilmiştir (14, 16). Derin dokulardan elde edilen BDG'nin yağ ve glanduler dokudan zengin olması nedeniyle zamanla büzülmeye eğilim gösterdiği bildirilmiştir (25, 26).

Tüber BDG'nin diğer BDG'lere kıyasla daha fazla keratinize dişeti genişliği (KDG) artışı sağladığı belirtilmiştir (27). Bu sonuçlar daha stabil ve kollajenden zengin olan tüber BDG'nin, üzerindeki epiteli daha iyi keratinize etmesi ile açıklanmıştır (27, 28, 29).

Estetik bölgede immediate implant yerleştirme esnasında marjinal doku kalınlığını arttırmak ve midbukkal mukoza çekilmesini önlemek amacıyla tüber BDG'nin kullanımını değerlendiren bir çalışmada immediat implantla birlikte tüber BDG uygulanan bölgelerde midbukkal dokuda 0.1 mm doku kazancı sağlanırken, greftlenmeyen bölgelerde 0.5 mm'lik doku kaybı gerçekleşmiştir. Greft uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında pembe estetik skor ve hasta memnuniyetini de değerlendiren bu çalışmada gruplar arasında farklılık olmadığı belirtilmiştir (30).

Tüber BDG'nin estetik bölgede tekli implantların çevresindeki sığ bukkal mukoza çekilmelerinin tedavisinde etkili olup olmadığını araştıran bir çalışmanın 1 yıllık sonuçlarında 16 vakanın 9'unda tam kapama sağlanmıştır. Çalışmanın estetik sonuçlarında da anlamlı düzeyde artış sağlandığı belirtilmiştir (16).

Rojo ve ark. implant çevresi hacimsel eksikliklerin tedavisi amacıyla yumuşak doku ogmentasyonu yaptıkları 32 hastada randomize olarak kontrol grubuna lateral damaktan, test grubuna tüberden elde ettikleri BDG'yi uygulamışlar ve cerrahi sonrası gerçekleşen hacimsel değişiklikleri karşılaştırmışlardır. İşlemden sonraki 4. ve 12. aylarda stereolitografi görüntüleri üst üste çakıştırılarak meydana gelen değişiklikler analiz edilmiştir. Çalışma sonuçlarında test ve kontrol gruplarında yumuşak doku stabilitesi açısından benzer sonuçlar elde edildiği, keratinize doku kazancının stabilitesi açısından tüber BDG ile daha başarılı sonuçlar sağlandığı belirtilmiştir (31).

Maksiller tekli implantlar çevresindeki sığ mukoza çekilmelerinin maksiller tüberden elde edilen BDG kullanılarak tedavi edildiği ve 5 yıllık sonuçlarının sunulduğu bir çalışmada tam kapama oranı %62 (13 vakanın 8'inde) ve ortalama kapama oranı %86 olarak belirtilmiştir. Estetik sonuçların başlangıca göre 1. yıl ve 5. yılda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı rapor edilmiştir (32).

Tüber yumuşak doku greftlerinin histolojik ve moleküler analizi

Tüber BDG'nin kullanımı sonucunda gözlenen farklı klinik sonuçların nedeni histolojik ve moleküler düzeyde yapılan çalışmalarla araştırılmıştır (17, 22). Tüber BDG'nin farklı bölgelerden alınan diğer BDG ile karşılaştırıldığı histolojik çalışmalarda, daha yoğun lamina propria içerdiği ve daha az submukoza içerdiği bildirilmiştir (17, 22). Greftin yapısındaki submukoza miktarının, daha fazla greft büzülmesi, daha az hacim artışı, minimum epitel keratinizasyonu indüksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (6, 27, 29).

Moleküler düzeyde yapılan bir çalışmada tüberdeki fibroblastların palatal fibroblastlara göre kollajen tip 1 ve 3 (COL-1 ve 3) mRNA ekspresyonunun azalma eğiliminde ve lizil hidroksilaz 2b (LH2b) mRNA seviyelerinin ise artma eğiliminde olduğu gösterilmiştir. LH2b, kollajen maturasyonu, ekstrasellüler matriks stabilitesi ve kollajen içeriğini etkileyen anahtar bir mekanizma olarak rol oynamaktadır. Kollajen telopeptidlerinin aşırı hidroksilasyonuyla istenmeyen kollajen akümülasyonuna sebep olduğu ve fibrotik doku yanıtında fazlaca eksprese edildiği bilinmektedir. Tüber BDG'de, LH2b/COL-1 mRNA oranının palatal fibroblastlara göre 4 kat arttığı belirtilmiştir. Hiperplastik ve olumsuz estetik sonuçlar üzerinde bu tür moleküler farklılıkların etkisinin olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca tüber BDG'de matriks metalloproteinaz 1 ve 2 (MMP-1 ve 2) seviyelerinin azalma eğilimli olduğu gösterilmiştir (22). Tüber BDG'nin damağın diğer kısımlarından elde edilen greftlere göre periimplant mukoza çevresinde keratinizasyonu indükleme potansiyelinin daha fazla olduğu ve bu durumun epitelde görülen yüksek sitokeratin formasyonuna olan eğilimle ilişkili olabileceği belirtilmiştir (17).

Tüber bağ doku kompartmanında daha fazla kollajen birikiminden sorumlu temel mekanizma olarak LH2b/COL-1 oranının fazla, MMP degredasyonunun daha az olması düşünülmüştür. Tüber BDG ve diğer BDG'nin sadece lamina propria ve submukoza içeriği açısından farklı olmamakla birlikte ile elde edilen farklı klinik sonuçlar (KDG artışı, hacim kazancı ve hiperplastik doku yanıtı) üzerinde bu tür gen ekspresyon farklılıklarının da etkisinin olabileceği belirtilmiştir (22).

Tüber BDG ile elde edilen estetik olmayan sonuçlar için kollajen maturasyonundaki farklılığın hiperplastik doku yanıtındaki majör determinant olabileceği belirtilmiştir. Fibrotik doku yanıtı ve estetik olmayan sonuçlardan kaçınmak için greftin 3 mm'den daha fazla alınmaması gerektiği tavsiye edilmiştir (22).

Sonuç

Yapılan çalışmalar ışığında tüber BDG'nin klinik, histolojik ve moleküler düzeyde farklılıklara sahip olduğu görülmektedir. Bu tür farklılıklar, klinik olarak farklı sonuçlar elde edilmesine neden olmaktadır. Tüber BDG'nin özellikle derin damaktan alınan greftlere geçerli ya da daha üstün kalitede bir alternatif olabileceği söylenebilir. Özellikle anterior bölgede istenmeyen estetik sonuçlar oluşturabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır. Tüber BDG'nin klinik etkinliğini ve farklılıklarını araştıran daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynakça

(1) Cairo F, Nieri M, Pagliaro U. Efficacy of periodontal plastic surgery procedures in the treatment of localized gingival recessions. A systematic review. J Clin Periodontol 2014;41: 44-62.

(2) Tavelli L, Barootchi S, Nguyen TVN, Tattan M, Ravidà A, Wang HL. Efficacy of tunnel technique in the treatment of localized and multiple gingival recessions: A systematic review and meta-analysis. J Periodontol 2018;89(9):1075-1090.

(3) Zucchelli G, Felice P, Mazzotti C et al. 5-year outcomes after coverage of soft tissue dehiscence around single implants: a prospective cohort study. Eur J Oral Implant 2018;11:215-224.

(4) Chambrone L, Tatakis D. Periodontal soft tissue root coverage procedures: a systematic review from the AAP Regeneration Workshop. J Periodontol 2015;86(2):8-51.

(5) Sanz M, Simion M. Surgical techniques on periodontal plastic surgery and soft tissue regeneration: consensus report of Group 3 of the 10th European Workshop on Periodontology. J Clin Periodontol 2014;41 (Suppl.):92-97.

(6) Zuhr O, Baumer D, Hürzeler M. The addition of soft tissue replacement grafts in plastic periodontal and implant surgery: critical elements in design and execution. J Clin Periodontol 2014;41(Suppl.15):123-

142.

(7) Studer SP, Allen EP, Rees TC, Kouba A. The thickness of masticatory mucosa in the human hard palate and tuberosity as potential donor sites for ridge augmentation procedures. J Periodontol, 1997;68:145-151.

(8) Eger T, Muller HP, Heinecke A. Ultrasonic determination of gingival thickness. Subject variation and influence of tooth type and clinical features. J Clin Periodontol 1996;23:839–845.

(9) Müller HP, Schaller N, Eger T, Heinecke A. Thickness of masticatory mucosa. J Clin Periodontol 2000;27:431-436.

(10) Gapski R, Satheesh K, Cobb CM. Histomorphometric analysis of bone density in the maxillary tuberosity of cadavers: a pilot study. J. Periodontol 2006;77:1085–1090.

(11) Harris RJ. Histologic evaluation of connective tissue grafts in humans. Int. J. Periodontics Restorative Dent 2003;23:575–583.

(12) Sullivan HC, Atkins JH. Free autogenous gingival grafts. I. Principles of successful grafting. Periodontics 1968;6(3):121-129.

(13) Sullivan HC, Atkins JH. Free autogenous gingival grafts. III. Ultilzation of grafts in the treatment of gingival recession. Periodontics 1968;6(4):152-160.

(14) Zucchelli G, Mazzotti C, Mounssif I, Mele M, Stefanini M. A novel surgicalprosthetic approach for soft tissue dehiscence coverage around single implant. Clin Oral Implant Res 2013;24:957-962.

(15) Roccuzzo M, Grasso G, Dalmasso P. Keratinized mucosa around implants in partially edentulous posterior mandible: 10-year results of a prospective comparative study. Clin Oral Implant Res 2016;27:491-496.

(16) Roccuzzo M, Gaudioso L, Bunino M, Dalmasso P. Surgical treatment of buccal soft tissue recessions around single implants: 1-year results from a prospective pilot study. Clin Oral Implant Res 2014;25:641-646.

(17) Sanz-Martin I, Rojo E, Maldonado E, Stroppa G, Nart J, Sanz M. Structural and histological differences between connective tissue grafts harvested from the lateral palatal mucosa or from the tuberosity area. Clin Oral Investig 2018.

(18) Amin PN, Bissada NF, Ricchetti PA, Silva APB, Demko CA. Tuberosity versus palatal donor sites for soft tissue grafting: A split-mouth clinical study. Quintessence Int 2018;49:589-598.

(19) Jung UW, Um YJ, Choi SH. Histologic observation of soft tissue acquired from maxillary tuberosity area for root coverage. J Periodontol 2008;79:934-940.

(20) Tavelli L, Barootchi S, Greenwell H, Wang HL. Is a soft tissue graft harvested from the maxillary tuberosity the approach of choice in an isolated site?. J Periodontol 2019;90(8):821-825.

(21) Tavelli L, Barootchi S, Ravida A, Oh TJ, Wang HL. What is the safety zone for palatal soft tissue graft harvesting based on the locations of the greater palatine artery and foramen? A systematic review. J Oral Maxillofac Surg 2018;77(2): 271.e1-271.e9.

(22) Dellavia C, Ricci G, Pettinari L, Allievi C, Grizzi F, Gagliano N. Human palatal and tuberosity mucosa as donor sites for ridge augmentation. Int J Periodontics Restor Dent 2014;34:179-186.

(23) Hirsch A, Attal U, Chai E, Goultschin J, Boyan BD, Schwartz Z. Root Coverage and Pocket Reduction as Combined Surgical Procedures. J Periodontol 2001;72:1572-1579.

(24) Gluckman H, Jonathan DT, Pontes CC, Hille J. Hyperplastic response following soft tissue augmentation in the esthetic zone. Clin Adv Perio 2019;9(2):50-54.

(25) Burkhardt R, Joss A, Lang NP. Soft tissue dehiscence coverage around endosseous implants: a prospective cohort study. Clin Oral Implant 2008;19:451-457.

(26) Anderson LE, Inglehart MR, El-Kholy K, Eber R, Wang HL. Implant associated soft tissue defects in the anterior maxilla: a randomized control trial comparing subepithelial connective tissue graft and acellular dermal matrix allograft. Implant Dent 2014;23:416-425.

(27) Rojo E, Stroppa G, Sanz-Martin I, Gonzalez-Martin O, Alemany AS, Nart J. Soft tissue volume gain around dental implants using autogenous subepithelial connective tissue grafts harvested from the lateral palate or tuberosity area. A randomized controlled clinical study. J Clin Periodontol 2018;45:495-503.

(28) Karring T, Lang NP, Löe H. The role of gingival connective tissue in determining epithelial differentiation. J Periodontal Res 1975;10:1-11.

(29) Ouhayoun JP, Sawaf MH, Gofflaux JC, Etienne D, Forest N. Re-epithelialization of a palatal connective tissue graft transplanted in a non-keratinized alveolar mucosa: a histological and biochemical study in humans. J Periodontal Res 1988;23:127-133.

(30) Zuiderveld EG, Meijer HJA, den Hartog L, Vissink A, Raghoebar GM. Effect of connective tissue grafting on peri-implant tissue in single immediate implant sites: A RCT. J Clin Periodontol 2018;45:253-264.

(31) Rojo E, Stroppa G, Sanz-Martin I, Gonzalez-Martin O, Nart J. Soft tissue stability around dental implants after soft tissue grafting from the lateral palate or the tuberosity area – A randomized controlled clinical study. J Clin Periodontol 2020;47:892–899.

(32) Roccuzzo M, Dalmasso P, Pittoni D, Roccuzzo A. Treatment of buccal soft tissue dehiscence around single implant: 5-year results from a prospective study. Clin Oral Investig 2018.

Presentation ID/Sunum No= 156

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Endodontik Vakalarda Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi Kullanımı

Dursun Ali Şirin, Naciye Atcı Hazar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Ana Bilim Dalı; İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Klinik endodontide tanı, tedavi planlaması ve takipte klinisyenlerin ilk görüntüleme tercihi periapikal radyografidir. 2 boyutlu görüntülerin sınırlamaları nedeniyle, kök kırığı, yeniden tedavi, dış rezorpsiyon, olağandışı anatomi, perforasyonlar, teşhis edilmeyen periapikal patoloji ve gözden kaçan ekstra kanallar gibi karmaşık durumlarda, konik ışınlı bilgisayarlı tomografik (KIBT) görüntüler çok kullanışlıdır. Bu vaka serisinin amacı, KIBT'nin kompleks endodontik vakaların tanı ve tedavi planlaması üzerindeki önemli etkisini sunmaktır. Yöntem: Vakaların tedavi kararı KIBT yardımı ile alındı. Bu vakalar geniş periapikal lezyonlu, eksternal rezorpsiyonlu, yetersiz endodontik tedavili molar ve anterior dişler, bulunamamış molar kanallar, dikey kök kırığı gibi vakaların tanı ve tedavisini sunarlar. Bu vakaların ortak özelliği şişlik, ağrı, fistül veya perküsyon hassasiyeti gibi belirtilerin olmasıdır. Dişlere ilk endodontik tedavi veya cerrahi olmayan endodontik retreatment uygulandı ve takibi yapıldı. Bulgular: KIBT, endodontistlerin kompleks vakalarla baş edebilmesi için önemli bir araçtır. Önceki tedavinin neden başarısız olduğunu gösteren ve klinisyenin çok zaman kazanmasına yardımcı olan bir kılavuzdur. Bu nedenle KIBT, doğru tanı sağlar. Sonuç: KIBT, periapikal radyografiye kıyasla daha üstün bilgiler sağlasa da, ALARA (makul olarak elde edilebilecek kadar düşük) ilkeleri dikkate alınarak yalnızca gerekli durumlarda kullanılması önerilir.

Anahtar Kelimeler: Endodonti, Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi, Kök kanal tedavisi

Endodontik hastalıklar, hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Endodontik hastalıkların tedavi sürecinde radyografi, odontojenik ve nonodontojenik patolojilerin başarılı bir şekilde teşhisi, biyomekanik enstrümantasyon, kanal dolumunun değerlendirilmesi ve iyileşmenin değerlendirilmesi için gereklidir.(R. Lo Giudice vd. , 2018) Yakın zamana kadar, endodontik tedavide radyografik değerlendirmeler ağız içi ve panoramik radyografi ile sınırlıydı fakat günümüzde endodonti alanında da konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (KIBT) gibi yeni teknolojilerden faydalanabilmekteyiz. Diş hekimliğinde konvansiyonel çekim teknikleri üç boyutlu kompleks yapıların sadece iki boyutlu görüntülenmesine olanak verir. Geleneksel radyografi tekniklerinin bazı limitasyonları vardır. Bunları şu şekilde sıralayabiliriz:

- 3 boyutlu anatomik kompresyon: Geleneksel radyografide 2 boyutlu görüntü olması nedeniyle, klinisyenin dişlerin ve komşu anatomik dokuların tam bir görüntüsünü elde edebilmek için farklı açılardan birçok x-ray uygulaması gerekir.
- Geometrik değişim: Doğru bir anatomi reprodüksiyonu için görüntü reseptörü longitudinal diş eksenine paralel olmalıdır. Fazla ya da az açılı radyograf diş boyutlarını ve kök uzunluğunu artırabilir ya da azaltabilir. Bu durum da periradiküler patolojilerin teşhis edilmesini engelleyebilir.
- Anatomik engeller: Bazı anatomik yapılar inceleme bölgesini belirsizleştirerek görüntülerin radyolojik olarak yorumlanmasını zorlaştırabilir. Bu nedenle klinik pratiğinde konvansiyonel radyografi bazı

vakalarda, patolojik durumlar, anatomik yapıların şekilleri ve ilişkileri hakkında yeterli bilgi vermez. Çalışmalar göstermiştir ki periapikal lezyon teşhisinde 2 boyutlu görüntüleme yöntemlerinin limitasyonları vardır.

Lezyonun tanınmasını engelleyen bir diğer faktör de kemik kalınlığıdır. Ayrıca 2 boyutlu radyografi bazen kök sayısını da doğru tespit edememe sebep olur. (Zheng vd., 2010)

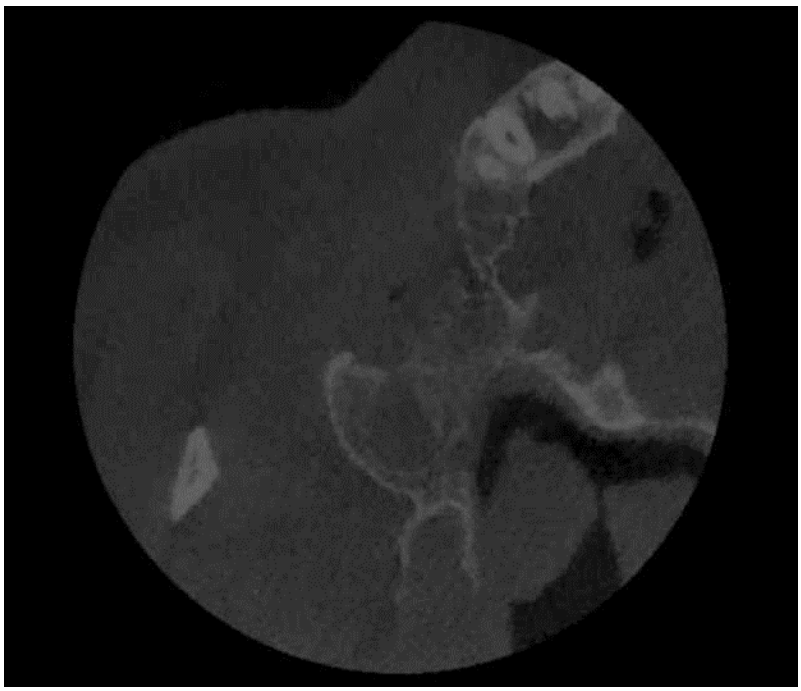
2 boyutlu görüntülerin sınırlamaları nedeniyle, kök kırığı, kanal tedavisi yenilenmesi, rezorpsiyonlar, olağandışı anatomi, perforasyonlar, teşhis edilmeyen periapikal patoloji ve gözden kaçan ekstra kanallar gibi karmaşık durumlarda, konik ışınlı bilgisayarlı tomografik (KIBT) görüntüler çok kullanışlıdır. Konik

Işınlı Bilgisayarlı Tomografi (KIBT), dişlerin ve çevre dokuların üç boyutlu olarak görüntülenmesini sağlar. KIBT, 1990'ların sonlarında, geleneksel bilgisayarlı tomografiye kıyasla daha düşük radyasyon dozu kullanılarak maksillofasiyal iskeletin üç boyutlu olarak görüntülenmesini sağlayacak şekilde geliştirilmiştir. 2010 yılında KIBT'nin maksillofasiyal alanda kullanımı değerlendirildiğinde, en sık olarak implant planlamasında tercih edildiği ancak endodontide kullanımının ise pek yaygınlaşmadığı görülmektedir. (Kamburoğlu vd.,2012) KIBT, periapikal ve panoramik radyografiye göre daha üstün bilgiler sağlamaktadır. (Kaya, 2012) Dental volumetrik cihazları konik yapıda tek bir ışın demetiyle hastanın başının etrafında 360 derecelik tek bir rotasyon ile yeterli veriyi elde etmektedir. Medikal tomografilerde ise yelpaze şeklindeki x-ışınlarının gönderilmesiyle "görünüm alanı"nın (FOV) alanının tek tek görüntü kesitleri alınır ve "bu kesitlerin istiflenmesi" ile 3 boyut elde edilir. KIBT sisteminin belirgin avantajları; daha kısa süreli tarama zamanı, hastanın hareketi sonucu oluşan görüntü distorsiyonunda azalma ve artmış x-ışını tüpü verimliliğidir. (Scarfe, Farman, 2008) KIBT çevre dokuların birbiri üzerine süperpoze olmasını azaltarak veya engelleyerek konvansiyonel radyografiye üstünlük sağlar. (Lofthag-Hansen, Huumonen, Gröndahl & Gröndahl, 2007) KIBT'lerde etkili radyasyon dozu konvansiyonel bilgisayarlı tomografilerden %98 daha azdır, panoramik radyografilerin 2-4 katıdır. (Gijbels F vd. ,2005)

X-ray ışınları görüntü alanı FOV (field of view) olarak adlandırılan sferik ve silindirik veri hacmi elde eder. KIBT sistemleri limitli (bölgesel veya dental) ve tam (fasiyel veya orto) olmak üzere iki kategoride sınıflandırılabilir. Limitli KIBT'nin görüntü alan (FOV) çapı 40-100 mm, tam KIBT'nin 100-200 mm arasında değişir. Bu iki tip arasındaki diğer önemli bir farklılık, limitli tipte voksel değerlerinin daha küçük (0.1-0.2mm veya 0.3-0.4mm) olmasıdır. Daha yüksek çözünürlüğe sahip olmasından dolayı limitli tip KIBT endodontik kullanım için daha uygundur.(Kaya, 2012)

Endodontide KIBT kullanılan bazı vakalarımızdan örnekler şöyledir:

1-60 yaşındaki erkek hastamız üst sağ çene bölgesinde şişlik ve aynı bölgede ağrı şikâyetiyle kliniğimize başvurmuştur. Yaptığımız ağız içi muayenede üst çenede 14 numara ve 21 nolu dişler arasındaki bölgede şişlik olduğu tespit edilmiş ve panoramik röntgen istenmiştir. Panoramik röntgende geniş bir lezyon saptanmış fakat lezyonun tam sınırları belirlenememiştir ve KIBT(NewTom, Italy) çekilmiştir. KIBT görüntülerinde 12 nolu dişin kök ucunda rezorpsiyon olduğu tespit edilmiştir. Lezyon sınırları içinde olan 14, 12,11 ve 21 nolu dişlere vitalite testi de yapılmıştır. Bu dişlerin devital oldukları anlaşılmıştır. 4 dişe de kanal tedavisi yapılmış ve rezorpsiyon olan 12 nolu diş biyoseramik simanla doldurulmuştur. 6 ay sonraki takip röntgeninde lezyonda küçülme saptanmıştır. Aşağıda hastamıza ait bir tomografi kesitini ve periapikal röntgen görüntülerini görmekteyiz.



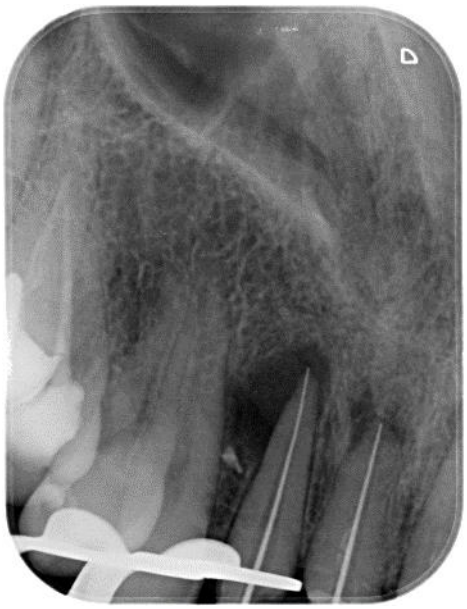
Tedavi öncesi KIBT görüntüsü

Tedavi sırasındaki periapikal röntgen görüntüleri

6. Ay kontrol röntgeni

2-39 yaşındaki kadın hastamız kliniğimize üst ön bölge dişlerinde sık sık tekrarlayan ağrı şikâyetiyle başvurmuştur. Dişlerine önceden başka bir klinikte kanal tedavisi yapılmış ve üst yapı olarak da porselen kronlar yapılmıştır. Periapikal bölgede lezyon olduğu görülmüştür ve lezyonun boyutlarını görebilmek ve iyileşmeyi takip edebilmek için KIBT 'den faydalanılmıştır. Görüldüğü üzere lezyon periapikal radyografide göründüğünden daha ileri boyuttadır. Üst anterior 4 dişe de kanal tedavisi tekrarı yapılmış ve takibe alınmıştır. 6 ay sonraki takip röntgeninde lezyonların %90 oranında iyileşme gösterdiği tespit edilmiştir.

Tedavi öncesi KIBT görüntüsü

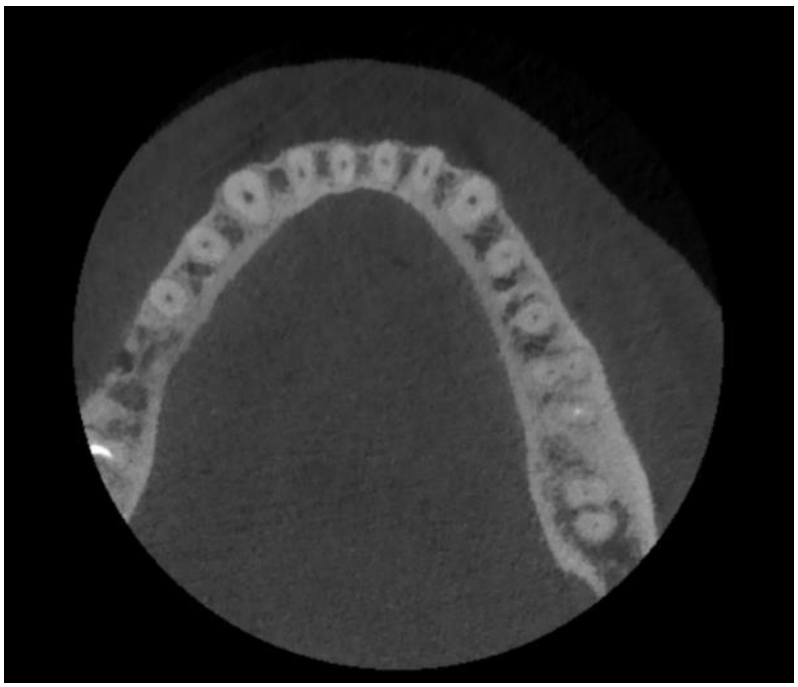


Tedavi sırasındaki periapikal röntgen görüntüsü.

6. Ay kontrol röntgeni

3-54 yaşındaki erkek hastamızın dişine önceden başka bir klinikte kanal tedavisi yapılmış. Bizim kliniğimize ağrı şikâyetiyle başvurdu. Kanal tedavisi tekrarlanacağı için önceki tedavinin hangi sebeple başarısız olduğunu görmek amacıyla KIBT den faydalanıldı.

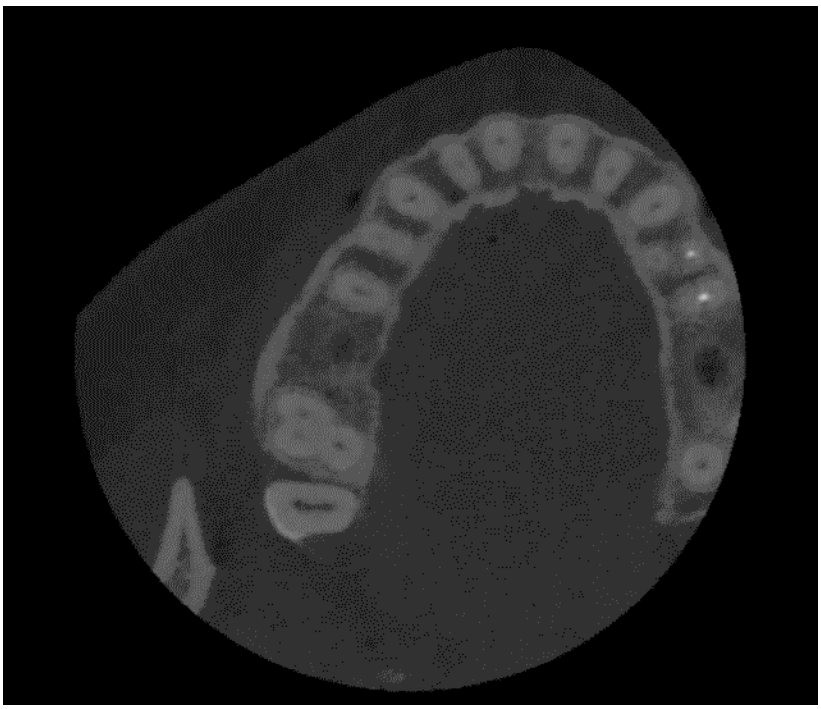
Tomografi görüntüsünde 36 nolu dişin kanal dolumunun yetersiz olduğu görülmüş ve kanal tedavisi tekrarı yapılmıştır. Hasta takibe alınmıştır. Kontroller periapikal radyografiyle yapılmıştır.



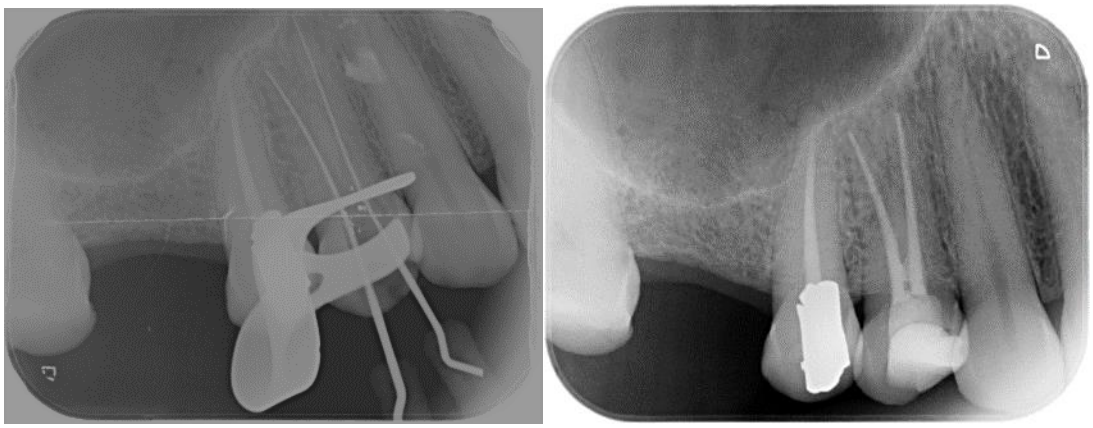
Tedavi öncesi KIBT görüntüsü

Tedavi sırasındaki periapikal röntgen görüntüleri

4- 49 yaşındaki kadın hastamız ağrı şikâyetiyle kliniğimize başvurdu. 24 ve 25 nolu dişlerine önceden kanal tedavisi yapılmış olan hastamız bu 2 dişinden hangisinin ağrıdığını lokalize edememekteydi. Sorunun kaynağını belirlemek amacıyla hastamızdan KIBT çekildi ve periapikal radyografide tek kanallı gibi görünen 24 nolu dişin aslında 2 kanallı olduğu ve tedavi esnasında bir kanalın gözden kaçırıldığı tespit edildi. Kanal tedavisi yenilendi ve hastamız takibe alındı.

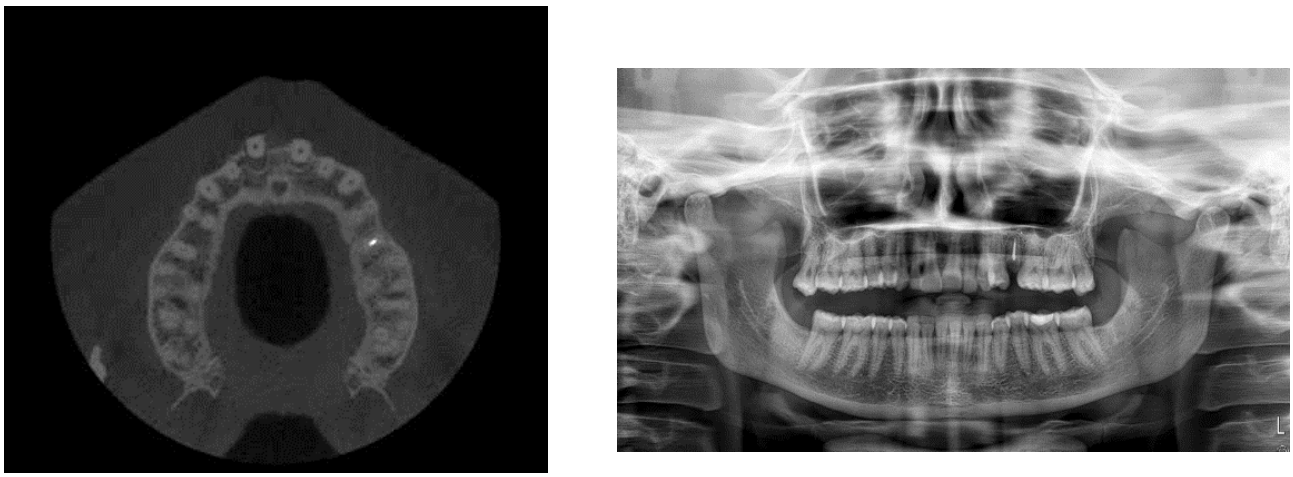


Tedavi öncesi KIBT görüntüsü



Tedavi sırasındaki periapikal röntgen görüntüleri

5- 29 yaşındaki kadın hastamız motosiklet kazası geçirmiş ve acil olarak kliniğimize başvurdu. Hem maksilla ve mandibulada kırık olup olmadığının teşhisi hem de dişlerde herhangi bir kırık ya da yer değiştirme olup olmadığının anlaşılması için KIBT ten faydalandık. Görüldüğü üzere 11 ve 21 nolu dişler labiale doğru yer değiştirmişlerdir. Dişler repoze edildikten sonra splintlendi ve endodontik tedaviler uygulandı. Bu tarz bir vakada panoramik ve periapikal radyografiler teşhis için yeterli olmamaktadır.



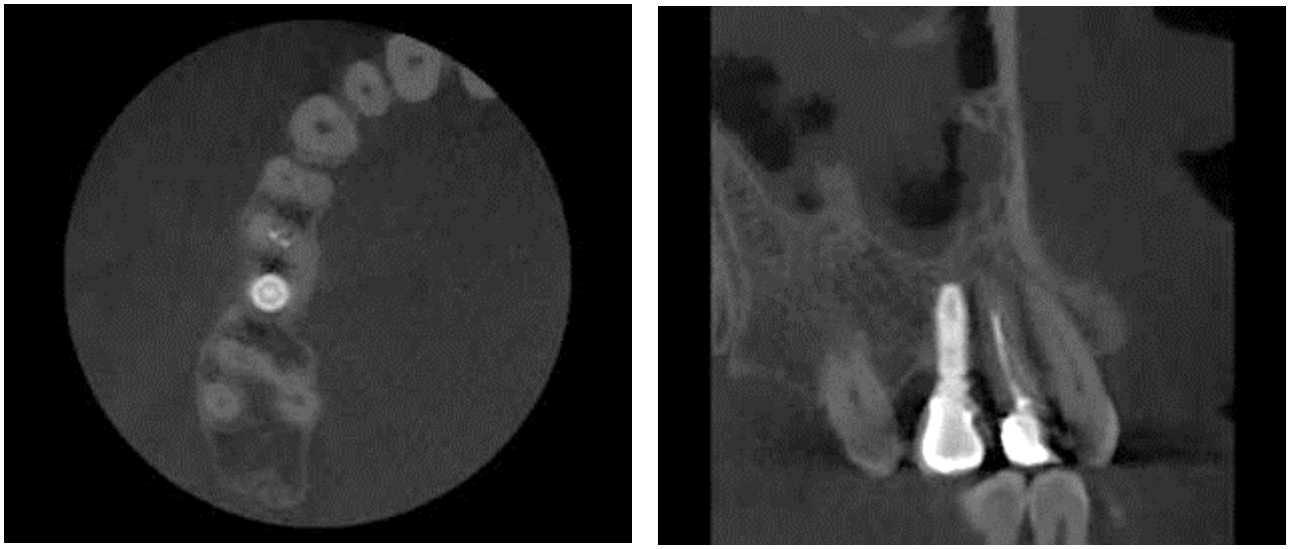
Diş pozisyonlarını incelemek için alınan KIBT görüntüsü

6- 36 yaşındaki kadın hastamızın santral dişine önceden kanal tedavisi uygulanmış olmasına rağmen ağrı ve şişlik şikâyetiyle kliniğimize başvurdu. Periapikal röntgende yeterli kalitede bir kanal dolumu yapıldığı görülüyordu. Sorunun nerden kaynaklandığını anlamak amacıyla implant planlaması için çekilen KIBT'den faydalandık ve gördük ki aslında kök kanalları tam olarak doldurulamamış ve periapikal lezyon gelişmiş. Kanal tedavisi tekrarı yapıldı ve hastamız takibe alındı.

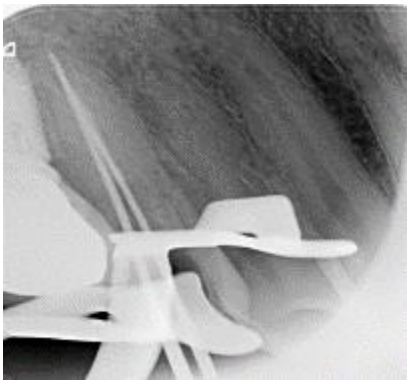
Tedavi öncesi KIBT görüntüsü

Tedavi sırasındaki periapikal röntgen görüntüleri

7- 31 yaşındaki erkek hastamızın önceden kanal tedavisi yapılmış olan premolar diş çevresinde ağrı şikâyetiyle kliniğimize başvurmuştur ama tam olarak ağrıyan dişi lokalize edememektedir. Perküsyonda da ağrı şikâyeti yoktur. Aldığımız periapikal röntgende lezyon görülmemiştir. Bu nedenle problemin 5 numaralı diş bölgesine yerleştirilen implant mı yoksa 4 numaralı diş kaynaklı mı olduğunu anlamak için KIBT den faydalandık. Böylece 4 numaralı premolar dişten kaynaklandığı anlaşıldı ve hastamızın dişine kanal tedavisi tekrarı yapıldı.



Tedavi öncesi KIBT görüntüsü



Tedavi sırasındaki periapikal röntgen görüntüsü.

Son olarak da “rehberli endodonti” kavramından bahsetmek istiyorum. KIBT teknolojisi, giriş kavitesi hazırlığı öncesi yapılan analizlerde, gerekli bilgileri sağlayarak, konservatif giriş kavitesi (CEC) hazırlığı için de iyi bir rehber olmaktadır. KIBT, daha başarılı bir kavite hazırlığı için operatörü yönlendirir. KIBT görüntüleri ayrıca perforasyon ve bulunamayan kanallar da dahil olmak üzere tedavi hatalarını önlemek için ek avantajlar sağlar. (Horner vd., 2015, Michetti vd. ,2010) Komplikasyonların üstesinden gelebilmek ve maksimum sağlam diş dokusunu koruyabilmek için KIBT’nin kullanıldığı ‘’rehberli endodonti’’ kavramı geliştirilmiştir. (Van der Meer vd., 2016, Zehnder vd., 2016)

Konvansiyonel aletlerin boyutlarının küçültülmesi, bu tekniği mandibular kesici dişler gibi dar kökleri olan dişler için bile uygulanabilir hale getirmiştir. (Connert vd., 2018) Rehberli endodontik giriş kavitesi hazırlığı, KIBT ve 3-D yazıcı teknolojisini birleştirmeyi amaçlamaktadır. Bu teknik ile kök apikal üçlüsüne en doğru erişim dijital ortama yansıtılarak gösterilir ve kavite buna göre hazırlanarak kök apikal üçlüsüne doğrudan erişim sağlanır.

Hastanın geçmişi ve klinik muayenesi yapıldıktan sonra KIBT çekilmesinin faydasının potansiyel risklerden daha fazla olduğuna karar verilirse o zaman bu tetkike başvurulmalıdır.

KIBT endodontik tedavide rutinde kullanılmamalıdır. Bu konuda AAE (Amerikan Endodonti Birliği) ve AAOMR (Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Radyoloji Akademisinin) yayınladığı ortak kılavuzda klinisyenin kendi bilgi ve deneyimine dayanarak karar verebileceği belirtilmektedir. Endodontide komplike tedavilerde kullanılabilmektedir.

Avrupa Endodonti Birliği KIBT’nin endodontide kullanımını şu limitli vakalarla sınırlamıştır. (Patel vd., 2014)

(i) Çelişkili işaret ve semptomlar(spesifik olmayan) varlığındaki periapikal teşhis durumunda

(ii) Non odontojenik patolojinin nedenlerini doğrulanmasında

(iii) Maksillofasiyal travma değerlendirmesi ve / veya tedavisi

(iv) Ortograd kanal yenilenmesinden önce kompleks kök kanal anatomisinin değerlendirilmesi

(v) Cerrahi endododontik tedavi planlamasında başarısızlık sebeplerinin değerlendirilmesi

(vi) Kök rezorpsiyonunun değerlendirilmesi ve tedavisi

3 boyutlu bir inceleme yapmak için en önemli husus radyasyon dozunun “ makul olarak elde edilebilecek en düşük seviyede” (ALARA) tutulması ve görünüm alanının (FOV) sadece ilgilenilen bölgeyle sınırlanmasıdır. (Yeung, Jacobs, Bornstein, 2019)

Kaynakça

Connert, T., et al. 2018, Microguided Endodontics: a method to achieve minimally invasive access cavity preparation and root canal location in mandibular incisors using a novel computer-guided technique. International endodontic journal, 51.2: 247-255.

Gijbels F, Jacobs R, Bogaerts R, Debaveye D, Verlinden S, Sanderink G. Dosimetry of digital panoramic imaging. Part I: Patient exposure. *Dentomaxillofac Radiol* 2005; 34: 145-9.

Horner, K., et al. 2015, Guidelines for clinical use of CBCT: a review. Dentomaxillofacial Radiology, 44.1: 20140225.

Kamburoğlu K, Acar B, Yakar EN, Paksoy CS. Dentomaksillofasiyal Konik Isın Demetli Bilgisayarlı Tomografi Bolum 1: Temel Prensipler. ADO Klinik Bilimler Dergisi 2012; 6: 1125-1136.

Kaya B.Ü., Keçeci A. D., Yaran A. Cone Beam Computed Tomography Applications in Endodontics. EÜ Dişhek Fak Derg. 2012; 33(1): 21-31

Lo Giudice R, Nicita F, Puleio F, Alibrandi A, Cervino G, Lizio AS, Pantaleo G. Accuracy of Periapical Radiography and CBCT in Endodontic Evaluation. Int J Dent. 2018 Oct 16;2018:2514243. doi: 10.1155/2018/2514243. PMID: 30410540; PMCID: PMC6206562

Lofthag-Hansen S, Huumonen S, Gröndahl K, Gröndahl HG. Limited cone-beam CT and intraoral radiography for the diagnosis of periapical pathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103: 114-9.

Michetti, Jérôme, et al. 2010, Validation of cone beam computed tomography as a tool to explore root canal anatomy. Journal of endodontics, 36.7: 1187-1190.

Miracle AC, Mukherji SK. Cone beam CT of the head and neck, part 1: physical principles. AJNR Am J Neuroradiol 2009; 30: 1088-1095.

Patel S, C. Durack, F. Abella et al., "European society of endodontology position statement: the use of CBCT in endodontics," *International Endodontic Journal*, vol. 47, no. 6, pp. 502–504, 2014.)

Scarfe WC, Farman AG. What is cone-beam CT and how does itwork? Dent Clin North Am 2008;52:707-30.

Q.-H. Zheng, Y. Wang, X.-D. Zhou, Q. Wang, G.-N. Zheng, and D.-M. Huang, "A cone-beam computed tomography study of maxillary first permanent molar root and canal morphology in a Chinese population," Journal of Endodontics, vol. 36, no. 9, pp. 1480–1484, 2010.

Van Der Meer, Wicher J., et al. 2016, 3D computer aided treatment planning in endodontics. Journal of dentistry, 45: 67-72.

Yeung AWK, Jacobs R, Bornstein MM. Novel low-dose protocols using cone beam computed tomography in dental medicine: a review focusing on indications, limitations, and future possibilities. Clin Oral Investig. 2019 Jun;23(6):2573-2581. doi: 10.1007/s00784-019-02907-y. Epub 2019 Apr 25. PMID:31025192.

Zehnder, M. S., et al. 2016, Guided endodontics: accuracy of a novel method for guided access cavity preparation and root canal location. International endodontic journal, 49.10: 966-972.

Presentation ID/Sunum No= 227

Oral Presentation / Sözlü Sunum

İki Tip Bağlayıcı Ajanın Pulpa Fibroblast Hücreleri Üzerindeki Sitotoksik Etkilerinin Değerlendirilmesi

Başak Kızıltan Eliaçık[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Çocuk Diş Hekimliği Ana Bilim Dalı, Selimiye, Tıbbiye Cd No: 38, 34668 Üsküdar/İstanbul, basak.eliacik@sbu.edu.tr. ORCID No: 0000-0003-1848-3007

Özet

Amaç: Bu çalışma, süt ve sürekli dişlerin restorasyonlarında kullanılan kompozit dolgu materyallerinin dentine tutunmasını sağlayan bağlayıcı sistemlerin sitotoksik etkilerini belirlemek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Method: Tek şişe (one-bottle) sistemler grubu içinde bulunan Single Bond ve kendinden asitlemeli (self-etching) sistemler grubu içinde bulunan Adper Prompt-L-Pop materyallerinin insan pulpası fibroblast hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri incelenmiştir. Her iki ajanın da bir grubu üretici firmaların önerileri doğrultusunda polimerize edilmiş, bir grubu da polimerize edilmeden bırakılmış ve bu grupların pulpa fibroblast hücreleri üzerinde meydana getirdiği değişiklikler vitalite ve morfolojik açıdan değerlendirilmiştir. İnsan pulpa fibroblastlarının primer hücre kültürü hazırlanmış ve çalışmada üçüncü pasajı kullanılmıştır. Materyaller özel olarak hazırlanmış cam taşıyıcılar içerisinde, hücrelerle doğrudan temas etmesi engellenerek yirmi dörtlü well- platelerdeki kuyucuklara yerleştirilmiştir. 24 saat inkübisyondan sonra tripan mavisi ile vitalite ve hematoksilen-eozin boyama yöntemi ile hücre morfolojileri belirlenmiştir. Bulgular: Araştırma sonucunda, Single Bond ve Adper Prompt-L-Pop materyallerinin polimerize edilmiş olan gruplarında, hücre canlılık oranlarının polimerize edilmemiş gruplarla karşılaştırıldığında belirgin bir şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. Morfolojik açıdan incelendiğinde, polimerize edilmemiş Single Bond ve Adper Prompt-L-Pop materyallerinin hücre çekirdeklerinde dejeneratif değişiklikler olduğu; polimerize edilmiş olanlar da ise hücresel değişikliklerin kontrol grubuna yakın olduğu görülmüştür. Sonuç: Sonuç olarak, günümüzde kullanılan Single Bond ve Adper Prompt- L-Pop materyallerinin üretici firma önerileri doğrultusunda kullanılmasının pulpa dokusu üzerinde olumsuz etki göstermeyeceği, ancak yapılarında bulunan monomerlerin polimerlere dönüşümü sağlanamadığında, gerçekleşen monomer salınımının pulpa üzerinde yüksek oranda sitotoksisite gösterdiği belirlenmiştir. Bu nedenle, bağlayıcı ajanları uygularken gerekli özeni göstermek restorasyonun başarısı açısından büyük önem taşımaktadır.

Evaluation of the Cytotoxic Effects of Two Types of Bonding Agents on Pulp Fibroblast Cells

Abstract

Aim: The study was performed for investigating the cytotoxic effects of Single Bond and Adper Prompt-L-Pop dentin bonding agents used for restorations of primary and permanent teeth, on the human pulp fibroblasts. Method: The primary culture of human pulp fibroblast was prepared and the third passage of the fibroblasts were used. The materials used in the study were put into the glass carriers designed for inhibiting the materials' direct contact with the fibroblasts and one group of Single Bond and Adper Prompt-L-Pop

were polymerized while the other groups were left unpolymerized. After 24-hour incubation, the cell vitality and morphology were determined respectively by the tripane blue assay and hematoxylin-eosin assay. Results: In the study, the vitality of the polymerized Single Bond and Adper Prompt-L-Pop groups were found significantly higher than the unpolymerized Single Bond and Adper Prompt-L-Pop groups. Cell nucleuses' degenerative changes were obtained unpolymerized Single Bond and Adper Prompt-L-Pop groups, while the polymerized groups changes were found similar to the morphological findings of the control group as determining the morphological microphotographs. Conclusion: In conclusion, the bonding agents Single Bond and Adper Prompt-L-Pop when used according to the manufacturers' proposal had a minimum cytotoxic effect on the human pulp fibroblasts. However, the results of the study have indicated that degeneration in the monomer-polymer chain caused the monomer release which is cytotoxic on the human pulp. For this reason, dentists have to be careful about the application of the bonding agents for the success of the restorations.

Giriş

Son yıllarda içerisinde dentin bağlayıcı sistemler büyük gelişme göstermiştir. Bu sistemler modern restoratif diş hekimliğinde üzerine yerleştirilecek olan materyalin tutuculuğunu artırmak, kenar uyumunun ideal olmasını sağlamak, dentin duyarlılığın önlenmesi veya tedavi edilmesi ve restorasyonların yapıştırılması amacıyla kullanılmaktadır (Blunck & Zaslansky, 2011; De Munck et al., 2003; Haller, 2000)

Bağlayıcı ajanlar, sağlıklı diş dokusunun korunması, bununla birlikte dentin ve mine dokusu ile hem kimyasal hem de mekanik iyi bir bağlantı sağlaması nedeni ile restoratif diş hekimliğinde son yıllarda tercih edilmektedir (De Munck et al., 2003; Haller, 2000).

Dentin bağlayıcı sistemlerin diş dokularına bağlanma düzeyinin yüksek olmasının mikro sızıntının azalmasını sağladığı bildirilmektedir [(Hanks, Syed, Craig, Hartrick, & Van Dyke, 1991; Hannig, Grafe, Atalay, & Bott, 2004)]. İyi bir bağlanmanın olabilmesi için ise dentin-reçine arasında hibrit tabakanın oluşması gerektiği belirtilmektedir. Son zamanlarda kullanıma sunulan sistemlerin içerisinde bulunan monomer ve polimerlerin geliştirilmesi ile bağlayıcı ajanlar ile dentin arasında hibrit tabakasının oluşumunun sağlandığı gözlenmektedir (Nakabayashi, Ashizawa, & Nakamura, 1992; Spencer, Wang, Walker, Wieliczka, & Swafford, 2000; Wang & Spencer, 2004)]. Bununla birlikte bağlayıcı ajanların doku uyumluluklarının, mine ve dentin dokusuna bağlanmaları kadar güvenilir olmadığı bildirilmektedir. Ajanların içerisinde bulunan ve bağlanma gücünü artırdığı savunulan monomerlerin pulpa dokusu üzerine toksik etkili olduğu ve hücresel bozulmalara neden olduğu bilinmektedir (Shimada, Kawashima, Higashi, Foxton, & Tagami, 2004; Spangberg, 1978)

Bağlayıcı ajanlar kimyasal yolla ya da görünür ışıkla polimerize edilmektedir. Ancak ışıkla polimerizasyon sırasında monomerlerin tümüyle polimerlere dönüşmesinin sağlanamadığı durumlar bildirilmektedir. Polimerizasyonu sağlanamayan mononerlerin, bulunduğu ortama salındığı ve restorasyonun mekanik yapısını bozduğu, doku uyumunu olumsuz yönde etkilediği, sistemik veya yerel toksisiteye neden olabildiği bildirilmektedir (Elliott, Lovell, & Bowman, 2001; Inoue, Kurosumi, & Deng, 1982; Itota, Torii, Sogawa, Sogawa, & Inoue, 1999)

Dentin bağlayıcı sistemler kullanılarak yapılan restorasyonlar sonrasında pulpa dokusu hücrelerinde bozulmalar meydana gelmemesi içini restorasyon yapılırken hekimin dikkatli bir şekilde çalışması ve hibrit tabakasının oluşmasını sağlaması gerektiği ileri sürülmektedir. Hibrit tabakası tam anlamıyla oluştuğunda ki polimerizasyonun tam olması anlamına da gelmektedir; toksik etkilerin görülmeyeceği bildirilmektedir (Hashimoto et al., 2000; Spencer et al., 2000)

Polimerizasyonun tam anlamı ile sağlanamayacağı durumlar da söz konusu olabileceği için günümüzde kullanılan bağlayıcı ajanların içerisindeki monomerlerin salınım miktarının ve bu miktarın toksik etkilerinin belirlenmesi gerektiği savunulmaktadır. Bu şekilde yıllar boyunca geliştirilerek istenilen düzeye geldiği inanılan bağlanma gücü gibi bağlayıcı ajanların sitotoksik etkilerinin de en aza indirgenebileceği ve güvenle kullanılacak bağlayıcı ajanlara ulaşılabileceği belirtilmektedir (Hashimoto et al., 2000; Spencer et al., 2000).

Bağlayıcı ajanların pulpaya yakın restorasyonlarda bazı komplikasyonlara neden olduğu bilinmekte ve bunları gidermek için birçok bağlayıcı ajanlar veya dolgu maddelerinin içerisinde bulunan monomerlerin polimerizasyon aşamasında tümünün polimerlere dönüşümünün sağlanamamasından kaynaklandığı düşünülen pulpa nekrozu olduğu bildirilmektedir. Kullanılan materyallerin pulpa dokusu üzerindeki sitotoksik etkilerinin bilinmesinin klinik açıdan önem taşıdığı, ancak öncelikle materyallerin toksik

etkilerinin in vitro olarak belirlenmesi gerektiği belirtilmektedir. İn vitro olarak sitotoksisitesi çok yüksek bulunan materyalin klinik olarak değerlendirilmesine gerek olmadığı savunulmaktadır (Geurtsen, Lehmann, Spahl, & Leyhausen, 1998; Hanks, Craig, Diehl, & Pashley, 1988; Kaga et al., 2001).

Günümüzde bağlayıcı sistemlerde çok büyük gelişmeler kaydedildiği, geçmişten bugüne yapılan birçok araştırmanın ışığı altında bu sistemlerin daha kolay kullanılabilir, daha güvenilir ve daha etkili hale getirildiği görülmektedir. Bu sistemler klinik olarak kolaylık getirecek, aynı zamanda dentine bağlanma gücü ve kavite uyumu yüksek olacak, mikro sızıntıya neden olmayacak, pulpaya sitotoksik etki göstermeyecek şekilde geliştirilmeye çalışılmış ve sonuç olarak tek şişe (one-bottle) ve kendiliğinden asitlemeli (self-etching) sistemlere ulaşılmıştır (Bouillaguet et al., 2001; Kugel & Ferrari, 2000).

Bu çalışmanın amacı diş hekimlerine zaman ve uygulama açısından kolaylık sağladığı bilinen biri tek-şişe sistemler, diğeri kendisinden asitlemeli sistemlere dahil olan iki tip bağlayıcı ajanın, insan pulpası fibroblast hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerinin, vitalite ve morfolojik açıdan incelenmesi, kontrol grubu ile karşılaştırılması ve aralarındaki korelasyonun saptanmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada kullanılan bağlayıcı ajanlar

Single Bond

Tek şişe adesiv sistemler grubu içinde yer alan ve 2-Hidroksi etil metakrilat (HEMA) içeren Single Bond bağlayıcı sistemleri wet-bonding özelliği taşımaktadır. Bütün kompozit restorasyonların altında porselen, kompozit ve metal restorasyonların tamirinde, kök yüzeyi hassasiyetlerini gidermek için ve porselen veneerlerin yapıştırılmasında kullanılmaktadır.

Adper Prompt L Pop

Kendinden asitlemeli sistemler grubu içinde yer alan su bazlı Adper Prompt L Pop materyali, kullanılan adesiv sistemlerin basamak sayılarını azaltan ve restorasyon yaparken olabilecek hataları en aza indiren bir sistemdir. Bu sistemde, mine ve dentine asit uygulama basamağı ortadan kaldırılmış ve hekimin zaman kazanmasına ve hastanın diş hekimi koltuğunda daha az zaman geçirmesine olanak sağlanmıştır.

Adper Prompt L Pop materyali bir uygulamalık kullanımdan sonra atılabilen bir aplikatör şeklinde piyasada bulunmaktadır. Bu aplikatörün kırmızı ve sarı bölümleri bulunmaktadır. Kırmızı bölümün sarı bölüm üzerine kıvrılması ve daha sonra bastırılarak ajanın aplikatör ucuna ulaştırılması sağlanmalıdır. Kırmızı bölüm içerisinde metakrilat içeren fosforik esterleri, başlatıcılar (initiator), sabitleyiciler; sarı bölüm içerisinde ise su, fluorid karışımı ve yine sabitleyiciler bulunmaktadır.

Hücrelerin Elde Edilmesi

Yaşları 17-28 arasında değişen 32 hastanın ağız ortamıyla temasa geçmemiş, gömük yirmi yaş dişleri, ameliyat bitiminden hemen sonra alınıp, serum fizyolojik ile ıslatılmış steril gaz tamponlara sarıldı. Dişler yarım saat içerinde fizyodispenser, steril angldurva ve steril karbon separeler yardımı ile mesio-distal yönde pulpa odasının sınırına kadar boyuna kesildi. Steril elevatör ve büyük azı davyeleri ile dişlerin boyuna kesilen parçaları birbirinden ayrıldı. Steril bistüri ucu ile pulpa dokusu çıkarıldı. +4 ^{o}C'ta bekletilen tampon solüsyonlarına aktarıldı. Tampon solüsyonlarına aktarıldıktan sonra bir saat içerisinde 21 no bistüri ile 0.5 mm parçalar haline gelecek şekilde doğrandı.

Bu parçalar 1 μg/ml kollejenaz içeren etilen diaminotetra asetik (EDTA) eklenmiş fosfat çözeltisinde 1 saat 37 ^{o}C'ye ayarlanmış karıştırıcı içinde çalkalandı. 1500 devir/dk'da 3 dakika süre ile santrifüj edildikten sonra üst sıvı atılarak pelet %10 fetal dana serum eklenmiş Dulbecco's Modifiye Eagle's Medyumu (DMEM) F-12 medyum ile yıkanarak steril gazlı bezden süzüldü. Elde edilen hücreler 25 cm'lik polistiren kültür şişeleri içerisinde, %10 fetal dana serum (FCS, 7 ml L-Glutamin katılmış DMEM katılarak %5'lik CO^2 etüv içerisine yerleştirildi. Üç günde bir medyumları değiştirilerek hücreler konfuluen hale gelinceye kadar beklendi. İki hafta sonunda hücrelerin üzerindeki yaşamlarını devam ettirmelerini sağlayan medyumu

döküldü. Hücreler üzerine %5 tripsin ve EDTA ilave edildi ve etüve (37 ^{o}C) kaldırıldı. Tripsin etkisi ile hücreler kaldırıldıktan sonra ortama serumlu veya serumsuz medyum eklenerek tripsin etkisi durduruldu. Hücreler santrifüj edildi.

Üst sıvı atılarak tripsin uzaklaştırıldı. Hücreler medyum ile süspanse edildi (üzerlerine medyum eklendi ve pipetaj yapıldı) ve yeni bir kültür şişesine aktarılarak inkübasyona bırakıldı. Bu şekilde birinci pasaj elde edilmiş oldu. Birer hafta ara ile aynı işlem tekrarlandı ve ikinci ve üçüncü pasajlar elde edildi. Deney için üçüncü pasaj pulpa fibroblast hücreleri kullanıldı.

Bağlayıcı Ajanları Taşıyacak Örneklerin Hazırlanması

Sitotoksisite testlerinde materyalin yerleştirileceği taşıyıcıları inert bir maddeden yapılmış olması ve standart ölçülerde olması gerekmektedir. Bu şartlara uygun olarak deney için camdan yapılmış taşıyıcılar hazırlatıldı. Bu taşıyıcı 5 mm yüksekliği ve 8 mm çağı olan ufak bir silindire sağ ve solda olmak üzere tek parça olarak bağlanmış 5 mmlik kollar aracılığıyla petri kutusunun kapağına sıvı parafin yardımıyla tutturuldu. Taşıyıcının ortasında silindir oluşturulurken cam ustası tarafından 3 mm derinliğinde ve 3 mm çapında araştırılan bağlayıcı ajanları yerleştirmek amacı ile boşluk oluşturuldu.

Çalışma grupları

Çalışmada kullanılan bağlayıcı ajanlardan her biri grup kabul edildi. Bu iki grup kendi içlerinde de görünür ışıkla polimerize edilmiş ve polimerize edilmemiş olmak üzere iki gruba ayrıldı. Böylece dört grup elde edilmiş oldu. Her grup yedi örnekten oluşturuldu. Her iki grubunda ışıkla polimerizasyonu Lunar Dental Light Cure Unit ile 20 saniye süre ile gerçekleştirildi. İçlerine hiçbir madde yerleştirilemeyen cam taşıyıcılar ise kontrol grubu olarak kabul edildi.

Sitotoksisite testi

Hücre vitalitelerinin belirlenmesi

24 küçük kuyucuk içeren petri kutuları kullanıldı. Single Bond ve Adper Prompt L Pop materyalleri tartılarak taşıyıcı ortasındaki boşluk içine yerleştirildi. Single Bond materyali yerleştirilen yedi örnek polimerize edildi, yedi örnek ise polimerize edilmeden bırakıldı. Aynı işlem Adper Prompt L Pop için de gerçekleştirildi. Cam taşıyıcılar iki kolunun baş tarafından daha önce cam bir petri kutusu içerisinde steril edilmiş sıvı parafin aracılığıyla petri kutusunun kapağı üzerine yapıştırıldı.

Üçüncü pasajdaki hücreler yıkama işleminden sonra tripsin ile kaldırılarak 4x10000 hücre/ml yoğunlukta 24'lü well-plate içinde her kuyucuk içinde yer alan 1 mm çapındaki steril lammeller üzerine her kuyucuğa 2 ml gelecek şekilde ekildi. Daha önce hazırlanmış petri kapağı üzerine kapatıldı. 24 saat beklemek üzere %5'lik CO_2 etüv içerisine yerleştirildi. 24 saat sonunda örnekler etüvden çıkarıldı. Kuyucukların içindeki sıvılar uzaklaştırıldı ve 2ml'lik ependorf tüplerinin içerisine alındı. Bütün kuyucukların içerisine 2ml tripsin eklendi. 10 dk normal etüvde 37^{0}C'de bekletildi. Etüvden çıkarıldı ve ışık mikroskobunda hücrelerin flask yüzeyinden ayrılıp ayrılmadığı kontrol edildi. Hücreler pipetlerle alındı ve steril tüpler içine yerleştirildi, her tüpün içine 3'er ml medyum eklendi. Bütün tüplere pipetaj yapıldı. Pipetajdan sonra 5 dk (1600 devir/dk) santrifüj yapıldı. Santrifüjden alınan örneklerin üst sıvıları atıldı. Üstlerine 1ml medyum eklendi. 2-3 dk 37^{0}C'de bekletildi. Her tüpten 0.2 ml alarak sayma kamarasında 100 hücre sayıldı ve vitalite oranları belirlendi. Tripan mavisini içine alan böylece mavi boyanan hücreler ölü, boyanmış hücreler canlı olarak değerlendirildi. Vitalite testinde canlı hücre sayılarının yüzdesi değerlendirildi.

Hematoksilen-eozin boyama ile hücre morfolojilerinin belirlenmesi

Çalışmada kullanılan bağlayıcı ajanların yirmi dörtlü well-plate içerisine yerleştirilen lameller üzerindeki hücrelerin morfolojileri üzerindeki etkilerini incelemek için 24 saatlik inkübasyon sonunda morfoloji örneklerinin üzerindeki üst sıvı uzaklaştırıldı ve 2ml %70'lik alkol eklenerek hücreler fikse edildi. On beş dakika sonunda %70'lik alkol uzaklaştırıldı ve fikse edilen hücreler hematoksilen-eozin boya ile boyandı. Boyama sonrasında lameller ışık mikroskobunda incelendi.

İstatiksel analiz

SPSS programı kullanılarak tanımlayıcı istatistiklerin yanında Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanılarak ikili karşılaştırılmalar yapılmıştır.

Bulgular

Vitalite testi ile belirlene hücre canlılıklarına ilişkin bulgular

Polimerize edilmemiş Single Bond, polimerize edilmiş Single Bond, polimerize edilmiş ve edilmemiş Adper Prompt-L-Pop materyali uygulanan gruplar ve cam taşıyıcılar içerisine herhangi bir bağlayıcı ajan uygulanmadan elde edilen kontrol grubuna ait 24 saat inkübe edildikten sonra belirlenen vitalite sonuçları Tablo 1'de görülmektedir.

Polimerize edilmemiş Single Bond materyali uygulanan grup ile polimerize edilmiş Single Bond materyali, polimerize edilmiş Adper Prompt-L-Pop materyali uygulanan grup ve kontrol grubu Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldığında aralarındaki farkın anlamlı olduğu bulunmuştur (Tablo 2).

Polimerize edilmemiş Adper Prompt-L-Pop materyali uygulanan grup ile polimerize edilmiş Single Bond uygulanan grup, polimerize edilmiş Adper Prompt-L-Pop materyali uygulanan grup ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte polimerize edilmiş Single Bond materyali uygulanmış grup ve polimerize edilmiş Adper Prompt-L-Pop materyali uygulanmış grubun ayrı ayrı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur (Tablo 2).

Polimerize edilmemiş Single Bond materyali uygulanan grup ve polimerize edilmemiş Adper Prompt-L-Pop materyali uygulanan grup birbirleriyle, polimerize edilmiş Single Bond materyali uygulanan grup ile polimerize edilmiş Adper Prompt-L-Pop materyali uygulanan grup ise birbirleriyle karşılaştırıldıklarında ise aralarında istatiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir (Tablo 2).

Hücre morfolojisinin belirlenmesi için hazırlanmış gruplara ilişkin bulgular

Polimerize edilmemiş Single Bond materyali grubunda yer alan örneklerin hücre morfolojilerinin düzensizleştiği ve oryantasyonunun bozulmuş olduğu dikkat çekmektedir. Arada çok sayıda piknotik hücre çekirdekleri görülmektedir. Hücre kaybını destekleyecek şekilde zemin üzerinde boşluklar bulunmaktadır. Hücre sitoplazmalarında vakuollere rastlanmıştır (Resim 1).

Polimerize edilmemiş Adper Prompt-L-Pop materyali grubunda ise stellate hücrelerin ağırlıklı olduğu ve tipik oryantasyonun kısmen gözlemlenebildiği belirlenmiştir (Resim 2). Piknotik çekirdekli hücreler bulunmakla birlikte, dismorfik çekirdek yapısının polimerize edilmemiş Single Bond grubundan daha az izlendiği ve diztoplazmik vakuollerin daha az sayıda hücre ile sınırlı olduğu görülmektedir.

Polimerize edilmiş Single Bond grubunda belirgin fusiform şekil gösteren fibroblastlar saptanmaktadır. Hücre çekirdeklerinin şekli sitoplazmanın fusiform şekilde uzadığını göstermesi açısından belirleyici özellikler taşımaktadır (Resim 3).

Polimerize edilmiş Adper Prompt L Pop grubunda yer alan örnekler incelendiğinde fusiform şeklini ve oryantasyonunu koruyan fibroblastlar belirlenmiştir (Resim 4). Kontrol grubuna benzer görüntüler elde edilmiştir.

Kontrol grubumda ise fusiform şekillerine uygun, ovoid çekirdekli olağan fibroblast morfolojisi gösteren görüntüler saptanmıştır (Resim 5).

Tartışma

Diş hekimliğinde kullanılan materyallerin sitotoksisitelerini belirlemek için yapılan histopatolojik çalışmalarda, insan veya hayvan dişlerinde hazırlanan kaviteler içerisine araştırılacak madde yerleştirilmekte ve daha sonra bu dişler histolojik olarak incelenmektedir. Yöntemin tekrarlanabilmesinin zor olması, sonuçların net bir şekilde değerlendirilememesi, kavite derinliği ve uygulama yönteminin standardize edilememesi ve günümüzde etik kurallara uymaması gibi dezavantajları olduğu bildirilmektedir (Cehreli, Turgut, Olmez, Dagdeviren, & Atilla, 2000; Kitasako et al., 2000; Magloire, Joffre, & Bleicher, 1996). Bu yönteme alternatif olarak, tekrarlanabilir ve sonuçları net olarak elde edilebilen hücre kültürü çalışmaları

gösterilmektedir. Hücre kültürü çalışmalarında araştırılması planlanacak materyalin hücreler ile doğrudan veya salınım yaparak temas etmesi sağlanmaktadır. Daha sonra çeşitli boyama yöntemleri ile hücre canlılıkları saptanmaktadır (Imazato, Tarumi, Ebi, & Ebisu, 2000; Kaga et al., 2001; Kehe et al., 2001; Tyas, 1977).

Costa ve arkadaşları(de Souza Costa, do Nascimento, & Teixeira, 2002), direkt pulpa kuafajında kalsiyum hidroksit ve self-etching sistemler grubu içinde yer alan Clearfil Liner Bond 2 materyallerinin pulpaya etkisini araştırdıkları çalışmalarında ortodontik amaç ile çekilmesi planlanmış otuz üç dişin pulpasının bilinçli bir şekilde açılmasından sonra, bu materyalleri pulpa üzerine uygulanmışlar ve araştırma sonucunda, kalsiyum hidroksitin açığa çıkmış pulpa dokusu üzerinde güvenle kullanılabileceğini, ancak CLB materyalinin; pulpa yenilenmesi ve dentin köprüsü oluşumunu engelleyen monomer salınımı nedeniyle direkt pulpa kuafajı tedavisinde kullanılmasının iyi sonuçlar vermeyeceğini bildirmişlerdir.

Çehreli ve arkadaşları(Cehreli et al., 2000), direkt pulpa kuafajında kullanılan Prime& Bond 2.1, Syntac Single Component ve Scothcbond Multipurpose Plus materyallerinin pulpa dokusu üzerindeki etkilerini histopatolojik açıdan inceledikleri çalışmalarında, on bir süt azı dişinin pulpa dokusunu açığa çıkardıktan hemen sonra materyalleri uygulamışlar ve dişleri çekmişlerdir. Histolojik kesitleri odontoblast sayısında azalma, pulpa dokusunda fibrotik değişiklikler ve enflamatuar infiltrasyon olduğunu saptamışlardır. İltihapsal reaksiyona neden olan faktörün bağlayıcı ajanlardan salınan monomerler olabileceği ve bu ajanların süt dişlerinde direkt pulpa kuafajı tedavisinde kullanılmasının doğru bir uygulama olmadığını bildirmişlerdir. Ancak pulpada oluşan değişikliklerin nedeninin kullanılan materyallerin sitotoksik etkileri mi, yoksa pulpanın patolojik immünolojik cevabı mı olduğunu belirleyememişlerdir.

Bu çalışmada, materyallerin toksik etkilerininin in vitro olarak saptanmasından sonra, sitotoksisite oranı yüksek çıkarsa in vivo çalışmanın gerekli olmadığı bilindiğinden ve etik kuralların getirdiği kısıtlamalardan, öncelikle bağlayıcı ajanların in vitro sitotoksisitesi, insan pulpası fibroblast hücreleri kullanılarak belirlenmiştir.

Shimada ve arkadaşları(Shimada et al., 2004) tarafından, yapılan çalışmada on altı sıçanın dişlerinde çürük oluşturulmuş ve sekiz sıçanın sol alt azı dişleri çürükler temizlenmeden bir kendinden asitlemeli (self-etching) bağlayıcı ajan (Clearfil SE Bond) ve kompozit materyali (Protect Liner), diğer sekizinin sol alt azı dişleri üzeri ise çürükler temizlenmeden cam iyonomer siman (Fuji IX, GC) ile restore edilmiştir. Elli üç gün sonunda çekilen dişlerden alınan kesitler hematoksilen-eozin boya yöntemi ile boyanmış ve kavitelerdeki bakteri penetrasyonlarının genişlik ve derinlikleri ölçülmüştür. Sonuç olarak, çürük lezyonları temizlenmeden bile olsa cam iyomomer veya bağlayıcı ajan ve kompozit materyalle kapatıldığında bakteri penetrasyonunun ve çürüğün ilerlemesinin azaldığı; iki materyal arasında çürüğün ilerleme hızı açısından anlamlı bir fark bulunamadığı, restoratif materyallerle kapatıldığı halde pulpada iltihabi reaksiyonların devam ettiği ve çürüğün ilerlemesinin durdurulamadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada, bakteriyel infiltrasyonu önlediği ileri sürülen Clearfil SE Bond materyali ile aynı bağlayıcı sistemler grubu içerisinde bulunan (kendinden asitlemeli sistemler) Adper Prompt-L-Pop materyalinin pulpa hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri araştırılmıştır.

Günümüzde diş hekimliğinde kullanılan materyallerin sitotoksisitelerini belirlemek için yapılan hücre kültürü çalışmaları planlanırken, oluşturulacak düzeneğin in vivo koşulları taklit etmesine özen gösterilmektedir. Vücut veya ağız içine yerleştirilecek olan materyal hücreler ile ya direkt ya da indirekt olarak ilişki içindedir. Laboratuvar koşullarında direkt ilişki, kullanılacak hücreler üzerinde araştırılacak olan materyalin doğrudan yerleştirilmesi ile; indirekt ilişki ise materyal ile hücreler arasına yerleştirilen bariyerlerden (milipor filtre (kâğıdı, dentin bariyer agar) salınımı ile gerçekleştirilmektedir (Imazato et al., 2000; Tang, Li, Ekstrand, & Liu, 1999). Hücre kültür yöntemlerinde sitotoksisite; hücre sayma, proliferasyon, enzim aktivasyonları ve bazı maddelerin sentezlenme oranları araştırılarak belirlenmektedir. Ör; TCso değeri, hücreleri 9050'sinin ölümüne neden olan konsantrasyon olarak tanımlanmakta ve toksisite için bir belirleyici olarak kullanılmaktadır (Pelka, Danzl, Distler, & Petschelt, 2000).

Spangberg(Spangberg, 1978), diş hekimliğinde kullanılan materyallerin gelişimi ile birlikte in vitro çalışmaların özellikle de hücre kültürü çalışmalarının tercih edilme oranının artığını, ancak bu çalışmaları yapacak ve sonuçlarını değerlendirebilecek kişilerin bu konuda deneyimli olması ve hücre kültürü çalışmalarında diploit hücrelerden, özellikle fibroblastlardan, daha da özen gösterilmesi gerekiyorsa insan pulpa fibroblastlarından yararlanılmasının daha iyi sonuçlar vereceğini bildirmektedir. İnsan fibroblastlarının daha az pasajlanabildiği ve çalışırken daha fazla dikkat gerektirdiği, hücre kültürlerinin, doku uyumluluğunu belirlemede kullanılan diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında bazı avantajları olduğu belirtmektedir. Hücre

kültürü yöntemlerinde, araştırmacı deney koşullarını kendi kontrol edebilmekte, in vivo yöntemlerde ise araştırmacının kontrolü dışında gelişen olaylar (travma, enfeksiyonlar, doğru konulmamış tanı) deneyin standardizasyonunu bozmaktadır. Diğer bir avantaj ise sonuçların objektif olmasıdır. Hücre kültürü sonuçlarının, histopatoloji çalışmaları sonuçları ile karşılaştırılması sonucunda daha objektif bulgular elde edildiği bilinmektedir. Hücre kültürü çalışmaları yapılarak herhangi bir materyale karşı oluşan doku cevabı değil, materyalin sitotoksisitesi belirlenmektedir. İn vitro araştırmalar sonucunda toksisitesi çok yüksek çıkan bir materyalin in vivo etkisinin araştırılmasına gerek olmadığı, ancak materyal düşük oranda sitotoksik etkili ise in vivo etkisinin de araştırılması gerektiği düşünülmektedir. Bu çalışmada, hücre kültürünün avantajları göz önünde bulundurularak ve restoratif materyallerin dentine tutunmasını sağlamak amacıyla kullanılan bağlayıcı ajanların insan pulpa fibroblastları üzerindeki etkisinin in vivo etkiye daha yakın sonuçlar vereceği düşünülerek, pulpa fibroblast hücreleri primer kültür şeklinde hazırlanmış ve tek tabakalı hücre kültürü olarak kullanılmıştır.

Geurtsen ve arkadaşları (Geurtsen et al., 1998), dişhekimliğinde kullanılan kompozit materyaller içerisinde bulunan monomer veya ek maddelerden otuz beş tanesinin 3T3, insan dişeti, insan periodontal ligamanı ve insan pulpa fibroblastları üzerindeki sitotoksik etkilerini araştırmak amacıyla yaptıkları çalışma sonunda; kompozit materyaller içerisinde bulunan kimyasal maddelere alternatif daha az toksik maddeler olduğunu, insan periodontal ligaman ve insan pulpa hücrelerinin de toksik maddelere karşı 3T3 hücrelerine göre daha hassas olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada, sitotoksik etkinin daha güvenilir bir şekilde belirlenmesi için pulpa fibroblast hücreleri seçilmiş ve sonucunda bağlayıcı ajanların polimerize edilmediğinde yüksek oranda sitotoksik etkili olduğu bulunmuştur.

Lepekhin ve arkadaşlarının (Lepekhin, Gron, Berezin, Bock, & Dabelsteen, 2002), insan yanak mukozası, periodontal ligamanı ve derisinden elde edilen fibroblastların hareket edebilme yetenekleri ve morfolojilerini karşılaştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada; yanak mukozasından elde edilen fibroblastların diğerlerinden morfoloji ve hareket kapasitesi açısından farklılıklar gösterdiğini bildirmişlerdir. Bu farklılıkların hücresel aktivite hızı ve yaşam sürelerine bağlı olduğu, hücre dışına salgılanan matriks içerisindeki maddelerin farklı olmasından değil, fibroblast alt grupları arasındaki fenotipik farklılıklardan kaynaklandığıileri sürülmüştür. Bu çalışmada, fibroblast alt grubundaki hücrelerin fenotipik farklılıkları göz önünde bulundurularak, bağlayıcı ajanların uygulanacağı dokunun içerisinde bulunan hücreler üzerindeki sitotoksik etkilerinin belirlenmesinin en doğru sonucu vereceği düşünülerek insan pulpasından elde edilen fibroblast hücrelerinin kullanılması tercih edilmiştir.

Gruber ve arkadaşları(Gruber, Kandler, Jindra, Watzak, & Watzek, 2004), hücrelerin çoğalmasını, göç etmesini, farklılaşmasını, yaşamasını ve bunları tetikleyen faktörlerin üretilmesini sağlayan lipofosfatidik asitin (LPA) insan pulpa dokusunda salgılanıp salgılanmadığını incelemek için yaptıkları çalışmada, insan pulpası için LPA'nın mitojenik aktivite gösterdiğini ve LPA' nın doku hasarının giderilmesinde görev alan faktörlerin salınmasını artırdığını bildirmişler ve pulpa fibroblast hücrelerinin heterojen bir hücre grubu olmasına karşın pulpa dokusu hasarlarının giderilmesinde görev alan mediatörlerin saptanmasında ve buna benzer in vitro araştırmalarda model hücre grubu olarak kullanılmasının gerçeğe en yakın sonuçlara ulaşılmasını sağlayacağını belirtmişlerdir. Bu çalışmada da sitotoksisite testleri için insan pulpasından elde edilen fibroblast hücreleri kullanılmıştır.

Tyas (Tyas, 1977), dişhekimliğinde kullanılan çinko fosfat materyalinin sitotoksik etkisini belirlemek için geliştirdiği yöntemde; BHK-21 hücreleri ile materyal arasına, dentin bariyeri ve sellüloz membran filtreleri yerleştirmiş ve lizozomal enzim aktivitesini belirlemek için asit fosfataz, mitokondriyal enzim aktivitesini belirlemek için ise suksinik dehidrogenaz boyama yöntemlerini kullanmıştır. Dentin bariyeri yerleştirilmiş olan grupta çinko fosfatın sitotoksik etkilerinin belirgin bir şekilde az olduğunu saptanmıştır.

Bu çalışmada, hücreler ve materyaller arasına dentin bariyeri yerleştirilmemiş, araştırılacak materyaller özel olarak hazırlanmış cam taşıyıcılar içerisine yerleştirilmiştir. Materyallerin salınması sonucunda, pulpa fibroblast hücreleri üzerindeki etkisi incelenmiş ve Tyas ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi materyaller hücreler üzerine doğrudan uygulanmamıştır. Hanks ve arkadaşları (Hanks et al., 1991), Fusobacteriyum nucleatum ve Treponema denticola isimli bakteriler veya onların ürettiği maddelerin pulpa dokusunda hasara neden olup olmadığını belirlemek için yaptıkları çalışmalarında L-929 hücrelerini kullanmışlardır. Çalışmada bakterilerin hücreler üzerine direkt etkileri ile dentin bariyeri yerleştirildiğindeki sitotoksik etkileri karşılaştırılmış ve dentin bariyerinin L-929 hücrelerindeki makromolekül sentezi depresyonunu azalttığı bulunmuştur. Bu çalışmada da bağlayıcı ajanlar direkt pulpa fibroblast hücreleri üzerine yerleştirilmemiş, özel olarak tasarlanmış bir taşıyıcı içerisinde uygulanarak materyallerden salınan bileşiklerin sitotoksik etkileri incelenmiştir.

Schweikl ve arkadaşları (Schweikl & Schmalz, 1996), bir kompozit, iki cam iyonomer dolgu materyali ve bir çinko fosfat simanın L-929 hücreleri ve insan dişetinden elde edilen fibroblastlar üzerindeki sitotoksik etkilerini; mitokondriyal dehidrogenaz aktivitesinin belirlendiği MTT yöntemi, subselüler vezikküllerin vezikül içi kompozisyonlarının belirlenmesini sağlayan nötral kırmızı boyama yöntemi, hücre kültürünün total protein içeriğinin boyanması sağlanarak proliferasyon oranını belirleyen yöntem olmak üzere üç değişik yöntemle belirlemişler ve yöntemlerin sonuçlarını karşılaştırmışlardır. MTT ve nötral kırmızı boyama yöntemlerinin iki hücre tipinde de total protein boyama yöntemine oranla daha hassas sonuçlar verdiğini ve kullanımlarının daha güvenilir olduğunu bildirmişlerdir. Bunun yanında MTT yöntemi ile cam iyonomer dolgu materyallerinin L-929 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisi saptanabilirken, insan dişeti fibroblastlarında saptanamadığı, nötral kırmızı ile boyama yönteminin ise kompozit materyalin L-929 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisinin saptanmasında daha güvenilir olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada hücre canlılıkları tripan mavisi boyama yöntemi kullanılarak belirlenmiştir.

Polimerizasyonları tam anlamıyla gerçekleştirilemediğinde dentin bağlayıcı sistemlerden, HEMA (Bouillaguet et al., 2000; Geurtsen et al., 1998; Noda et al., 2002) ve TEGDMA (Elliott et al., 2001; Geurtsen et al., 1998; Lefeuvre et al., 2004) gibi monomerlerin salındığı bilinmektedir. Günümüzde bu sistemler derin kavitelerde geniş dentin yüzeyleri üzerine veya direkt pulpa kuafajında açılmış pulpa dokusu üzerine yerleştirilmekte (Bouillaguet et al., 2001; Bouillaguet et al., 2000; Costa, Vaerten, Edwards, & Hanks, 1999; Noda et al., 2002) ve yüksek konsantrasyonlarda salınan HEMA ve TEGDMA gibi monomerler pulpa dokuları üzerinde sitotoksik etki gösterebilmektedir (Noda et al., 2002). Bağlayıcı ajanların doku uyumlulukları ile salınan monomer miktarı arasında ilişki olduğu bildirilmekte ve hücresel büyüme, hücre ölümü, mitokondriyal aktivite ve protein sentezi yeteneği üzerindeki etkileri araştırılmaktadır (Bouillaguet et al., 2000; Yoshii, 1997).

Kaga ve arkadaşları(Kaga et al., 2001), iki bağlayıcı ajanın (Scotchbond Multipurpose Plus, Liner Bond) sitotoksik etkilerini belirlemek istedikleri çalışmalarında, L-929 hücrelerini kullanmışlardır. Bağlayıcı ajanları uygulamak için araştırmacılar iç çapı 4 mm. ve yüksekliği 1 mm. olan cam taşıyıcılar yaptırmışlar ve bu taşıyıcıları her iki yandan 6mm.lik cam çubuklar ile petri kutusunun kapağına yapıştırmışlardır. Bu çalışmada ise bir cam ustasına 5 mm. yüksekliği ve 8 mm. çapı olan ufak bir silindire sağ ve solda olmak üzere tekparça olarak bağlanmış 5mm. lik kolları bulunan 35 cam taşıyıcı özel olarak hazırlatılmış ve petri kutusunun kapağına sıvı parafin yardımıyla tutturulmuştur. Kaga ve arkadaşları (Kaga et al., 2001), cam taşıyıcılar içerisine yerleştirdikleri bağlayıcı ajanların bir grubunu polimerize etmişler, bir grubunu da polimerize etmemişler ve her iki ajan için iki ayrı grup oluşturmuşlardır. Bütün grupları ve kontrol grubunu 24 saat inkübe etmişler ve bu süre sonunda tripan mavisi ile hücre canlılıklarını alan olarak belirlemişlerdir. Kaga ve arkadaşlarının çalışmalarının sonucuna benzer olarak bu çalışmada da polimerize edilen grubun canlılık yüzdelerinin , edilmeyenlere oranla belirgin bir şekilde yüksek ve kontrol grubuna yakın olduğu belirlenmiştir.

Stanislawski ve arkadaşları (Stanislawski, Daniau, Lauti, & Goldberg, 1999) tarafından, beş farklı resin modifiye cam iyonomer siman, bir metal ile kuvvetlendirilmiş cam iyonomer siman ve bir çinkooksit fosfat simanın (Photacfil, Vitremer, Compoglass, Hi-Dense, Fuji Il LC, Dyract, çinkofosfat siman) insan pulpa fibroblastları üzerindeki sitotoksik etkilerini incelemek amacıyla yapılan çalışmada; hücre canlılıkları MTT yöntemi ile ve materyallerin içerisinde bulunan monomerler ise Fourier transform IR spektrofotometre ile belirlenmiştir. Çalışma sonucunda, en yüksek toksik etki gösteren materyaller Vitremer ve Hi- Dense iken, Compoglass ve Photacfil materyallerinin en düşük toksik etkiyi gösterdiği bulunmuştur. Resin modifiye cam iyonomer simanların sitotoksik etkilerinin nedeninin iyi polimerize olmamış monomerler olduğu, metal ile kuvvetlendirilmiş cam iyonomer simanların sitotoksik etkilerinin nedeninin ise cam iyonomerlerin içerisine, abrazyona uğrama olasılıklarını düşürmek için eklenmiş olan bakır ve gümüş iyonları olduğu belirtilmektedir.

Bu çalışmada hücre canlılıkları tripan mavisi, ile belirlenmiş ve polimerizasyon yapılmayan bağlayıcı ajan gruplarında sitotoksik etkilerinin, Stanislawski ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olduğu gibi daha yüksek olduğu sonucuna varmıştır.

Costa ve arkadaşlarının (Costa et al., 1999),ölü farelerin azı dişlerinden elde edilen odontoblast benzeri hücreler (MDPC 23) üzerinde tek şişe sistemler grubunda bulunan üç ayrı bağlayıcı ajanın (Prime Bond 2.1, Single Bond, Syntac Sprint) sitotoksisitelerini belirlemek için yaptıkları çalışmalarında; bağlayıcı ajanların polimerize edildiğinde, edilmeyenlere oranla çok daha az sitotoksik etkili olduğu; ancak bütün grupların kontrol grubuna oranla daha fazla sitotoksik etkili olduğu saptanmıştır. Yaptıkları çalışmada, bu çalışmaya benzer olarak polimerize edilen ve edilmeyen bağlayıcı ajanların sitotoksik etkileri birbirleriyle ve kontrol

grubu ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada L-929 hücreleri, 24 saat boyunca ajanlar ile temas halinde bırakıldıktan sonra canlılık oranları belirlenmiş ve daha sonra hücre morfolojileri scanning elektron mikroskobunda incelenmiştir. Canlılık oranlarında belirgin bir düşüş saptanırken, hücre morfolojilerinin de polimerize olanlarda kontrole daha yakın olduğu, polimerize olmayanlar da ise sitoplazmik membran üzerinde bulunması gereken uzantıların bulunmadığı ve hücre şeklinin yuvarlaklaştığı bildirilmiştir. İnsan pulpa fibroblastı kullanılan bu çalışmada ise 24 saat inkübasyon sonunda, incelenen çalışmaya benzer olarak polimerize edilmeyenlerde canlılık oranlarının azaldığı ve hücre morfolojileri incelendiğinde; hücre sitoplazmalarında vakuolizasyonlara, çok sayıda dismorfik hücre ve piknotik hücre çekirdeklerine rastlandığı bildirilmektedir.

Reichl ve arkadaşları (Reichl et al., 2001) tarafından, yapılan bir araştırmada merkülid klorid, metil merkülid klorid, HEMA ve TEGDMA gibi materyallerin A549 (insan bronkoalveolar karsinomundan elde edilir) ve L2 (sıçan bronkoalveolarından elde edilir) hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerini belirlemek amacıyla bu hücrelerden salınan laktatdehidrogenaz oranı incelenmiş ve merkülid klorid, metil merkülid kloridin L2 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisinin HEMA ve TEGDMA'ya oranla 100-700 kat daha fazla olduğu, TEGDMA, HEMA ve metilmerkülidkloridin sitotoksik etkilerinin zamana bağlı olarak artığı belirlenmiştir. Çalışmada, materyaller uygulandıktan 48 saat sonra hücre morfolojileri de incelenmiş ve hücrelerin yapısal değişikliklere uğradığı, yuvarlaklaştığı ve lizise uğradığı bildirilmiştir. Bu çalışmada da bağlayıcı ajanların insan pulpa fibroblast hücrelerinin morfolojileri üzerindeki etkileri incelenmiş, özellikle polimerize edilmemiş gruplarda hücresel yapılarda farklılaşmalar belirlenmiştir.

Sonuç olarak, incelenen biri tek şişe sistemler, diğeri kendinden asitlemeli sistemlere (self- etching) dahil olan bağlayıcı ajanların her ikisinin de polimerizasyonu iyi bir şekilde yapılmadığında insan pulpa fibroblastları üzerinde sitotoksik etkili olduğu bulunmuş, polimerizasyon sağlandığında ise sitotoksik etkinin belirgin bir şekilde düştüğü ve bağlayıcı ajanlar kendi aralarında karşılaştırıldığında Single Bond materyalinin Adper Prompt-.-Pop materyalinden daha fazla sitotoksik olduğu saptanmıştır. Single Bond ve Adper Prompt-L-Pop materyalleri uygulanırken, içerisinde bulunan monomerlerin polimerlere dönüşümünün sağlanabilmesi için polimerizasyon sırasında üretici firmaların önerilerine dikkat edilmesi gerektiği, bu şartlar sağlandığında her iki materyalin de kullanılabileceği, ancak özellikle pulpa dokusunda iyileşmeyi sağlayan enzim ve faktörler üzerindeki etkilerinin ayrıntılı bir şekilde incelenmesi gerektiği düşünülmektedir.

İçerisinde asidik monomerler bulundurduğu için pulpa dokusu üzerinde dejeneratif değişiklikler yaratacağına inanılan, Adper Prompt-L-Pop materyalinin Single Bond materyali ile karşılaştırıldığında, daha az sitotoksik etki göstermesi ve pulpa dokusunda daha az dejeneratif değişikliğe neden olması, geleneksel bağlayıcı ajanlara alternatif olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Asit uygulamasının ortadan kalkmasıyla tek basamakta uygulanabilir olması uygulama süresinin kısalmasına neden olacağı için ve sitotoksik etkisinin çok düşük olması nedeniyle çocuklarda kullanımının avantaj olacağı düşünülmektedir. Adper Prompt-L-Pop materyali tek kullanımlık bir aplikatör olduğundan, bir kerede birden fazla dişin yapılmasının malzeme savurganlığını önleyeceği bilinmelidir.

Referanslar

Blunck, U., & Zaslansky, P. (2011). Enamel margin integrity of Class I one-bottle all-in-one adhesives-based restorations. *J Adhes Dent, 13*(1), 23-29. doi: 10.3290/j.jad.a18445

Bouillaguet, S., Gysi, P., Wataha, J. C., Ciucchi, B., Cattani, M., Godin, C., & Meyer, J. M. (2001). Bond strength of composite to dentin using conventional, one-step, and self-etching adhesive systems. *J Dent, 29*(1), 55-61. doi: 10.1016/s0300-5712(00)00049-x

Bouillaguet, S., Wataha, J. C., Virgillito, M., Gonzalez, L., Rakich, D. R., & Meyer, J. M. (2000). Effect of sub-lethal concentrations of HEMA (2-hydroxyethyl methacrylate) on THP-1 human monocyte-macrophages, in vitro. *Dent Mater, 16*(3), 213-217. doi: 10.1016/s0109-5641(00)00011-7

Cehreli, Z. C., Turgut, M., Olmez, S., Dagdeviren, A., & Atilla, P. (2000). Short term human primary pulpal response after direct pulp capping with fourth-generation dentin adhesives. *J Clin Pediatr Dent, 25*(1), 65-71. doi: 10.17796/jcpd.25.1.01m8g5033h867q63

Costa, C. A., Vaerten, M. A., Edwards, C. A., & Hanks, C. T. (1999). Cytotoxic effects of current dental adhesive systems on immortalized odontoblast cell line MDPC-23. *Dent Mater, 15*(6), 434-441. doi: 10.1016/s0109-5641(99)00071-8

De Munck, J., Van Meerbeek, B., Satoshi, I., Vargas, M., Yoshida, Y., Armstrong, S., . . . Vanherle, G. (2003). Microtensile bond strengths of one- and two-step self-etch adhesives to bur-cut enamel and dentin. *Am J Dent, 16*(6), 414-420.

de Souza Costa, C. A., do Nascimento, A. B., & Teixeira, H. M. (2002). Response of human pulps following acid conditioning and application of a bonding agent in deep cavities. *Dent Mater, 18*(7), 543-551. doi: 10.1016/s0109-5641(01)00089-6

Elliott, J. E., Lovell, L. G., & Bowman, C. N. (2001). Primary cyclization in the polymerization of bis-GMA and TEGDMA: a modeling approach to understanding the cure of dental resins. *Dent Mater, 17*(3), 221-229. doi: 10.1016/s0109-5641(00)00075-0

Geurtsen, W., Lehmann, F., Spahl, W., & Leyhausen, G. (1998). Cytotoxicity of 35 dental resin composite monomers/additives in permanent 3T3 and three human primary fibroblast cultures. *J Biomed Mater Res, 41*(3), 474-480. doi: 10.1002/(sici)1097-4636(19980905)41:3<474::aid-jbm18>3.0.co;2-i

Gruber, R., Kandler, B., Jindra, C., Watzak, G., & Watzek, G. (2004). Dental pulp fibroblasts contain target cells for lysophosphatidic Acid. *J Dent Res, 83*(6), 491-495. doi: 10.1177/154405910408300611

Haller, B. (2000). Recent developments in dentin bonding. *Am J Dent, 13*(1), 44-50.

Hanks, C. T., Craig, R. G., Diehl, M. L., & Pashley, D. H. (1988). Cytotoxicity of dental composites and other materials in a new in vitro device. *J Oral Pathol, 17*(8), 396-403. doi: 10.1111/j.1600-0714.1988.tb01304.x

Hanks, C. T., Syed, S. A., Craig, R. G., Hartrick, J. M., & Van Dyke, T. E. (1991). Modeling bacterial damage to pulpal cells in vitro. *J Endod, 17*(1), 21-25. doi: 10.1016/S0099-2399(07)80156-7

Hannig, M., Grafe, A., Atalay, S., & Bott, B. (2004). Microleakage and SEM evaluation of fissure sealants placed by use of self-etching priming agents. *J Dent, 32*(1), 75-81. doi: 10.1016/j.jdent.2003.08.005

Hashimoto, M., Ohno, H., Endo, K., Kaga, M., Sano, H., & Oguchi, H. (2000). The effect of hybrid layer thickness on bond strength: demineralized dentin zone of the hybrid layer. *Dent Mater, 16*(6), 406-411. doi: 10.1016/s0109-5641(00)00035-x

Imazato, S., Tarumi, H., Ebi, N., & Ebisu, S. (2000). Cytotoxic effects of composite restorations employing self-etching primers or experimental antibacterial primers. *J Dent, 28*(1), 61-67. doi: 10.1016/s0300-5712(99)00039-1

Inoue, K., Kurosumi, K., & Deng, Z. P. (1982). An improvement of the device for rapid freezing by use of liquid propane and the application of immunocytochemistry to the resin section of rapid-frozen, substitution-fixed anterior pituitary gland. *J Electron Microsc (Tokyo), 31*(1), 93-97.

Itota, T., Torii, Y., Sogawa, N., Sogawa, C., & Inoue, K. (1999). Cytotoxicity of a trial resin composite liner containing TiK2F6 on rat dental pulp cells. *Dent Mater J, 18*(3), 271-277. doi: 10.4012/dmj.18.271

Kaga, M., Noda, M., Ferracane, J. L., Nakamura, W., Oguchi, H., & Sano, H. (2001). The in vitro cytotoxicity of eluates from dentin bonding resins and their effect on tyrosine phosphorylation of L929 cells. *Dent Mater, 17*(4), 333-339. doi: 10.1016/s0109-5641(00)00091-9

Kehe, K., Reichl, F. X., Durner, J., Walther, U., Hickel, R., & Forth, W. (2001). Cytotoxicity of dental composite components and mercury compounds in pulmonary cells. *Biomaterials, 22*(4), 317-322. doi: 10.1016/s0142-9612(00)00184-8

Kitasako, Y., Nakajima, M., Pereira, P. N., Okuda, M., Sonoda, H., Otsuki, M., & Tagami, J. (2000). Monkey pulpal response and microtensile bond strength beneath a one-application resin bonding system in vivo. *J Dent, 28*(3), 193-198. doi: 10.1016/s0300-5712(99)00068-8

Kugel, G., & Ferrari, M. (2000). The science of bonding: from first to sixth generation. *J Am Dent Assoc, 131 Suppl*, 20S-25S. doi: 10.14219/jada.archive.2000.0398

Lefeuvre, M., Bourd, K., Loriot, M. A., Goldberg, M., Beaune, P., Perianin, A., & Stanislawski, L. (2004). TEGDMA modulates glutathione transferase P1 activity in gingival fibroblasts. *J Dent Res, 83*(12), 914-919. doi: 10.1177/154405910408301205

Lepekhin, E., Gron, B., Berezin, V., Bock, E., & Dabelsteen, E. (2002). Differences in motility pattern between human buccal fibroblasts and periodontal and skin fibroblasts. *Eur J Oral Sci, 110*(1), 13-20. doi: 10.1034/j.1600-0722.2002.00139.x

Magloire, H., Joffre, A., & Bleicher, F. (1996). An in vitro model of human dental pulp repair. *J Dent Res, 75*(12), 1971-1978. doi: 10.1177/00220345960750120901

Nakabayashi, N., Ashizawa, M., & Nakamura, M. (1992). Identification of a resin-dentin hybrid layer in vital human dentin created in vivo: durable bonding to vital dentin. *Quintessence Int, 23*(2), 135-141.

Noda, M., Wataha, J. C., Kaga, M., Lockwood, P. E., Volkmann, K. R., & Sano, H. (2002). Components of dentinal adhesives modulate heat shock protein 72 expression in heat-stressed THP-1 human monocytes at sublethal concentrations. *J Dent Res, 81*(4), 265-269. doi: 10.1177/154405910208100408

Pelka, M., Danzl, C., Distler, W., & Petschelt, A. (2000). A new screening test for toxicity testing of dental materials. *J Dent, 28*(5), 341-345. doi: 10.1016/s0300-5712(00)00007-5

Reichl, F. X., Walther, U. I., Durner, J., Kehe, K., Hickel, R., Kunzelmann, K. H., . . . Forth, W. (2001). Cytotoxicity of dental composite components and mercury compounds in lung cells. *Dent Mater, 17*(2), 95-101. doi: 10.1016/s0109-5641(00)00029-4

Schweikl, H., & Schmalz, G. (1996). Toxicity parameters for cytotoxicity testing of dental materials in two different mammalian cell lines. *Eur J Oral Sci, 104*(3), 292-299. doi: 10.1111/j.1600-0722.1996.tb00080.x

Shimada, Y., Kawashima, M., Higashi, T., Foxton, R. M., & Tagami, J. (2004). Histologic evaluation of adhesive restorations on dentin caries in rat molar teeth. *Quintessence Int, 35*(3), 200-205.

Spangberg, L. S. (1978). Correlation of in vivo and in vitro screening tests. *J Endod, 4*(10), 296-299. doi: 10.1016/S0099-2399(78)80275-1

Spencer, P., Wang, Y., Walker, M. P., Wieliczka, D. M., & Swafford, J. R. (2000). Interfacial chemistry of the dentin/adhesive bond. *J Dent Res, 79*(7), 1458-1463. doi: 10.1177/00220345000790070501

Stanislawski, L., Daniau, X., Lauti, A., & Goldberg, M. (1999). Factors responsible for pulp cell cytotoxicity induced by resin-modified glass ionomer cements. *J Biomed Mater Res, 48*(3), 277-288. doi: 10.1002/(sici)1097-4636(1999)48:3<277::aid-jbm11>3.0.co;2-t

Tang, A. T., Li, J., Ekstrand, J., & Liu, Y. (1999). Cytotoxicity tests of in situ polymerized resins: methodological comparisons and introduction of a tissue culture insert as a testing device. *J Biomed Mater Res, 45*(3), 214-222. doi: 10.1002/(sici)1097-4636(19990605)45:3<214::aid-jbm9>3.0.co;2-y

Tyas, M. J. (1977). A method for the in vitro toxicity testing of dental restorative materials. *J Dent Res, 56*(10), 1285-1290. doi: 10.1177/00220345770560103401

Wang, Y., & Spencer, P. (2004). Effect of acid etching time and technique on interfacial characteristics of the adhesive-dentin bond using differential staining. *Eur J Oral Sci, 112*(3), 293-299. doi: 10.1111/j.1600-0722.2004.00127.x

Yoshii, E. (1997). Cytotoxic effects of acrylates and methacrylates: relationships of monomer structures and cytotoxicity. *J Biomed Mater Res, 37*(4), 517-524. doi: 10.1002/(sici)1097-4636(19971215)37:4<517::aid-jbm10>3.0.co;2-5

Tablolar

Tablo 1 Single Bond, Adper Prompt-L-Pop ve kontrol örneklerinin vitalite oranları

	Single Bond örnekleri		Adper Prompt-L-Pop		Kontrol Grup
	Polimerize edilmemiş (%)	Polimerize edilmiş (%)	Polimerize edilmemiş (%)	Polimerize edilmiş (%)	(%)
Örnek 1	29,72	72,90	27,86	73,3	87
Örnek 2	26,08	74,16	28,20	83,5	92,77
Örnek3	34,40	73,07	32,43	81,25	85,96
Örnek 4	31,50	71,76	30,76	72,22	85,52
Örnek 5	15,80	72,97	29,41	84,31	91,35
Örnek 6	27,50	71,13	30,00	73,21	95,5
Örnek 7	25,60	72,46	27,90	75,92	89,23
Ortalama	27,25	712,03	29,50	77,67	89,61

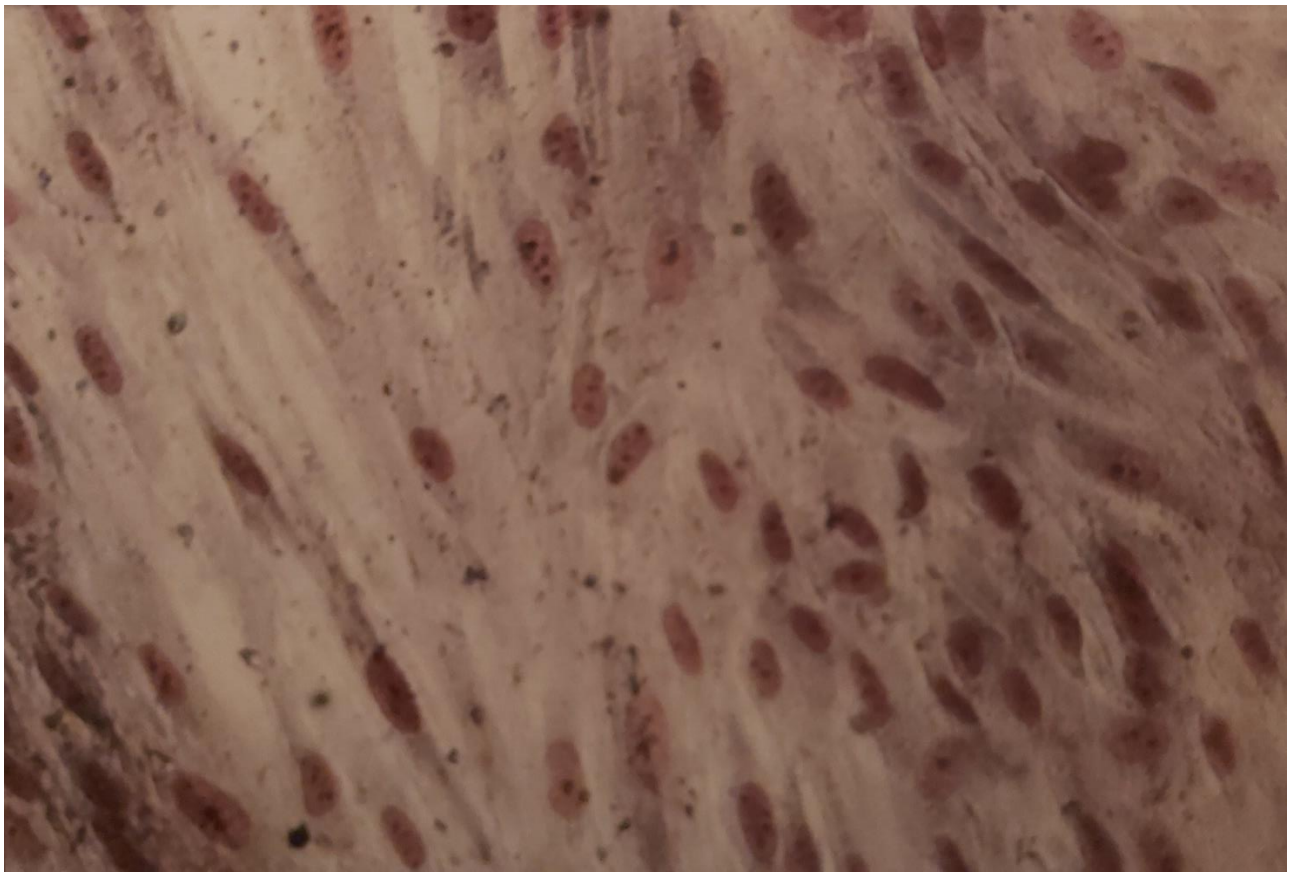
Tablo 2. Mann-Whitney U testi ile vitalite sonuçlarının ikili karşılaştırılması

	p
Polimerize edilmemiş Single Bond / Polimerize edilmemiş Adper Prompt-L-Pop	0,338
Polimerize edilmemiş Single Bond / Polimerize edilmiş Single Bond	0,002
Polimerize edilmemiş Single Bond / Polimerize edilmiş Adper Prompt-L-Pop	0,002
Polimerize edilmemiş Single Bond / Kontrol	0,002
Polimerize edilmemiş Adper Prompt-L-Pop / Polimerize edilmiş Single Bond	0,002
Polimerize edilmemiş Adper Prompt-L-Pop / Polimerize edilmiş Adper Prompt-L-Pop	0,002
Polimerize edilmemiş Adper Prompt-L-Pop / Kontrol	0,002
Polimerize edilmiş Single Bond / Polimerize edilmiş Adper Prompt-L-Pop	0,025
Polimerize edilmiş Single Bond / Kontrol	0,002
Polimerize edilmiş Adper Prompt-L-Pop / Kontrol	0,002

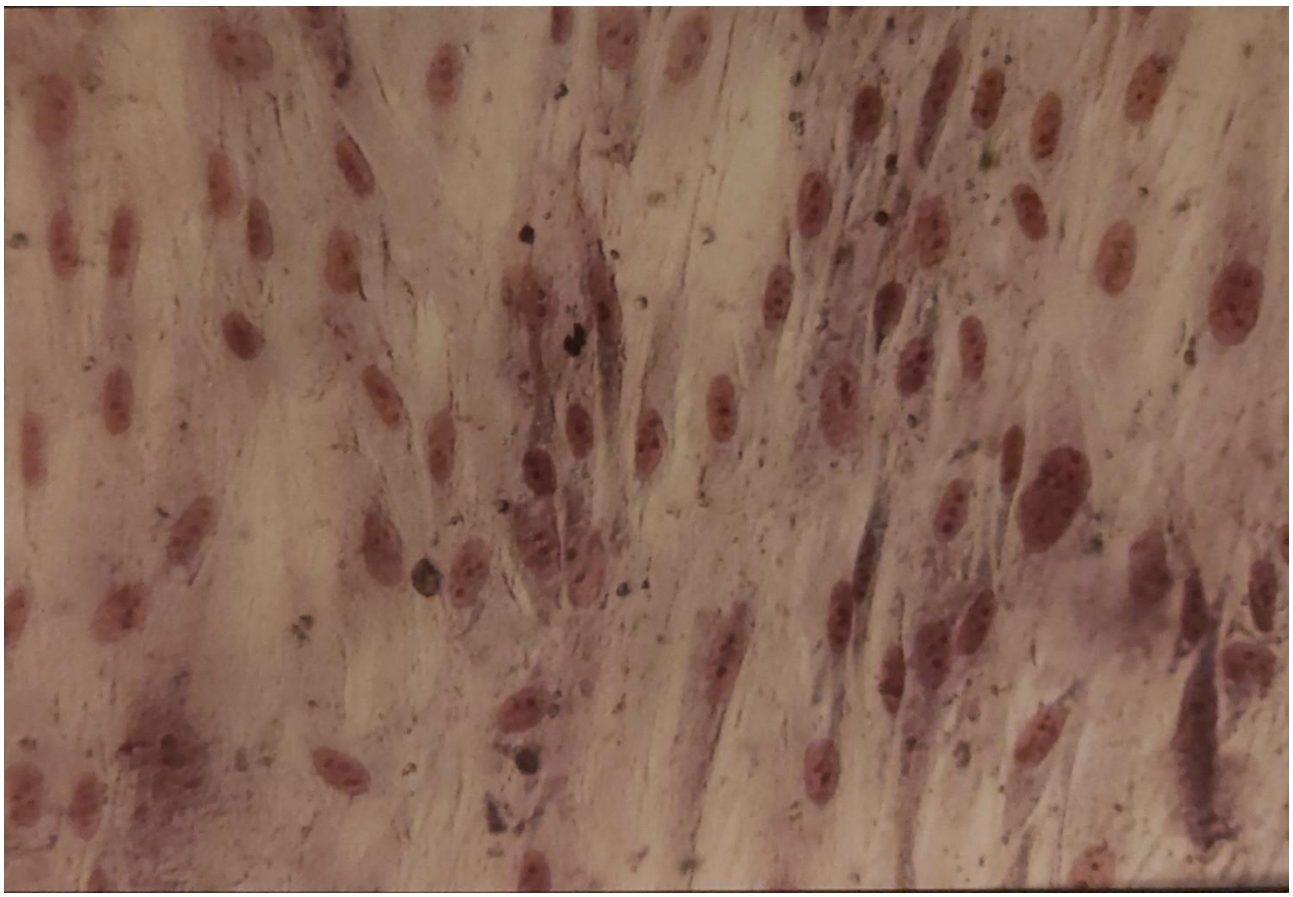
Resimler

Resim 1 Polimerize edilmemiş Single-Bond grubuna ait morfoloji mikro fotoğrafı (X700)

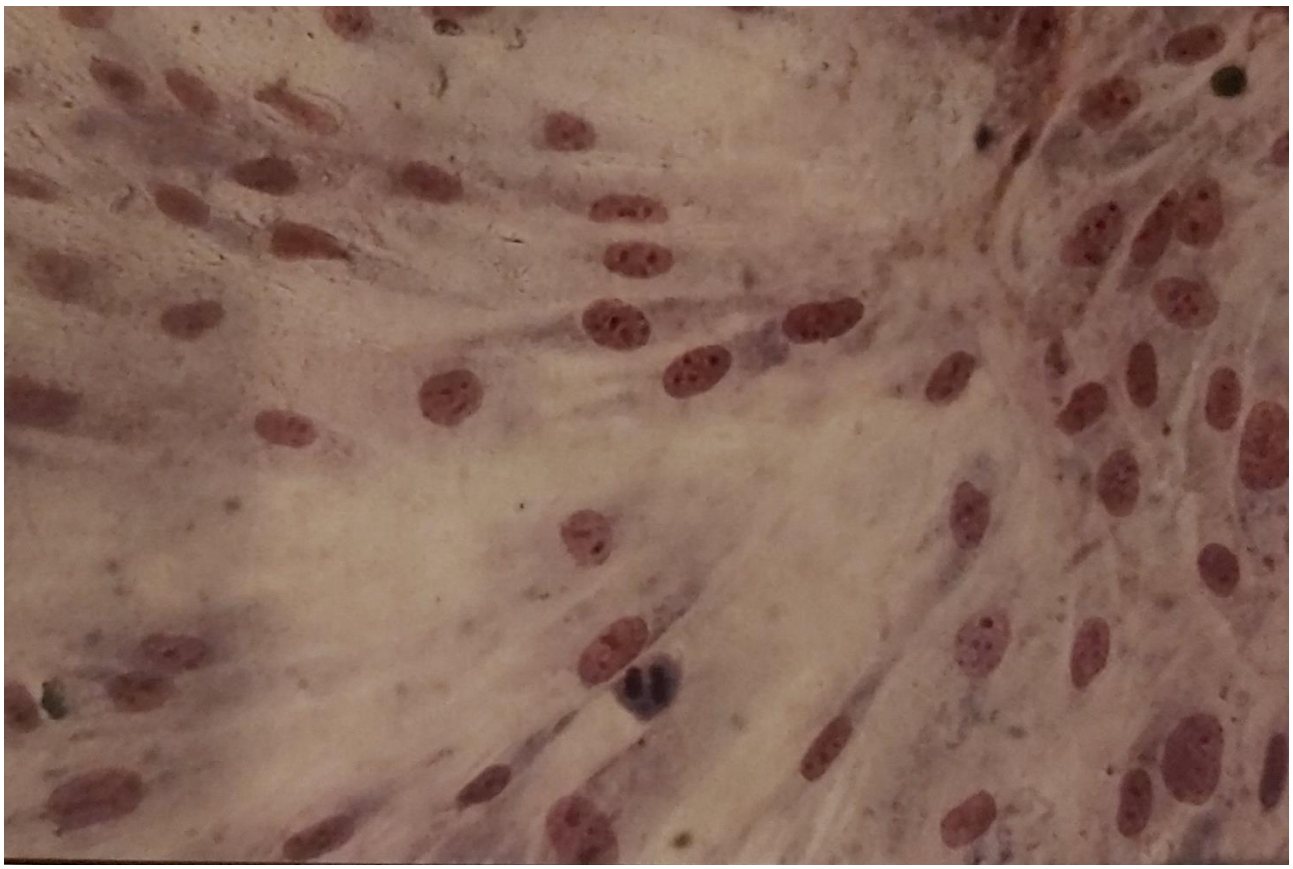
Resim 2 Polimerize edilmemiş Prompt-L-Pop grubuna ait morfoloji mikro fotoğrafı (X700)



Resim 3 Polimerize edilmiş Single-Bond grubuna ait morfoloji mikro fotoğrafı (X700)



Resim 4 Polimerize edilmiş Prompt-L-Pop grubuna ait morfoloji mikro fotoğrafı (X700)



Resim 5 Kontrol grubuna ait morfoloji mikro fotoğrafı (X700)

Presentation ID/Sunum No= 269

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Tesadüfen Teşhis Edilen Asemptomatik Elonge Stiloid Çıkıntı Olgularının Klinik ve Radyografik Olarak İncelenmesi

Doç. Dr. Ahmet Taylan Çebi

Karabük Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

Özet

Kalsifik stilohyoid ligamentin ya da stiloid çıkıntı elongasyonunun sebep olduğu kulak ve boğaz bölgesinde ağrı, ağız açıklığında kısıtlılık, yutma güçlüğü ve boğazda yabancı cisim hissi gibi kompleks belirtiler 1937'de Eagle tarafından tanımlanmıştır ve Eagle Sendromu olarak adlandırılmaktadır. Uzamış stiloid çıkıntı vakalarının %4'ü Eagle Sendromu semptomları taşımaktadır. Ortalama stiloid çıkıntı uzunluğu 2,5 cm iken; 3 cm ve üzeri uzunluktaki stiloid çıkıntılar elonge olarak tanımlanmaktadır. Eagle Sendromu'nun tedavisi asıl olarak cerrahidir. Stiloid çıkıntı ağız içinden veya dışarıdan boyun yaklaşımıyla kısaltılabilir. Baş-boyun bölgesinde sebebi bulunamayan şikayetlerin varlığında tedavi protokolünü değiştirebilmesi nedeniyle Eagle Sendromu ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. Stiloid prosesin uzaması radyolojik ve fiziksel muayene ile teşhis edilir. Panoramik radyografiler ayrıca stiloid sürecinin uzamasının teşhisinde yaygın olarak kullanılır. Bu olgu sunumlarında klinik olarak asemptomatik olan, radyografik muayenesinde tesadüfen tespit edilen uzamış stiloid çıkıntısı bulunan hastaların klinik muayene ve radyografik incelemeleri sunulacaktır.

Anahtar Kelimeler: Eagle Sendromu, Stiloid Çıkıntı, Panoramik Radyografi

Clinical and Radiographic Examination of of Incidentally Diagnosed Asymptomatic Elonge Styloid Process Cases

Abstract

Complex symptoms such as region of ear and throat pain caused by the calcific stylohyoid ligament or styloid process elongation, limitation of the mouth opening, difficulty swallowing, and foreign body sensation in the throat were defined by Eagle in 1937 and is called Eagle Syndrome. 4% of the cases of elongated styloid process have Eagle Syndrome symptoms. While the average styloid process length is 2.5 cm; styloid processes of 3 cm and above are defined as elongated. The treatment of Eagle Syndrome is mainly surgery. The styloid process can be shortened from the inside of oral cavity or the neck approach. Eagle Syndrome should be considered in the differential diagnosis, since it can change the treatment protocol in the presence of complaints that cannot be found in the head and neck region. The elongation of the styloid process is diagnosed by radiological and physical examination. Panoramic radiographs are also widely used in diagnosing the elongation of the styloid process. In these case reports, clinical examination and radiographic examinations of patients who are clinically asymptomatic and who have a elongated styloid process detected incidentally on radiographic examination will be presented.

Keywords: Eagle Syndrome, Styloid Process, Panoramic Radiography,

Giriş

Stiloid çıkıntı, arteria carotis interna ve eksterna arasında yer alan, stylomastoid foramenin önünde, temporal kemiğin alt kısmında, aşağı ve öne doğru uzanan ince silindirik yapıya sahip bir kemiktir. Stiloid çıkıntının farklı bölgelerine stylopharyngeus, styloglossus, stylohyoid kasları ve stylohyoid ve stylomandibular ligament tutunmuştur (1,2).

Stiloid çıkıntı normalde 20-30 mm uzunluğundadır. 30 mm'den fazla ölçülen stiloid çıkıntılar elonge (uzamış) stiloid çıkıntı olarak kabul edilmektedir (3). Stiloid çıkıntının uzama insidansı % 4-7 civarındadır, elonge stiloid çıkıntıya sahip hastaların ise yalnızca &4 civarı semptom göstermektedir (4). Stiloid çıkıntının uzamasına bağlı olarak gelişen semptomlar varlığı ilk olarak 1937 yılında Eagle tarafından tanımlanmış ve Eagle Sendromu olarak adlandırılmıştır. Eagle sendromunda; kulak bölgesine doğru uzanan boğaz ağrısı, boğaz bölgesinde yabancı cisim hissi, disfaji, odinofaji, baş ağrısı ve dönmesi, boyun hareketlerinde ağrı, kulakta çınlama, ağız açmada ağrı, çiğneme sırasında rahatsızlık, seste geçici farklılaşma vetükürük artışı şeklinde semptomlar görülebilir (5).

Eagle sendromunda teşhis, klinik ve radyolojik incelemelerle birlikte konulmaktadır. Panoramik radyografiler stiloid çıkıntı uzamasının teşhisinde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca kraniyofasiyal bölgedeki anatomik yapıların detaylı görüntülenebildiği konik ışınlı bilgisayarlı tomografilerde alternatiftir (6).

Eagle sendromunun radikal tedavisi stiloidin çıkıntının intraoral ya da ekstraoral yaklaşımla cerrahi olarak çıkarılması ya da kısaltılmasıdır (7). Cerrahi olmayan tedavisi ise nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar, analjezikler, antikonvülsanlar, antidepresanlar gibi ilaçların kullanımı ve steroid veya anestetik ajanların lokal infiltrasyonu şeklindedir (8).

Bu çalışmanın amacı farklı şikayet ve semptomlar ile klİniğimize başvuran hastalarda alınan panoramik radyografiler ile tesadüfen koyulan elonge stiloid çıkıntı olgularının klinik ve radyolojik değerlendirmelerini incelemektir.

Olgu sunumu

Olgular, Karabük Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'na Ekim 2018-Temmuz 2019 tarihleri arasında farklı şikayetler ve semptomlarla gelen 788 hastanın radyolojik muayenesinde tesadüfen tespit edilen elonge stiloid çıkıntılara sahip hastaların klinik ve radyolojik değerlendirmelerini içermektedir.

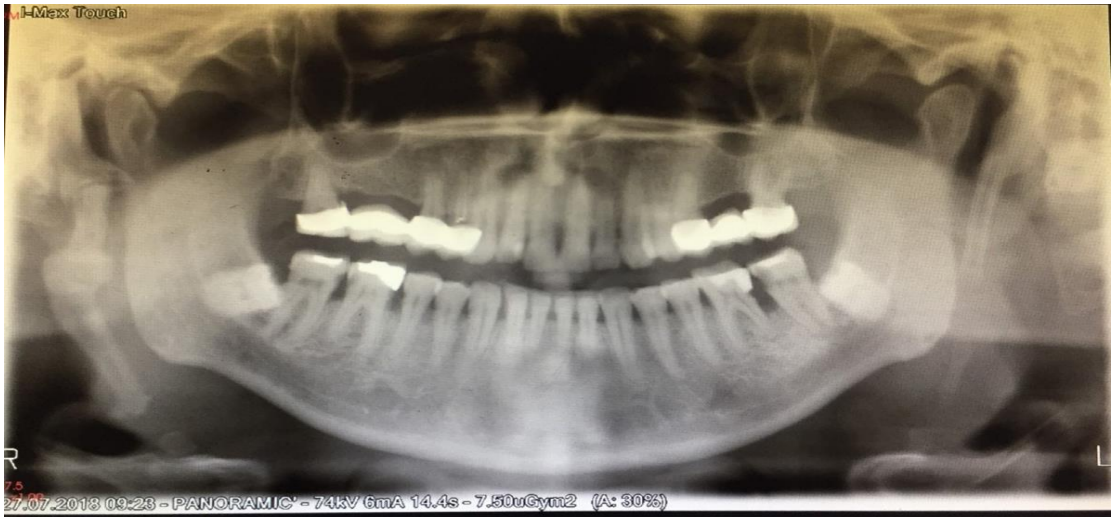
Olgu 1

45 yaşında kadın hasta sol alt mandibular molar bölgede diş ağrısı şikayeti ile başvurdu. Alınan panoramik radyografi sonucunda sol alt 1.büyük azı dişinin çekimine karar verildi. Hasta sistemik olarak hipertansiyon hastasıydı. Panoramik radyografi değerlendirilirken çift taraflı elonge stiloid çıkıntı tanısı koyuldu. Hastanın ilgili tanı ile alakalı herhangi bir semptomu yoktu.

Resim 1: Olgu 1 panoramik görüntü

Olgu 2

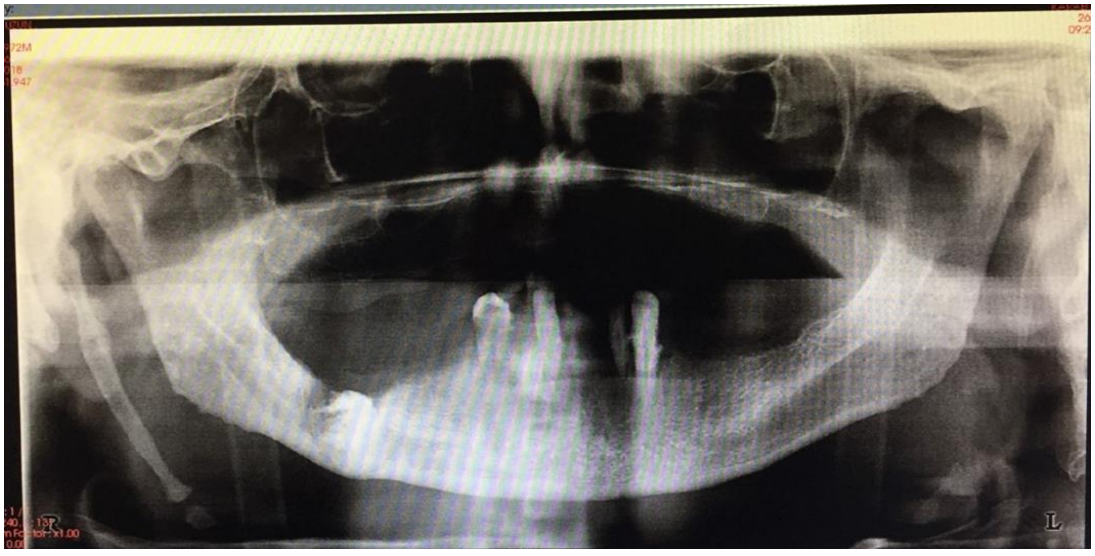
38 yaşında kadın hasta 3.molar dişlerinin kontrolü için kliniğimize başvurdu. Alınan panoramik radyografi aracılığıyla 3.molar dişlerin durumu değerlendirildi. Hasta sistemik olarak sağlıklı bir hastaydı. Panoramik radyografi değerlendirilirken çift taraflı elonge stiloid çıkıntı tanısı koyuldu. Hastanın ilgili tanı ile alakalı herhangi bir semptomu yoktu.



Resim 2: Olgu 2 panoramik görüntü

Olgu 3

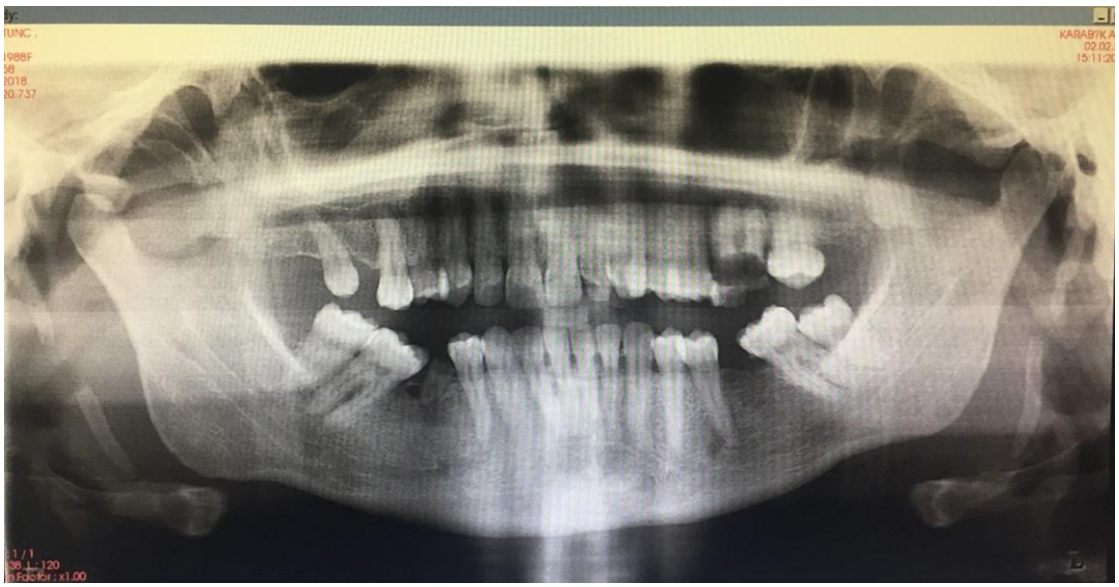
48 yaşında erkek hasta sağ alt mandibula posterior bölgede bulunan lezyon için kliniğimize başvurdu. Alınan panoramik radyografi aracılığıyla ilgili lezyonun durumu değerlendirildi. Hastanın diyabet ve kardiyovasküler hastalıkları mevcuttu. Panoramik radyografi değerlendirilirken çift taraflı elonge stiloid çıkıntı tanısı koyuldu. Hastanın ilgili tanı ile alakalı herhangi bir semptomu yoktu.



Resim 3: Olgu 3 panoramik görüntü

Olgu 4

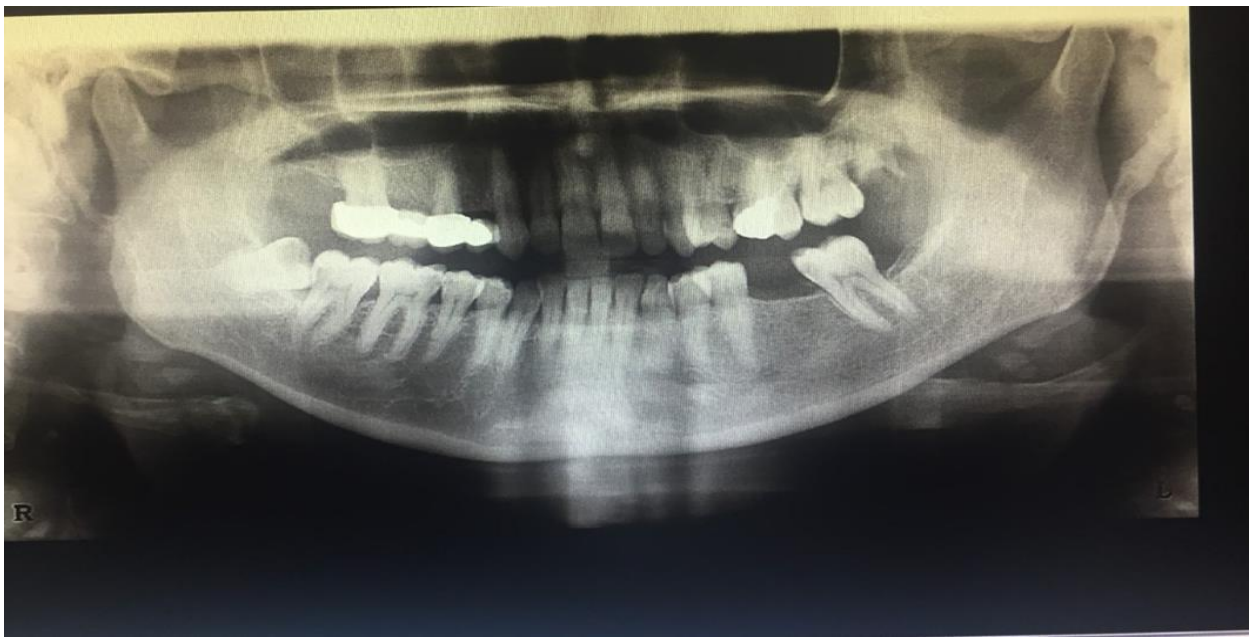
41 yaşında kadın hasta sol üst çene 1.molar dişin çekimi için kliniğimize başvurdu. Alınan panoramik radyografi aracılığıyla ilgili dişin durumu değerlendirildi. Hastada kronik böbrek yetmezliği mevcuttu. Panoramik radyografi değerlendirilirken çift taraflı elonge stiloid çıkıntı tanısı koyuldu. Hastanın ilgili tanı ile alakalı herhangi bir semptomu yoktu.



Resim 4: Olgu 4 panoramik görüntü

Olgu 5

29 yaşında kadın hasta sol üst çene 3.molar ve sağ alt çene 3.molar dişlerin çekimleri için kliniğimize başvurdu. Alınan panoramik radyografi aracılığıyla ilgili dişlerin durumu değerlendirildi. Hastada herhangi bir sistemik rahatsızlık yoktu. Panoramik radyografi değerlendirilirken çift taraflı elonge stiloid çıkıntı tanısı koyuldu. Hastanın ilgili tanı ile alakalı herhangi bir semptomu yoktu.



Resim 5: Olgu 5 panoramik görüntü

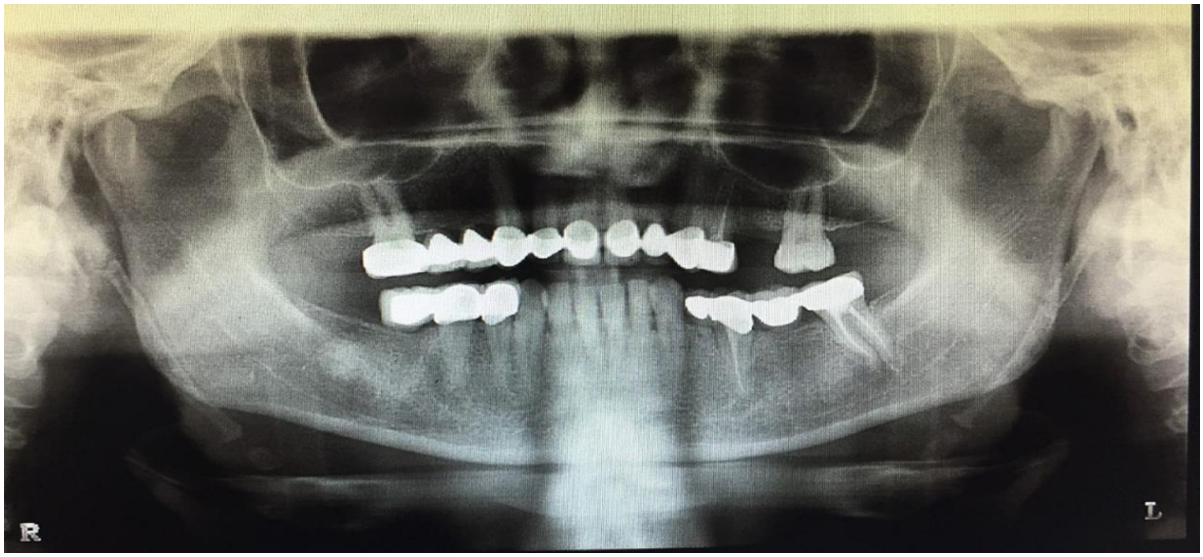
Olgu 6

25 yaşında kadın hasta sol alt çene 2.premolar bölgesindeki kemik içi lezyon için kliniğimize başvurdu. Panoramik radyografi aracılığıyla ilgili lezyonun durumu değerlendirildi. Hastada herhangi bir sistemik rahatsızlık yoktu. Panoramik radyografi değerlendirilirken çift taraflı elonge stiloid çıkıntı tanısı koyuldu. Hastanın ilgili tanı ile alakalı herhangi bir semptomu yoktu.

Resim 6: Olgu 6 panoramik görüntü

Olgu 7

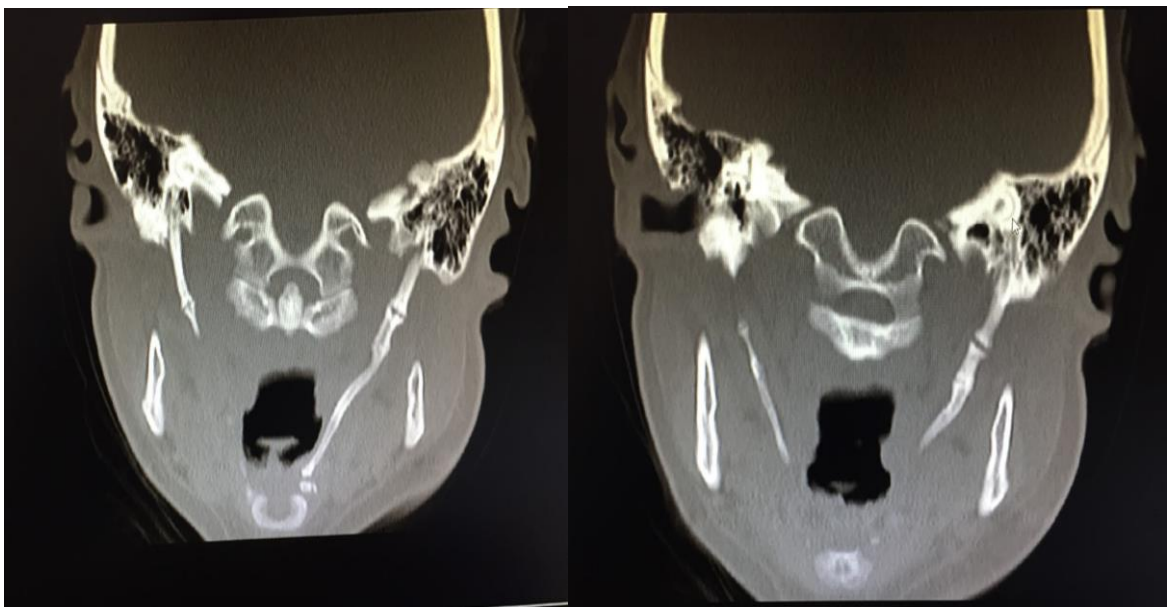
33 yaşında erkek hasta temporomandibular eklem şikayetleri için kliniğimize başvurdu. Panoramik radyografi aracılığıyla ağız içi durumu değerlendirildi. Hastada herhangi bir sistemik rahatsızlık yoktu. Panoramik radyografi değerlendirilirken çift taraflı elonge stiloid çıkıntı tanısı koyuldu. Hastanın ilgili tanı ile alakalı herhangi bir semptomu yoktu.



Resim 7: Olgu 7 panoramik görüntü

Olgu 8

37 yaşında kadın hasta temporomandibular eklem şikayetleri için kliniğimize başvurdu. Hastanın bilgisayarlı tomografi görüntüleri üzerinde değerlendirmesi yapıldı. Hastada fibromiyalji rahatsızlığı mevcuttu. Hastada çift taraflı elonge stiloid çıkıntı tanısı koyuldu. Hastanın ilgili tanı ile alakalı herhangi bir semptomu yoktu.



Resim 8: Olgu 8 bilgisayarlı tomografi görüntüsü

Tartışma

Eagle sendromu, elonge stiloid çıkıntı veya kalsifiye stilohyoid ligamentin neden olduğu, kraniyal sinirlerin uyarılmasına bağlı olarak oluşan sekonder ağrı ile karakterize, boğazda, servikofasiyal bölgede, boyunda ve temporomandibular eklem bölgesinde çeşitli semptomlara sebebiyet verebilen bir hastalıktır (3).

Stiloid çıkıntının normal uzunluğu 20-30 mm'dir. Stiloid çıkıntının 30 mm'den uzun olması elonge (uzamış) stiloid çıkıntı olarak kabul edilmektedir (9,10). Olgularımız, panoramik radyografi sonrasında tesadüfen teşhis edilen asemptomatik elonge stiloid çıkıntı hastalarıdır.

Elonge stiloid çıkıntı varlığı sıklığı toplumda %4 olarak bildirilmiştir. Bu olgularında %4'ünde de Eagle Sendromuna bağlı gelişen semptomlar görülmektedir (11). Ekim 2018-Temmuz 2019 arasında kliniğimize gelen 788 hastanın arasında 8 (%1.01) hastada elonge stiloid çıkıntı varlığı tespit edilmiş ve bu olguların tamamında ise hastalar asemptomatik olarak değerlendirilmiştir.

Radyolojik olarak elonge stiloid çıkıntı saptanmasına rağmen bazı hastalarda semptomlar görülmeyebilir. Eagle, elonge stiloid çıkıntı görülen hastalarda semptomların var olma prevalansını %0.16 olduğunu öngörmüştür (11). Çalışmamızda radyolojik olarak tesadüfen elonge stiloid çıkıntı tanısı koyulan hastaların hiçbirinde semptoma rastlanmamış ve asemptomatik hasta olarak kayda alınmıştır.

Bazı araştırmacılar elonge stiloid çıkıntı görülme sıklığının cinsiyete bağlı olarak değişmediğini, bazıları ise kadınlarda erkeklere oranla daha sık görüldüğünü rapor etmişlerdir (12). Çalışmamızda tesadüfen tespit edilen 8 elonge stiloid çıkıntı olgularının %75'i kadın %25'i ise erkek hastalardır.

Elonge stiloid çıkıntının ayırıcı tanısında; kraniyal sinir nevraljileri, temporomandibuler eklem rahatsızlıkları, servikal miyofasiyal ağrı sendromu, kronik farengotonsillit, dişlere ve dental protezlere ait problemler, farenks ve dil kökü tümörleri değerlendirilmelidir (13). Tanıda fizik muayene sırasında tonsiller bölgeni palpasyonu ile radyolojik inceleme önem taşımaktadır. Çalışmamızda da elonge stiloid çıkıntı olguları panoramik radyografi aracılığıyla teşhis edilmiş ve klinik muayene ile de değerlendirilmiştir.

Eagle sendromunun tedavisi hastanın rahatsızlık derecesine, asemptomatik ve semptomatik olması durumlarına göre değişiklik gösterse de radikal tedavisi birçok olguda cerrahi rezeksiyondur (7). Bizim olgularımızda ise hastaların hepsi asemptomatik oldukları için cerrahi müdahale yapılmamış ve hastalar takip edilmiştir.

Sonuç

Boyun rotasyonunda ağrı, boğaz ve kulak bölgelerinde ağrı, diş ve temporomandibuler eklem ağrıları, yutkunma güçlüğü ve ağız açmada ağrı, boğazda yabancı cisim hissi, tinnitus gibi yakınmalar bir hekimin günlük pratiğinde fazlaca karşılaştığı sorunlardır. Genellikle farklı sebepleri olmasına rağmen,elonge stiloid çıkıntı da bu semptomların bir nedeni olabilir. Bu sebeple bu tip semptomlara sahip hastalarda elonge stiloid

çıkıntının varlığı akılda tutulmalı ve tanıda tonsiller bölgeni palpasyonu ile radyolojik incelemelerden yararlanılmalıdır.

Kaynaklar

1. Eagle WW. Elongated styloid process; further observations and a new syndrome. Arch Otolaryngol. 1948;47(5):630-640.
2. Nalçacı R, Mısırlıoğlu M. Yaşlı bireylerde stiloid proçesin radyolojik olarak değerlendirilmesi. Atatürk Üni Diş Hek Fak Derg. 2006;16:1-6.
3. Ilgüy M, Ilgüy D, Güler N, Bayirli G. Incidence of the type and calcification patterns in patients with elongated styloid process. J Int Med Res. 2005;33:96-102.
4. Chourdia V. Elongated styloid process (Eagle's syndrome) & severe headache. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2002;54(3):238-241.
5. Fini G, Gasparini G, Filippini F, Becelli R, Marcotullio D. The long styloid process syndrome or Eagle's syndrome. J Craniomaxillofac Surg. 2000;28:123-7.
6. Scarfe WC, Farman AG, Sukovic P. Clinical applications of conebeam computed tomography in dental practice. J Can Dent Assoc. 2006;72:75-80.
7. Mayrink G, Figueiredo EP, Sato FR, Moreira RW. Cervicofacial pain associated with Eagle's syndrome misdiagnosed as trigeminal neuralgia. Oral Maxillofac Surg. 2012;16:207-10.
8. Slavin KV. Eagle syndrome: entrapment of the glossopharyngeal nerve? Case report and review of the literature. J Neurosurg. 2002,97:216-8.
9. Prasad KC, Kamath MP, Reddy KJ, Raju K, Agarwal S. Elongated styloid process (Eagle's syndrome): a clinical study. J Oral Maxillofac Surg. 2002; 60:171-175.
10. Kursoglu P, Unalan F, Erdem T. Radiological evaluation of the styloid process in young adults resident in Turkey's Yeditepe University faculty of dentistry. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Oral Endod. 2005; 100:491-494.
11. Eagle WW. Elongated styloid process; symptoms and treatment. Arch Otolaryngol. 1958;67(2):172-176.
12. Keur JJ, Campbell JP, McCarthy JF, Ralph WJ. The clinical significance of the elongated styloid process. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1986;61:399-404.
13. Strauss M, Zohar Y, Laurian N. Elongated styloid process syndrome: intraoral versus external aproach for styloid surgery. Laryngoscope. 1985; 976-979.

Presentation ID/Sunum No= 273

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Periodontitisli Bireylerde Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavinin İleri Basamak Çözücü Lipid Mediatörleri Üzerindeki Etkisinin Değerlendirilmesi

Emrah Turkmen, DDS[1*], Ceren Gokmenoglu, DDS PhD[2], Cankat Kara, DDS PhD[2], Huriye Erbak Yılmaz, MD[3]

[1] Istanbul Medipol University, Faculty of Dentistry, Department of Periodontology, Istanbul, Turkey
[2] Ordu University, Faculty of Dentistry, Department of Periodontology, Ordu, Turkey
[3] Izmir Katip Celebi University, Ataturk Education and Research Hospital, School of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Izmir, Turkey
**Corresponding Author: Emrah Turkmen*

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı periodontitisli bireylerde dişeti oluğu sıvısında (DOS) A4 (LXA_4), prostaglandin E_2 (PGE_2) ve lökotrien B_4 (LTB_4) seviyelerini değerlendirmek ve cerrahi olmayan periodontal tedavinin LXA_4 seviyeleri üzerindeki etkisini PGE_2 ve LTB_4 seviyeleri ve klinik parametreler ile karşılaştırarak belirlemektir. Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 10 kronik periodontitisli (KP) ve 10 periodontal sağlıklı olmak üzere toplam 20 birey dahil edildi. Tüm katılımcılar için plak indeksi (PI), gingival indeks (GI), sondlama derinliği (SD) ve klinik ataşman seviyesi (KAS) ölçümlerini içeren klinik parametreler kaydedildi. Klinik ölçümler ve DOS örnekleri çalışma başlangıcında ve periodontal tedavi sonrası 1. ayda alındı. DOS PGE_2, LTB_4 ve LXA_4 seviyeleri ELISA ile yöntemi ile değerlendirildi. Bulgular: KP grubunda tedavi sonrası tüm klinik parametrelerde iyileşme gözlendi ($p<0.001$). DOS PGE_2 ve LTB_4 seviyeleri KP grubunda sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunurken, periodontal tedavi sonrasında azalma gösterdi ve bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). DOS LXA_4 KP grubunda sağlıklı bireylere göre daha düşük bulundu, periodontal tedavi sonrasında ise değerleri azalma gösterdi, ancak bu farklıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p >0.05$). Ancak periodontal tedavi sonrası azalan DOS LXA_4 değerleri sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derece daha düşük bulundu ($p <0.05$). Ayrıca KP grubunda SD ile DOS LXA_4 arasında negatif korelasyon gözlendi ($r=-0.717$, $p=0.030$). Sonuç: Bu çalışmanın sınırlamaları dahilinde, LXA_4 seviyelerinin sağlıklı ve kronik periodontitisli bireylerde farklılık gösteriyor olması, ayrıca cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası seviyelerinde değişimler gözlenmesi, bu mediatörün hem periodontitisin patogenezinde hem de tedavi sonrası gerçekleşen iyileşme sürecinde yer aldığı sonucuna varılabilir.

Anahtar Kelimeler: periodontitis, periodontal tedavi, dişeti oluğu sıvısı, lipoxin A4

Effect of Non-Surgical Periodontal Treatment on Pro-Resolution Lipid Mediators In Patients With Periodontitis

Abstract

Objectives: The aim of this study was to determine the lipid mediators lipoxin A4 (LXA4), prostaglandin E2 (PGE2) and leukotriene B4 (LTB4) levels in gingival crevicular fluid (GCF) in chronic periodontitis (CP) patients before and after non-surgical periodontal treatments (NSPT). Material and Methods: A total of 20 subjects, 10 patients with CP and 10 healthy individuals were included in the study. Clinical measurements, GCF and saliva samples were obtained at the beginning and a month after NSPT. GCF PGE2, LTB4 and LXA4 levels were investigated by ELISA. Results: All clinical parameters were improved in the CP group after treatment ($p < 0.001$). GCF PGE2 and LTB4 were higher in CP group compared to healthy subjects, and decreased after non-surgical periodontal treatment and these results were statistically significant ($p < 0.05$). GCF LXA4 found to be lower in CP group compared to healthy subjects, and decreased after periodontal treatment, but these differences were not statistically significant ($p > 0.05$). However, post-treatment GCF LXA4 were found significantly lower in CP group than healthy group ($p < 0.05$). In addition, there was a negative correlation between PD and GCF total levels of LXA4 in the CP group ($r = -0.717$, $p = 0.030$). Conclusion: Within the limitations of this study, the differences on LXA4 levels between periodontally healthy and chronic periodontitis patients, as well as the changes on their levels after non-surgical periodontal treatment might be concluded that this mediator is involved in both the pathogenesis of chronic periodontitis and healing process after periodontal treatment.

Keywords: periodontitis, periodontal treatment, gingival crevicular fluid, lipoxin A_4

1. Giriş

Periodontal hastalıklar; dental biyofilmdeki periodontal patojenik bakterilere karşı konağın verdiği immün-inflamatuar yanıt sonucunda gelişen, dişi çevreleyen ve destekleyen dokuları etkileyerek diş kaybına kadar ilerleyen durumlara yol açabilen inflamatuar hastalıklardır (AAP, 1999). Konak doku ile biyofilm arasındaki dengenin bozulmadığı durumlarda inflamasyonun etkilediği bölge dişeti ile sınırlı kalmaktadır. Bu dengenin dental biyofilm lehine bozulması sonucunda ise periodontitis tablosu gelişmektedir (Lindhe, Lang ve Karring, 2008). İnflame dokuda proinflamatuar lipid mediatörler akut inflamasyona yol açarken kronik inflamasyon patolojisine sahip hastalıkların gelişmesini önlemek için sistemik ve lokal olarak proinflamatuar olayları dengeleyen endojen ileri basamak çözücü lipid mediatörleri de üretilmektedir. Bu nedenle inflamasyonu kontrol altına almak için, endojen durdurma sinyallerinin ve inflamasyonun çözülmesinin indüklenmesi gerekmektedir. Bu durum proinflamatuar lipid mediatörlerin sentezinden, pro-resolution lipid mediatörlerin sentezine geçilmesi ile gerçekleşmektedir (Levy, Clish, Schmidt, Gronert ve Serhan, 2001). İnflamasyon süreci kontrol altına alınamazsa, daha uzun dönemler boyunca süren ve daha fazla doku hasarına yol açan kronik inflamasyon durumu gelişir. Bu durum ise periodontitisin patogenezinin karakteristiğidir (Van Dyke ve Serhan, 2003).

Prostaglandin E_2 (PGE_2)ve Lökotrien B_4 (LTB_4) araşidonik asit (AA) türevli olup sırasıyla siklooksijenaz ve lipoksijenaz enzimatik yolaklar tarafından üretilen pro-inflamatuar lipid mediatörleridir. PGE_2, inflamatuar mediatörlerin, matriks metalloproteinazların (MMP) ve aynı zamanda reseptör aktivatör nükleer kappa b ligandı (RANKL) yoluyla da osteoklast oluşumunun uyarılmasını sağlayarak kemik rezorbsiyonunu artırır (Raisz, 1990). Aynı zamanda hücre proliferasyonunu ve anjiyogenezisi artırır ve konak cevabını baskılar (Wu, 2006). LTB_4 ise nötrofiller üzerindeki etkileri ile benzersiz bir fonksiyonel rol oynayarak nötrofil adezyonu ve kemotaksisini sağlar. Nötrofillerin aktivasyonuyla birlikte lizozomal enzim salınımını ve süperoksit oluşumunu uyarır (Samuelsson, Daahlen, Lindgren, Rouzer ve Serhan, 1987). İnflamasyon sırasında çeşitli proinflamatuar sitokinlerin ve mediatörlerin salınımını artırarak immün reaksiyonlarında önemli bir görev alır (Claesson, Odlander ve Jakobsson, 1992). Birçok çalışmada PGE_2 ve LTB_4 gibi pro-inflamatuar lipid mediatörlerin aşırı üretiminin periodontal hastalıkla ilişkili olduğu ve periodontal tedavi sonrasında azalma gösterdiği bildirilmiştir (Pradeep, Manjunath, Swati, Shikha ve Sujatha, 2007; Preshaw ve Heasman, 2002).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda periodontitis, astım ve kistik fibrosiz gibi kronik inflamatuar hastalıkların patogenezinde, homeostazın sağlanması için gerekli olan inflamasyonun çözülme yollarında bozukluk bulunduğu bildirilmiştir (Fredman vd., 2011; Karp vd, 2004). Bu durum periodontal inflamasyonda ileri basamak çözücü lipid mediatörlerinin rolü üzerine araştırmalar yapılmasına yol açmıştır (Kantarcı ve Van Dyke, 2005a). Son zamanlarda bu ileri basamak çözücü lipid mediatörlerinden biri olan lipoksin A_4 (LXA_4)'ün periodontitisin patogenezinde oynadığı rol üzerinde durulmaktadır (Kantarcı ve Van Dyke, 2005b). Lipoksinler uyaranlara yanıt olarak hızla sentezlenip lokal olarak etki göstermektedir. Kısa bir yarı ömre sahiptirler ve hızla inaktive olurlar (Clish, Levy, Chiang, Thai ve Serhan vd., 2000). Lipoksinlerin,

özellikle de LXA_4'ün, endojen proinflamatuar mediatörler için in vitro ve in vivo olarak güçlü bir karşı düzenleyici sinyalleri olduğu ve bu özelliğiyle lökosit bağımlı inflamasyonu inhibe ettiği bilinmektedir (Serhan, 1997). Fare modellerinde yapılan bir çalışmada, kararlı LXA_4 analoglarının uygulanmasının, P.gingivalis kaynaklı nötrofil akışını ve PGE_2 salınımını önemli ölçüde engelleyerek enfeksiyonun daha fazla yayılmasını önlediği gösterilmiştir (Pouliot, Clish, Petasis, Van Dyke ve Serhan, 2000). LXA4'ün periodontal hastalıklar için koruyucu bir rol oynadığı birkaç çalışmada gösterilmiştir (Serhan, 2004; Kantarcı ve Van Dyke, 2005b; Kantarcı, Hasturk ve Van Dyke, 2006). İn vitro bir çalışmada, ekzojen LXA_4 uygulamasının, doza bağımlı bir şekilde inflamatuar sitokinlerin oluşumu ve periodontal hastalık için önemli bir belirteç olan kemik rezorpsiyonu üzerinde inhibitör etki gösterdiği görülmüştür (Li vd., 2009). LXA_4 ile ilgili mevcut olan klinik çalışmalarda sadece hastalıklı bireyler ile sağlıklı bireyler karşılaştırılmıştır. Yapılan literatür taramasında cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası LXA_4 seviyelerinde meydana gelen değişimleri değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu bilgiler ışığında çalışmanın amacı, periodontitisli bireylerde dişeti oluğu sıvısında (DOS) LXA_4, PGE_2 ve LTB_4 seviyelerini değerlendirmek ve cerrahi olmayan periodontal tedavinin LXA_4 seviyeleri üzerindeki etkisini PGE_2 ve LTB_4 seviyeleri ve klinik parametreler ile karşılaştırarak belirlemektir.

2. Gereç ve Yöntem

2.1.Çalışma Dizaynı ve Hasta Populasyonu

Bu çalışmaya, kliniğimize başvuran, kriterlere uygun ve bilgilendirilmiş onam formu veren toplam 20 birey dahil edildi. Çalışma grupları, kronik periodontitisli 10 birey (KP grubu) ve kontrol grubu olarak periodontal sağlıklı 10 birey olmak üzere 2 gruptan oluşturdu. Çalışmanın protokolü 1975'de yayınlanan 2002'de revize edilen Helsinki Deklarasyonu ile uyumlu Ordu Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2017/117 karar no ile onaylandı.

Çalışmaya dahil edilen bireyler için; herhangi bir sistemik hastalığının olmaması, son 6 ay içinde immun sistemi veya iltihabi yanıtı etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullanmamış olması, sigara alışkanlığının bulunmaması, mevcut periodontal durumlarının etkilenmemesi için son 6 ay içerisinde hiçbir periodontal tedavi görmemiş olması, radyoterapi, kemoterapi almamış olmaları, 3. molar dişler hariç minimum 20 adet dişinin bulunması, hamilelik-emzirme ve menapoz döneminde bulunmamaları kriterleri arandı.

KP teşhisi için; klinik incelemelerinde en az iki quadrantında komşu olmayan en az iki dişte dişeti inflamasyonuyla birlikte SD ve KAS $\geq$ 5mm olan ve periodontal ve radyografik muayenelerinde alveolar kemik yıkımının tüm ağzın % 30'undan fazlasını etkilenmiş olduğu durumlar dahil edildi. Sağlıklı gruba dahil edilen bireylerde ise; dişetinde inflamasyon, ataşman kaybı ve alveolar kemik yıkımının olmaması kriterleri arandı.

2.2. Klinik Ölçümler ve Periodontal Tedavi

Her bir bireyin periodontal durumunu saptamak amacı ile klinik olarak plak indeksi (Pİ) (Silness ve Löe,1964), gingival indeks (Gİ) (Löe ve Silness,1963), sondalanabilen cep derinliği (SD) ve klinik ataşman seviyesi (KAS) ölçümleri ve radyografik değerlendirmeler yapıldı. Klinik parametreler Williams sondu (Hu-Friedy, Chicago, IL, A.B.D) kullanılarak dişlerin altı yüzeyinden kaydedildi.

Kronik periodontitis teşhisi konulan bireylere ağız bakım eğitimi, diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi işlemlerinden oluşan cerrahi olmayan başlangıç periodontal tedavisi uygulandı. Tüm cerrahi olmayan periodontal tedaviler bittikten 1 ay sonra hastalar kontrole çağrıldı. Kontrol grubunda yer alan sağlıklı bireylere ise detaylı ağız bakım eğitimi verildi. Tüm bireylerden çalışma başlangıcında ve kronik periodontitisli bireylerden cerrahi olmayan periodontal tedaviyi takiben 1. ayda DOS örnekleri ile birlikte klinik indeks ölçümleri alındı. Tüm periodontal tedaviler ve indeks ölçümleri aynı hekim (E.T.) tarafından yapıldı.

2.3. Dişeti Oluğu Sıvısı Örnekleri

DOS örnekleri, sondlamaya bağlı gerçekleşen kanama ile kontamine olmaması için klinik indeksler alındıktan 1 gün sonra toplandı. DOS toplama işlemi tüm gruplarda tek bir diş bölgesinden birer dakika arayla 2 örnek alınacak şekilde gerçekleştirildi. Sağlıklı grupta tükürük kontaminasyonunun en aza indirmek amacıyla inflamasyon belirtilerinin de bulunmadığı üst çene ön dişler bölgesi seçildi. Periodontitis grubunda ise radyografide kemik kaybı gözlemlenen, klinik inflamasyon belirtileri bulunan ve SD ve KAS $\geq$5 mm olan ve tedaviye iyi cevap verebileceği düşünülen tek köklü (ön veya premolar) diş bölgeleri seçildi. Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası 1.ayda aynı bölgelerden tekrar DOS örneği elde edildi. Örnek alınmadan

hemen önce diş yüzeyindeki supragingival plak ve yumuşak eklentiler dişeti marjinine dokunulmadan pamuk peletler yardımıyla dikkatli bir şekilde uzaklaştırıldı. Bölgenin izolasyonu pamuk rulolarla sağlandıktan sonra tükürük kontaminasyonun engellenmesi için hava spreyi ile belli bir uzaklıktan hafif bir kurutma işlemi yapıldı. Daha sonra standart emici kağıt şeritler (Periopaper®, Proflow Inc., Amitiyville, NY, USA) aproksimal bölgelerde periodontal cebin girişine hafif bir direnç hissedilecek şekilde yerleştirilerek 30 sn süresince bekletildi. Kan ve tükürük ile kontamine olan kağıt şeritler değerlendirmeye alınmadı. Buharlaşma riskinin önlenmesi amacıyla örnek alınır alınmaz kağıt şeritler DOS hacminin belirlenmesi için Periotron 8010 (Oraflow Inc, Plainview, NY, USA) cihazı ile değerlendirildi. Alınan DOS örnekleri eppendorf tüplerine yerleştirilerek analiz edilene kadar -20 °C de saklandı. DOS örneklerindeki LXA_4, PGE_2 ve LTB_4 seviyelerinin belirlenmesi işlemi ELISA yöntemi ile ticari kitler kullanılarak gerçekleştirildi.

2.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS Statistics 17.0 paket programı kullanıldı. Gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle, normal dağılım göstermeyen parametreler Mann Whitney U testiyle incelendi. Grup içi tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren parametrelerde Bağımlı T Testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerde ise Wilcoxon Testi yapıldı. Her bir grubun kendi içerisindeki parametrelerinin birbirleriyle olan korelasyonlarını değerlendirmek için Spearman'ın korelasyon testi kullanıldı. Mevcut olası tüm çoklu karşılaştırmalarda $p<0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. Bulgular

3.1. Demografik ve Klinik Bulgular

Çalışmaya toplam 20 birey dahil edildi ve iki grup arasında yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları bakımından istatistiksel olarak bir fark görülmedi ($p>0.05$).

Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucuna göre Pİ, Gİ, SD ve KAS değerlerinin KP grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p<0.001$). Ayrıca bu değerler KP grubunda tedavi sonrasında anlamlı derecede azalma gösterdi. ($p<0.05$). DOS hacimleri karşılaştırıldığında KP grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı derecede daha yüksek düzeyde tespit edildi ($p<0.001$). Aynı zamanda KP grubunda tedavi sonrasında anlamlı derecede azalma gözlendi ($p<0.05$). Ayrıca DOS hacmi KP grubunda tedavi sonrasında sağlıklı gruba göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p<0.05$).

3.2. Biyokimyasal Bulgular

DOS PGE_2 seviyeleri KP grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı derecede daha yüksek tespit edildi ($p<0.05$). Ayrıca KP grubunda tedavi sonrasında anlamlı derecede azalma gözlendi ($p<0.05$). KP grubu tedavi sonrası ile sağlıklı grup arasında ise anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

DOS LTB_4 seviyeleri incelendiğinde KP grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı derecede daha yüksek değerlerde bulundu ($p<0.05$). Aynı zamanda KP grubunda tedavi sonrasında anlamlı derece azalma tespit edildi ($p<0.05$). KP grubu tedavi sonrası ile sağlıklı grup arasında ise anlamlı bir farklılık bulunmadı. ($p>0.05$).

DOS LXA_4 seviyeleri incelendiğinde KP grubunda sağlıklı gruba göre daha düşük değerlerde tespit edilmesine rağmen anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0.05$). KP grubunda tedavi sonrasında azalma gözlenmesine rağmen az farkla istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.051$). KP grubu tedavi sonrasında ise sağlıklı gruba göre anlamlı derece daha düşük değerler gözlendi ($p<0.05$). Ayrıca KP grubunda SD ile DOS LXA_4 arasında negatif korelasyon gözlendi ($r=-0.717$, $p=0.030$).

4. Tartışma

Patojen mikroorganizmalara karşı oluşan inflamatuar yanıt sonucunda konak doku hücrelerinden proinflamatuar sitokinler ile prostaglandinler, lökotrienler gibi proinflamatuar lipid mediatörleri salınmaktadır. Patojenlerin eliminasyonu için akut inflamatuar yanıtın oluşması ve homeostazın sağlanması ideal sonuç olmakla birlikte, inflamasyon süreci kontrol altına alınamazsa kronik inflamasyon durumu gelişmektedir (Van Dyke ve Serhan 2003). Endojen ileri basamak çözücü lipid mediatörleri, inflamasyonu kontrol etmek ve kronik inflamasyon patolojisine sahip hastalıkların gelişmesini önlemek için üretilir (Levy vd., 2001). Yapılan birçok çalışmada PGE_2 ve LTB_4 ün inflamasyonun en güçlü uyarıcılarından biri olduğu, periodontal hastalıkta ortaya çıkan patofizyolojik yanıtların çoğunu indükleyebildiği gösterilmiştir (Kumar vd., 2013; Sanchez, Miozza, Delgado ve Busch, 2013). Son araştırmalara göre periodontitisin patogenezinde

homeostazı sağlayan inflamasyonun rezolusyon sürecindeki metabolizmaların bozukluğu bulunmaktadır (Kantarcı ve Van Dyke, 2005a; Van Dyke ve Serhan, 2003). LXA_4'ün bu sürece dahil olan lipid mediatörlerinden biri olduğu ve periodontitis gibi kronik inflamatuar hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Metabolik olarak kararlı analoglarının bu inflamatuar durumu azalttığı ve periodontitis üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Kantarcı ve Van Dyke, 2005b; Kantarcı vd., 2006; Serhan, 2004). Son zamanlarda LXA_4'ün kronik periodontitisteki rolü birkaç klinik çalışmada araştırılmıştır (Lütfioğlu, Aydoğdu, Sakallıoğlu, Alaçam ve Pamuk, 2016; Tarannum ve Faizuddin, 2017b). Ancak, bilindiği kadarıyla kronik periodontitisli bireylerde cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası LXA_4 düzeylerini inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesi ve sonrası DOS LXA_4 seviyeleri incelenmiştir.

Çalışmamızda beklenildiği gibi periodontal tedavi öncesi Pİ, Gİ, SD ve KAS değerlerinin, KP grubunda daha yüksek olduğu ve periodontal tedavi sonrasında anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar periodontal tedavinin etkili olduğunu, ağız hijyenin düzeldiğini, hastalık ilerlemesinin durduğunu ve inflamasyonun azaldığını göstermektedir. Ayrıca DOS hacimlerinin de periodontitiste anlamlı derecede daha yüksek bulunurken, tedavi sonrasında azaldığı gösterilmiştir. DOS miktarının sağlıklı dişeti oluğunda çok az miktarlarda bulunduğu, periodontal inflamasyonun şiddetiyle orantılı olarak arttığı ve cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası inflamasyonun çözülmesiyle azaldığı birçok çalışmada bildirilmiştir (Barros, Williams, Offenbacher ve Morelli, 2016; Griffiths, 2003). Elde ettiğimiz bulgular da bu çalışmalarla uyumludur.

Çalışmamızda periodontitisli bireylerde DOS PGE_2 ve LTB_4'ün sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu ve tedavi sonrasında azalma gösterdiği bulunmuştur. Birçok çalışmada çalışmamızla uyumlu bir şekilde, PGE_2 ve LTB4'ün kronik periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere göre daha yüksek seviyelerde olduğu, hastalığın şiddetiyle arttığı ve cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası azalma gösterdiği bildirilmiştir (Kumar vd., 2013; Kurgan vd., 2016; Pradeep vd., 2007). Çalışmamızda DOS PGE_2 ve LTB4 seviyeleri incelendiğinde KP grubunda tedavi sonrası ile sağlıklı bireyler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu durum periodontal tedavinin etkinliğiyle açıklanabilir.

Bu çalışmada DOS LXA_4 seviyeleri kronik periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylerde daha yüksek bulunmuştur ancak bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir. Elabdeen vd. (2013), tarafından 16 agresif periodontitisli ve 12 sağlıklı bireyin dahil edildiği bir çalışmada LXA_4'ün agresif periodontitisli bireylerde sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük seviyelerde olduğu bildirilmiştir (Elabdeen vd., 2013). Tarannum ve Faizuddin (2017), 45 kronik periodontitisli 45 sağlıklı bireyin değerlendirdiği bir çalışmada kronik periodontitisli bireylerin DOS LXA_4 seviyelerinin sağlıklı gruba göre anlamlı derecede daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir (Tarannum ve Faizuddin, 2017a). Yine Tarannum ve Faizuddin'in (2017), yaptıkları bir diğer çalışmada ise 40 kronik periodontitis ve 40 sağlıklı bireyin DOS'taki LXA_4 seviyelerini değerlendirilmiş ve kronik periodontitisli bireylerin sağlıklı gruba göre anlamlı derecede daha düşük olduğu bildirilmiştir (Tarannum ve Faizuddin, 2017b). Bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, kronik periodontitis grubunda sağlıklı bireylere göre LXA4 seviyesinin daha düşük olduğu görüldü. Bu bağlamda daha geniş bir hasta grubunda yapılacak bir çalışmada anlamlı sonuçlar alınabileceği düşünülebilir. Lütfioğlu vd.'nin (2016), yaptıkları çalışmada DOS'taki LXA_4 seviyeleri incelenmiş ve sağlıklı grupta tespit edilememiştir. Sigara kullanmayan generalize agresif periodontitisli bireylerde ise kronik periodontitisli bireylere göre daha düşük olmasına rağmen anlamlı bir fark gözlenmemiştir; ancak periodontitisli bireylerde LXA_4 seviyeleri gingivitisli bireylere göre daha düşük bulunmuştur (Lütfioğlu vd., 2016). Bu durum her ne kadar sağlıklı grupta tespit edilememiş olsa da periodontal hastalık şiddeti arttıkça DOS'taki LXA_4 total miktarının azalabileceği şeklinde yorumlanabilir. Ayrıca çalışmamızda KP grubunda SD ile DOS LXA_4 arasında negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki bu sonuç diğer çalışmalarla uyumluluk gösterirken (Lütfioğlu vd., 2016; Tarannum ve Faizuddin 2017), ortalama değerleri ile karşılaştırıldığında periodontal hastalık şiddeti arttıkça DOS LXA_4 seviyelerinin azaldığı şeklinde yorumlanabilir. Çalışmamızda KP grubunda SD ile DOS LXA_4 seviyeleri arasında negatif korelasyon gözlenmesi ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da kronik periodontitis grubunda DOS LXA_4 seviyelerinin daha düşük bulunması periodontal hastalık durumunda rezolusyon sürecindeki metabolizmalarda bozukluk bulunduğu ve LXA_4'ün periodontal hastalık patogenezinde rol oynadığı bulgularını desteklemektedir (Lütfioğlu vd., 2016; Pouliot vd., 2000;; Tarannum ve Faizuddin, 2017a; 2017b).

Çalışmamızda DOS LXA_4 açısından tedavi öncesi ve sağlıklı grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değilken, tedavi sonrasında sağlıklı grupla karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde daha düşük

bulunmuştur. Ayrıca KP grubundaki DOS LXA_4 cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında azalma göstermiş; ancak bu azalma az farkla istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Özetle çalışmamızda, anlamlı olmasa da periodontitiste daha düşük olan değerler, tedavi sonrasında daha da azalarak kontrol grubundan anlamlı derecede daha düşük hale gelmiştir. Literatür incelendiğinde bu sonuç, cerrahi olmayan periodontal tedavinin LXA_4 üzerindeki etkisinin değerlendirildiği ilk sonuçtur. Anti-inflamatuar bir özellik gösterdiği bilinmesine karşın, LXA_4'ün tedavi sonrası 1. ay seviyelerinde azalma görülmesi kısa yarı ömrü nedeniyle gerçekleşmiş olabilir. Bunun yanı sıra örneklemenin tedaviden 1 ay sonra tek bir zaman periyodunda tekrarlanmış olması bu mediatörün iyileşme sırasında yer aldığı mekanizmanın net olarak yorumlanmasını güçleştirmektedir. Ayrıca tedavi sonrası 1. aydaki değişimler incelendiğinden klinik olarak iyileşme gözlense bile histolojik olarak iyileşmenin devam edebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Sonuç olarak çalışmamızda LXA_4 seviyelerinin sağlıklı ve kronik periodontitisli bireylerde farklılık gösteriyor olması, ayrıca cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası seviyelerinde değişimler gözlenmesi hem kronik periodontitisin patogenezinde hem de tedavi sonrası gerçekleşen iyileşme sürecinde yer aldığını göstermektedir. Ancak LXA_4'ün bu süreçlerde oynadığı mekanizmaların tam olarak aydınlatılabilmesi için daha geniş hasta populasyonlarına ve tedavi sonrası daha erken dönemlerde başlayan uzun takipli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynakçalar

AAP (American Academy of Periodontology). (1999). The pathogenesis of periodontal diseases (position paper). *J Periodontol, 70 (4)*, 457-470.

Barros SP, Williams R, Offenbacher S, Morelli T. (2016) Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis. *Periodontology 2000, 70*, 53-64.

Claesson HE, Odlander B, Jakobsson PJ. (1992). Leukotriene B4 in the immune system. *Int J Immunopharmac, 14(3)*, 441-449.

Clish CB, Levy BD, Chiang N, Tai HH, Serhan CN. (2000). Oxidoreductases in lipoxin A4 metabolic inactivation: a novel role for 15-onoprostaglandin 13- reductase/leukotriene B4 12- hydroxydehydrogenase in inflammation. *J. Biol. Chem, 275, (33)*, 25372–25380.

Elabdeen HR, Mustafa M, Szklenar M, Rühl R, Ali R, Bolstad AI. (2013). Ratio of pro-resolving and pro-inflammatory lipid mediator precursors as potential markers for aggressive periodontitis. *PLoS One, 8 (8)*, e70838.

Fredman G, Oh SF, Ayilavarapu S, Hasturk H, Serhan CN, Van Dyke TE. (2011) Impaired phagocytosis in localized aggressive periodontitis: rescue by Resolvin E1. *PLoS One, 6 (9)*, e24422.

Griffiths GS. (2003). Formation , collection and significance of gingival crevice. *Periodontol 2000, 31 (11)*, 32–42.

Kantarcı A, Van Dyke TE. (2005a) Resolution of inflammation in periodontitis. *J Periodontol, 76 (11)*, 2168–2174.

Kantarcı A, Van Dyke TE. (2005b). Lipoxin signaling in neutrophils and their role in periodontal disease. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids, 73 (3-4)*, 289–299.

Kantarcı A, Hasturk H, Van Dyke TE. (2006). Host-mediated resolution of inflammation in periodontal diseases. *Periodontol 2000, 40*, 144–163.

Karp CL, Flick LM, Park KW, Softic S, Greer TM, Keledjian R ve ark. (2004). Defective lipoxin-mediated anti-inflammatory activity in the cystic fibrosis airway. *Nat. Immunol, 5*, 388–392.

Kumar AK, Reddy RN, Babu M, Kumar PM, Reddy VS, Chavan VC. (2013). Estimation of prostaglandin E2 levels in gingival crevicular fluid in periodontal health, disease and after treatment. *Contemp Clin Dent, 4 (3)*, 303–306.

Kurgan S, Fentoğlu Ö, Önder C, Serdar M, Eser F, Tatakis DN ve ark. (2016). The effects of periodontal therapy on gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase- 8, interleukin-6 and prostaglandin E2 levels in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodont Res, 51*, 586–595.

Levy BD, Clish CB, Schmidt B, Gronert K, Serhan CN. (2001). Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution. *Nature Immunol, 2 (7)*, 612–619.

Li G, Wu P, Xu Y, Yu Y, Sun L, Zhu L vd. (2009). The effect of lipoxin A4 on the interaction between macrophage and osteoblast: possible role in the treatment of aseptic loosening. *BMC Musculoskelet Disord, 10*, 57.

Lindhe J, Lang NP, Karring T. (2008). *Textbook of clinical periodontology and implant dentistry*. 5th ed, UK, Blackwell Publishing Ltd.

Löe H, Silness J. (1963). Periodontal disease in pregnancy I.prevelance and severity. *Acta Odontol Scand, 21*, 531-551.

Lütfioğlu M, Aydoğdu A, Sakallıoğlu EE, Alaçam H, Pamuk F. (2016). Gingival crevicular fluid interleukin-8 and lipoxin A4 levels of smokers and nonsmokers with different periodontal status: a cross-sectional study. *J Periodont Res, 51 (4)*, 471-480.

Pouliot M, Clish CB, Petasis NA, Van Dyke TE, Serhan CN. (2000). Lipoxin A(4) analogues inhibit leukocyte recruitment to Porphyromonas gingivalis: a role for cyclooxygenase-2 and lipoxins in periodontal disease. *Biochemistry, 39 (16)*, 4761– 4768.

Pradeep AR, Manjunath SG, Swati PP, Shikha C, Sujatha PB. (2007). Gingival crevicular fluid levels of leukotriene B4 in periodontal health and disease. *Journal of Periodontology, 78*, 2325-2330.

Preshaw PM., Heasman PA. (2002). Prostaglandin E2 concentrations in gingival crevicular fluid: observations in untreated chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology, 29*, 15-20.

Raisz LG. (1990). The role of prostaglandins in the local regulation of bone metabolism. *Progress in Clinical and Biological Research, 332*, 195-203.

Samuelsson B, Daahlen SE, Lindgren JA, Rouzer CA, Serhan CN. (1987) Leukotriene and lipoxins: Structures, biosynthesis, and biological effects. *Science, 237 (4819)*, 1171-1176.

Sanchez GA, Miozza VA, Delgado A, Busch L. (2013). Relationship between salivary leukotriene B4 levels and salivary mucin or alveolar bone resorption, in subjects with periodontal health and disease. *J Periodont Res, 48*, 810–814.

Serhan CN. (1997). Lipoxins and novel aspirintriggered 15-epi-lipoxins (ATL): a jungle of cell-cell interactions or a therapeutic opportunity?. *Prostaglandins, 53*, 107–137.

Serhan CN. (2004). Clues for new therapeutics in osteoporosis and periodontal disease: new roles for lipoxygenases?. *Expert Opin. Ther. Targets, 8*, 643–652.

Silness J, Löe H. (1964). Periodontal disease in pregnancy. II. correletion between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand, 22*, 121-135.

Tarannum F, Faizuddin M. (2017b). Association between lipoxin A4 and interleukin-12 in gingival crevicular fluid: a preliminary investigation. *J Periodontal Res, 52 (2)*, 210-217.

Tarannum F, Faizuddin M. (2017b). Association between lipoxin A4 and interleukin-12 in gingival crevicular fluid: a preliminary investigation. *J Periodontal Res, 52 (2)*, 210-217.

Van Dyke TE, Serhan CN. (2003). Resolution of inflammation: a new paradigm for the pathogenesis of periodontal diseases. *J Dent Res, 82 (2)*, 82–90.

Wu T. (2006). Cyclooxygenase-2 in hepatocellular carcinoma. *Cancer Treatment Reviews*, 32, 28-44.

Presentation ID/Sunum No= 439

Oral Presentation / Sözlü Sunum

CPP-ACP Kompleksi İçeren İki Farklı Diş Kreminin Sitotoksisitesinin Değerlendirilmesi

Dr. Öğr. Üyesi Türkay Kölüş[1], Dr. Öğr. Üyesi Firdevs Kahveioğlu[2]

[1]Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Ahmet Keleşoğlu Diş Hekimliği Fakültesi Diş Hastalıkları ve Tedavisi Ana Bilim Dalı

[2]Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Ana Bilim Dalı

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı, CPP-ACP kompleksi içeren iki farklı diş kreminin sitotoksisitesini karşılaştırmaktır. Materyal ve metot: Tooth Mousse (GC) ve MI Paste Plus (GC) diş kremlerinin %50 ağırlık/hacim oranında kültür medyumu ile çözeltileri hazırlandı. Bu çözeltilerin seyreltilmemiş, 1/2, 1/4, 1/8, 1/16 ve 1/32 oranında kültür medyumu ile seyreltilerinin L929 hücrelerinin canlılığı üzerine etkisine MTT testi yöntemiyle bakıldı (n=8). Diş kremi içermeyen kültür medyumu kontrol gurubu olarak değerlendirildi. Deney grubunun hücre canlılıkları kontrol grubuna oranlanarak yüzde cinsinden canlılık oranı belirlendi. Tek yönlü varyans analizi ile istatistiksel değerlendirme yapıldı. Bulgular: Hücre canlılık oranları Tooth Mousse'un seyreltilmemiş konsantrasyonunda 82,37%, 1/2 konsantrasyonunda 83,02%, 1/4 konsantrasyonunda 80,19%, 1/8 konsantrasyonunda 78,68%, 1/16 konsantrasyonunda 80,91% ve 1/32 konsantrasyonunda 92,32% oranında olduğu görülmüştür. MI Paste Plus'ta ise bu durum seyreltilmemiş konsantrasyonunda 83,83%, 1/2 konsantrasyonunda 83,85%, 1/4 konsantrasyonunda 85,15%, 1/8 konsantrasyonunda 83,92%, 1/16 konsantrasyonunda 92,65% ve 1/32 konsantrasyonunda 87,80% şeklindedir. Sonuçlar: Çalışmanın limitasyonları dahilinde içeriğinde flor bulunduran MI Paste Plus ve bulundurmayan Tooth Mousse'nin sitotoksik olmadığı görülmüştür.

Anahtar kelimeler: tooth mousse, mi paste plus, cpp-acp, sitotoksisite

Evaluation of Cytotoxicity of Two Different Dental Creams Containing CPP-ACP Complex

Abstract

Aim: The aim of this study is to compare the cytotoxicity of two different tooth creams containing CPP-ACP complex. Materials and Methods: Solutions of Tooth Mousse (GC) and MI Paste Plus (GC) tooth creams were prepared with culture medium at ratio of 50% w/v. The effect of undiluted, 1/2, 1/4, 1/8, 1/16 and 1/32 diluted solutions on the viability of L929 cells was measured by the MTT assay (n=8). Culture medium without tooth cream was considered as a control group. The cell viability of the experimental group was proportioned to the control group and the cell viability percentage was determined. Statistical evaluation was made by one-way analysis of variance. Results: Cell viability rates 82.37% in undiluted concentration, 83.02% in 1/2 concentration, 80.19% in 1/4 concentration, 78.68% in 1/8 concentration, 80.91% in 1/16 concentration and 92.32% at 1/32 concentration of Tooth Mousse. In MI Paste Plus, 83.83% at undiluted concentration, 83.85% at 1/2 concentration, 85.15% at 1/4 concentration, 83.92% at 1/8 concentration, 92.65% at 1/16 concentration and 87.80% at 1/32 concentration. Conclusion: Within the limitations of the study, it was concluded that MI Paste Plus containing fluoride and Tooth Mousse without fluoride were not cytotoxic.

Keywords: tooth mousse, mi paste plus, cpp-acp, cytotoxicity

Giriş

Süt, insan insan için oldukça önemli olmalarına rağmen uygunsuz kullanımlarında biberon çürüğü gibi olumsuzluklara yol açabilmektedir(1,2). Bunun yanında sütün çürük önleyici etkisinin olduğu da uzun bir dönemdir bilinmektedir (3). Ancak bu etkinliği gösterebilmeleri için çok büyük miktarlarda tüketilmeleri gerekmektedir. Bu nedenle araştırıcılar, çürüğü önlemek amacıyla sütün içerisindeki koruyucu faktörleri, çürük yapıcı faktörlerden ayırarak kişisel ürünler içerisinde kullanmaya yönelik çalışmalara odaklanmışlardır. CPP-ACP kompleksinin çürük önleyici etkisi üzerine öncü çalışmalar Avustralyalı Eric Reynolds tarafından 1980'lerde başlamıştır (4). Bu çalışmalar daha sonra genişlemiş Laboratuvar, hayvan ve insan çalışmaları ile CPP-ACP komplekslerinin antikaryojenik potansiyele sahip olduğu ispat edilmiştir (5). Bunun sonucu olarak ta CPP-ACP bir çok besine ve ağız bakım ürününün içeriğine girmiştir (6). Bu amaçla geliştirilen bir ürün de Tooth Mousse'tur ve başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (7). CPP-ACP kompleksinin flor ile beraber uygulanması ile daha etkili olduğu düşünülmektedir(8). Bu bağlamda MI Paste Plus, flor içerikli olarak daha yeni bir ürün olarak piyasaya sürülmüştür.

Diş hekimliği uygulamalarında kullanılan ürünler uygulandıklarında diş dokuları, yumuşak doku ve sıvılarla (tükürük, diş eti oluğu sıvısı) temas etmektedir. Canlı dokular ile temas halinde olunduğundan yeni bir materyal seçiminde, mekanik ve fiziksel özelliklerin yanında biyolojik özelliklerde göz önüne alınmalıdır. Bir materyalin biyouyumluluğunu saptamak için günümüzde çeşitli testler kullanılmaktadır. Materyallerin biyolojik özelliklerinin test edilmesine genellikle hücre kültürlerinin kullanıldığı basit in vitro test yöntemleri ile başlanır.

Bu çalışmanın amacı, CPP-ACP kompleksi içeren iki farklı diş kremi olan Tooth Mousse (GC) ve MI Paste Plus (GC)'ın sitotoksisitesini karşılaştırmaktır. Hipotezimiz, Tooth Mousse ve MI Paste Plus diş kremlerinin ikisinin de sitotoksik olduğu, MI Paste Plus'ın ise flor içermesinden dolayı sitotoksisitesinin daha yüksek olduğudur.

Gereç ve Yöntem

Tooth Mousse (GC) ve MI Paste Plus (GC) diş kremlerinin (bknz Tablo 1) %50 ağırlık/hacim oranında kültür medyumu ile çözeltileri hazırlandı. Daha sonra bu çözeltilerin seyreltilmemiş halinin yanısıra 1/2, 1/4, 1/8, 1/16 ve 1/32 oranında kültür medyumu ile seyreltilmiş çözeltileri hazırlandı.

Diş Kremi	*Üreticisi*	*Endikasyonları*
Tooth Mousse 	GC Corporation	Düşük veya orta çürü riski bulunması Beyaz leke lezyonlarının varlığı Diş hassasiyeti varlığında 6 yaş altı çocuklarda
MI Paste Plus 	GC Corporation	Orta veya yüksek çürük riski varlığında Çürüğe yatkınlığı artıran medikal durum varlığında Asidik bir ağız ortamı varlığında Erozyon varlığında Düşük plak kontrolü olan hastalarda destekleyici olarak

Tablo 1: Çalışmada test edilen diş kremleri, üreticileri ve üreticilerine göre endikasyonları

L929 hücreleri %10 FBS (Fetal bovine serum), 150 IU/ml penisilin ve 150 µg/ml streptomisin içeren DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) ve %5 CO_2 içeren 37° C sıcaklıktaki ortamda kültüre edildi. Kültüre edilen hücreler mikroskopta incelendi 96 kuyucuklu hücre kültür kabına $2x10^4$ yoğunlukta olacak şekile ekildi, 37° C'de inkübatörde 24 saat bekletildi.

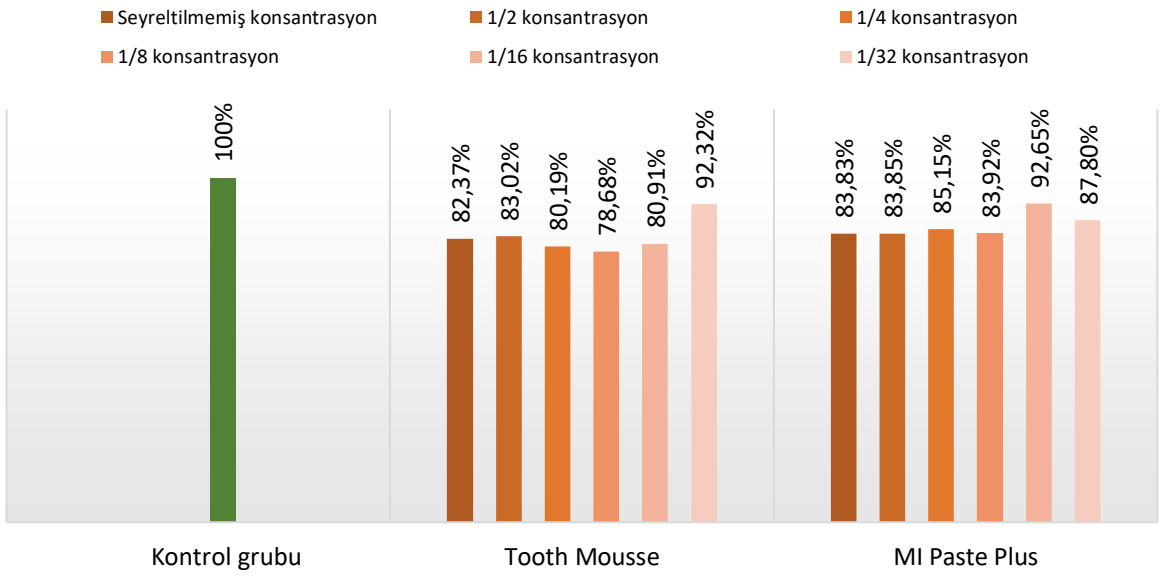
Diş kremlerinden hazırlanmış farklı oranlardaki çözeltiler 100 µl 96 kuyucuklu hücre kültür kabındaki inkübe edilmiş deney grubu hücrelerine eklendi (n=8). Kontrol grubu hücrelerine ise sadece kültür ortamı eklendi. Hücreler tekrardan 37° C'de inkübatörde 24 saat bekletildi. Bu süre sonunda hücre canlılığını belirlemek üzere kuyucuklara MTT [Cell Proliferation Kit (MTT based), Biological Industries] test kiti uygulandı. Spektrofotometre (Epoch Spectrometer, BioTek Industries) kullanılarak 540 nm dalga boyunda kuyucuklardan ölçümler alındı.

Kontrol grubu kuyucuklarından alınan ölçümlerin ortalaması alındı. Deney gruplarından alınan ölçümler kontrol grubu ortalamasına göre oranlanarak yüzde cincinden canlılık oranları elde edildi.

Gruplar arasındaki farklar SPSS (IBM) yazılımı kullanılarak tek yönlü varyans ve Tukey HSD post hoc yöntemleri ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular

Hücre canlılık oranları Tooth Mousse grubunda %78,68 ile %92,32 arasında değişirken MI Paste Plus'ta ise bu durum %83,13 ile 92,65% arasında değişmektedir. Detaylı veriler Şekil 1'de incelenebilir. İstatistiksel analiz sonucunda Tooth Mousse ve MI Paste Plus'ın herhangi bir konsantrasyonunun hücre canlılığı bakımından kontrol grubu ile farkı olmadığı bulunmuştur.



Şekil 1: Tooth Mousse ve MI Paste Plus'ın konsantrasyonlarına hücre canlılık oranları.

Tartışma

Sütten elde edilen CPP, kalsiyum fosfatı CPPACP kompleksi şeklinde stabilize edebilir ve bu kompleks antikaryojenik potansiyele sahiptir. CPP-ACP erken çocukluk çürüklerinin tedavisinde, beyaz lezyonların remineralizasyonunda, erozyonun ve hassasiyetin giderilmesinde ve ortodonti alanlarında diş hekimliğinde kullanılmaktadır (5). Çalışmamıza konu olan Tooth Mousse ve MI Paste Plus'ın uygulama endikasyonlarına Tablo 1'den bakılabilir.

Diş hekimliği ürünlerinin biyouyumluluğunu değerlendirmede üç yöntem kullanılar: in vitro testler, hayvan çalışmaları ve kullanım testleri. İn vitro testlerin ontrol imkanının daha fazla olması, tekrarlanabilme, hızlı, ucuz ve etik sorunlar olmaması gibi üstünlükleri vardır (9). Bu nedenlerden dolayı çalışmamızda yöntem olarak in vitro testler seçilmiştir. Çalışmalarda sıklıkla kullanılan devamlı hücre hatları fare fibroblastları (L929, 3T3) veya insan epitelyal (HeLa) hücreleridir (10). Dental materyallerden salınan

iyonlara L929 fare fibroblast hücrelerinin, insan fibroblast hücreleri ile benzer tepki vermesinden dolayı (11) bizim çalışmamızda hücre kültürlerinde kullanılmak üzere L929 fare fibroblastları seçilmiştir.

Flor halojen ailesinin bir üyesi olup elektronegatifliği yüksek bir elementtir. Florun organizmaya ve hücre içerisine girişiyle süper oksit üretimi artar. Bunun sonucunda ortaya çıkan hidrojen peroksit, peroksinitrit ve hidroksil radikalleri florun reaktif oksijen türleri (ROS) ile ilişkisinde belirleyici rol oynar. ROS'daki artış lipid, protein ve DNA moleküllerinde yıkılmaya sebep olur. Florid ile temas sonucunda vücutta stres cevabı faktörlerinde, sinyal transdüksiyon bileşiklerinde ve apopitozisle ilişkili proteinleri kodlayan gen ekspresyon düzeylerinde artış ortaya çıkar (12).

Çalışmamızın sonuçlarına göre "Tooth Mousse ve MI Paste Plus diş kremlerinin ikisi de sitotoksiktir, MI Paste Plus'ın ise flor içermesinden dolayı sitotoksisitesi daha yüksektir." Hipotezimizin hem ilk önermesi hem de ikinci önermesi reddedilmiştir. Tüm konsantrasyonlarda (Seyreltilmemiş, 1/2, 1/4, 1/8, 1/16 ve 1/32 oranında seyreltilmiş) her iki diş kreminin de istatistiksel olarak kontrol grubundan farkı olmadığı bulunmuştur. Ayrıca bu iki diş kremi arasında da istatistiksel olarak fark olmadığı görülmüştür.

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar in vitro sitotoksisite testine dayanmaktadır. Unutulmamalıdır ki ağız boşluğu in vitro durumdan farklıdır ve tükürük, mukus, kreatin seviyeleri, yiyecek ve içecek alımı, bakteriyel flora varlığı gibi birçok faktör içerir ve bu faktörler in vivo ortamda farklı sonuçlar çıkmasına neden olabilir.

Sonuç

Çalışmanın limitasyonları dahilinde içeriğinde flor bulunduran MI Paste Plus ve bulundurmayan Tooth Mousse'nin sitotoksik olmadığı görülmüştür.

Yazarların herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Referanslar

1. Eymirli PS, Güngör AE, Güngör HC. Süt, Süt Ürünleri ve Çocuklarda Diş Çürüğü: Bir Literatür Güncellemesi. Turkiye Klin Dishekim Bilim Derg. 2019;25(3):334–43.
2. Akgün ÖM, Görgülü S, Altun C. Süt dişlerinin önemi ve erken çocukluk çağı çürükleri The importance of primary teeth and early childhood caries.
3. Shaw JH. Effects of Dietary Composition on Tooth Decay in the Albino Rat. J Nutr. 1950 May 1;41(1):13–24.
4. Reynolds EC, Johnson IH. Effect of milk on caries incidence and bacterial composition of dental plaque in the rat. Arch Oral Biol. 1981;26(5):445–51.
5. Keskin AGDG, Güler Ç. Diş Hekimliğinde Kazein Fosfopeptit Amorf Kalsiyum Fosfat: Bir Literatür Derlemesi. Atatürk Üniversitesi Diş Hekim Fakültesi Derg. 2013;23(2):261–8.
6. Çetin B, Avşar A, Ulusoy AT. Kazein içerikli besinler ve dental ürünler. Atatürk Üniversitesi Diş Hekim Fakültesi Derg. 2011;2011(4):24–31.
7. Raphael S, Blinkhorn A. Is there a place for Tooth Mousse® in the prevention and treatment of early dental caries? A systematic review. BMC Oral Health. 2015;15(1):113.
8. Srinivasan N, Kavitha M, Loganathan SC. Comparison of the remineralization potential of CPP–ACP and CPP–ACP with 900 ppm fluoride on eroded human enamel: an in situ study. Arch Oral Biol. 2010;55(7):541–4.
9. Wataha JC. Principles of biocompatibility for dental practitioners. J Prosthet Dent. 2001;86(2):203–9.
10. Tuncer S, Demirci M. Dental materyallerde biyouyumluluk değerlendirmeleri. Atatürk Üniversitesi Diş Hekim Fakültesi Derg. 2011;2011(2):141–9.
11. Schedle A, Samorapoompichit P, Rausch-Fan X, Franz A, Füreder W, Sperr WR, et al. Response of L-929 Fibroblasts, Human Gingival Fibroblasts, and Human Tissue Mast Cells to Various Metal Cations. J Dent Res. 1995 Sep 1;74:1513–20.

12. Kurtdede E, Pekcan M, Karagül H. Florun Serbest Radikaller, Reaktif Oksijen Türleri ve Oksidatif Stres ile İlişkileri. Atatürk Üniversitesi Vet Bilim Derg. 2018;13(3):373–9.

Presentation ID/Sunum No= 8

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Pişirme Tekniklerinin Isıl İşlem Kontaminantları Üzerine Etkisi

Burhan BAŞARAN

Seyahat, Turizm ve Eğlence Hizmetleri Bölümü, Ardeşen Meslek Yüksekokulu, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Rize 53100, Türkiye
burhan.basaran@erdogan.edu.tr

Özet

İnsan sağlığının korunması ve sağlıklı nesiller için toplumların yeterli ve dengeli beslenmesi gerekmektedir. Bu kapsamda et ve et ürünleri; içerdikleri esansiyel aminoasitler, yağ asitleri, vitaminler ve mineraller açısından ön plana çıkmakta ve beslenmemizde önemli bir yer tutmaktadır. Bireylerin günlük ihtiyaç duyduğu proteinin yaklaşık % 40-60'ının hayvansal kaynaklı olması gerektiği ifade edilmiştir. Et ve et ürünlerinin besin değeri ve sağlığa olan etkisi; canlının türü, yaşam alanı, beslenme biçimi, canlının yaşı, etin depolanması ve ete uygulanan pişirme teknikleri gibi pek çok faktörden etkilenebilmektedir. Bu yüzden tüm bu süreçler ile bu süreçleri oluşturan işlem basamaklarının kontrolü etin besin değeri ve biyoyararlığı açısından oldukça önemlidir. Bu işlem basamaklarından bir tanesi de gıdaların tüketime hazır hale getirilmesinde en çok başvurulan yöntem olan pişirmedir. Buna karşın pişirme ile birlikte insan sağlığı üzerine olumsuz etkileri olabilecek bazı ısıl işlem kontaminantları da (akrilamid, furan, HMF, nitrozamin, heterosiklik amin, polisiklik aromatik karbon vb.) oluşabilmektedir. Bu çalışmanın amacı, et ve et ürünlerine uygulanan farklı pişirme tekniklerinin ısıl işlem kontaminanları üzerine olan etkisini tartışmaktır. Yapılan araştırmalarda; ızgara yapılmış etlerin yüzeylerinde akrilamid, heterosiklik amin, furan ve nitrozamin oluştuğu, tavuk etinde heterosiklik amin düzeyi en yüksek kömürde ızgara en düşük ise rosto ile pişirmede tekniğinde ölçüldüğü, kızartmada kullanılan yağ türüne göre en yüksek furan ve kloroproğanol düzeyi sırasıyla hindistan cevizi yağı, palm yağı ve mısır yağı kullanımıyla oluştuğu gibi farklı bulgulara ulaşılmıştır. Pek çok araştırmacı kara ve deniz hayvanlarına ait et ürünlerinin pişirilmesiyle ortaya çıkan farklı düzeydeki ısıl işlem kontaminantlarına yaşam boyu süren beslenmeye dayalı maruziyetle birlikte çeşitli kanser türlerine yakalanma riskini artırdığını ifade etmişlerdir. Yaşamın devamı için et ve ürünleri ile diğer gıdaları tüketmek zorundayız. Fakat beslenmemizde hangi gıdayı ne sıklıkta ve miktarda tüketeceğimiz sağlığımız açısından oldukça önemlidir. Bu durum tüketicilerin ısıl işlem kontaminantları bakımından gizli bir tehlike ile karşı karşıya kaldığını açıkça göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Akrilamid, Furan, Nitrozamin, Heterosiklik amin, Polisiklik aromatik hidrokarbon.

Giriş

Et ve et ürünlerinin besin değeri ve sağlığa olan etkisi; canlının türü, yaşam alanı, beslenme biçimi, yaşı, etin depolanması ve ete uygulanan pişirme metotları gibi pek çok faktörden etkilenebilmektedir. Bu yüzden tüm bu süreçler ile bu süreçleri oluşturan işlem basamaklarının kontrolü etin besin değeri ve biyoyararlığı açısından oldukça önemlidir. Bu işlem basamaklarından bir tanesi de gıdaların tüketime hazır hale getirilmesinde en çok başvurulan yöntem olan pişirme metotlarıdır. Pişirmek ifadesi; arzu edilen karakteristik özelliklerini kazandırmak için bir gıda maddesinin belirli bir ısıda tutularak tüketime hazır hale getirilmesi şeklinde tanımlanabilir. Gıdaların pişirilerek tüketime hazır hale getirilmesinde kullanılan pek çok metot vardır. Bu metotlar günümüzde de geliştirilmeye halen devam etmektedir. Gıdanın pişirilmesi sadece lezzet açısından değil aynı zamanda mikroorganizmaların kabul edilebilir seviyeye indirilmesi ya da

tamamen inhibe edilebilmesini sağlayarak gıdanın raf ömrüne ve insan sağlığına katkı sağlayan bir işlemdir. Buna karşın pişirme ile birlikte insan sağlığı üzerine olumsuz etkileri olabilecek bazı ısıl işlem kontaminantları da (akrilamid, furan, kloropropaneller, nitrozamin, heterosiklik amin, polisiklik aromatik karbon vb.) oluşabilmektedir. Pek çok araştırmacı, kara ve deniz hayvanlarına ait et ürünlerinin pişirilmesiyle (etin cinsi, hazırlama şekli, pişirme metodu, sıcaklık ve süre dahil) ortaya çıkan farklı düzeydeki ısıl işlem kontaminantlarına yaşam boyu süren beslenmeye dayalı maruziyetle birlikte çeşitli kanser türlerine yakalanma riskini artırdığını ifade etmişlerdir (Navaro et al., 2004; Sugimura et al., 2004; Hu et al., 2008; Ferguson, 2010; Gnagnarella et al. 2018; NCI, 2019). Bu çalışmanın amacı, et ve et ürünlerine uygulanan farklı pişirme tekniklerinin ısıl işlem kontaminantları üzerine olan etkisini tartışmaktır.

Isıl İşlem Kontaminantları

Bu çalışmada nitrozamin, akrilamid, heterosiklik amin, polisiklik aromatik hidrokarbon, furan ve kloropropanellere yönelik gerçekleştirilen araştırmalar içerik analiziyle incelenmiş ve değerlendirilmiştir.

Nitrozamin

Nitrosaminler, R2N − N = O kimyasal yapısına sahip organik bileşiklerdir, burada R genellikle bir alkil grubu olup bir amine bağlı bir nitrozo grubu (NO+) içermektedirler. Gıdalarda nitrozamin oluşumları kimyasal ve/veya mikrobiyal olarak gerçekleşmektedir. Gıda maddelerinde bulunan serbest aminoasitlerin bakteriler tarafından dekarboksilasyonu sonucu ya da gıdalara ilave edilen nitrit ve nitrat tuzlarının aminlerle reaksiyonu sonucunda ve temel olarak yüksek sıcaklıklarda nitrozaminler oluşmaktadır. Bazı nitrozamin bileşikleri (dimetilnitrozamin, nitrozopiperidin ve nitrozoprolidin) Uluslararası IARC tarafından insanlar için olası (Grup 2A) kanserojen bileşikler olarak tanımlanmıştır.

Akrilamid

Akrilamid; ilk kez 1893 yılında Almanya'da kimyasal bir bileşik olarak bulunmuş ve baraj, tünel, su arıtma, kağıt, tekstil gibi sektörlerde yaygın olarak kullanılan bir kimyasal ajandır (NIH, 2018). AA gıdalardaki varlığı ise ilk kez 2002 yılında İsveç'te bir grup bilim adamı tarafından ortaya konmuştur (Tareke et al., 2002). Gıdalarda akrilamid oluşumu birçok mekanizmayla açıklanmıştır. Bu mekanizmalardan en önemlisi özellikle asparajin aminoasidi ile indirgen şeker varlığında ısıl işlemle gerçekleşen Maillard reaksiyonudur Stadler et al., 2002). IARC, akrilamidi insanlar için muhtemel kanserojen olan Grup 2A'da tanımlamıştır (IARC, 2020).

Heterosiklik Aminler

Heterosiklik aminler ilk kez 1977 yılında Japon bilim adamları tarafından keşfedilmiştir (Sugimura, 1977). Heterosiklik aminler, kreatin, kreatinin, amino asitler ve şekerler gibi öncü bileşiklerin Maillard reaksiyonu ile katalizlenmesi sonucu oluşan bileşiklerdir (Jägerstad et al., 1991, Khan et al., 2017). Bu oluşum sıcaklık bağımlıdır ve 100-300°C arasında oluşan heterosiklik aminler IQ-tip veya aminoimidoazoazarenler (AIA) olarak bilinirken, 300°C üzerindeki sıcaklıklarda oluşan heterosiklik aminler ise IQ-tip olmayan veya aminokarboniller olarak bilinmektedir. Günümüze kadar farklı kaynaklardan 25'den fazla heterosiklik amin izole edilmiştir (Puangsombat et al., 2012). IARC, heterosiklik aminlerin sekizini (MeIQ, MeIQx, PhIP, AαC, MeAαC, Trp-P-1, Trp-P-2 ve Glu-P-1) ve IQ'yu sırasıyla insanlar için olası ve muhtemel kanserojen olan Grup 2B ve 2A'da tanımlamıştır (IARC, 2020).

Polisiklik aromatik hidrokarbon

Polisiklik aromatik hidrokarbonlar, çok farklı kimyasal kompozisyonda ve çeşitli toksisite seviyesinde çok sayıda üyesi olan, 2 ya da daha fazla benzen halkasına sahip organik bileşiklerden oluşan bir gruptur (Lawal, 2017). Polisiklik aromatik hidrokarbonların gıdalarda bulunması hava, su, toprak gibi çevresel faktörler aracılığıyla olabileceği gibi ısıl işleme bağlı olarak ta oluşabilmektedir (Singh et al., 2016). Polisiklik aromatik hidrokarbonlar, selüloz, pektin, malik asit, steroller gibi organik materyallerin eksik yanması sonucu ortaya çıkmaktadır (Richter and Howard, 2000). IARC, insanlar için Benzo[a]piren'i (BaP)

kanserojenik olan Grup 1, Dibenz[a,h]anthracene'i muhtemel kanserojenik olan Grup 2A ve Benz[a]anthracene, Benzo[b]fluoranthene, Benzo[k]fluoranthene, Naphthalene ise olası kanserojenik olan Grup 2B'de tanımlamıştır (IARC, 2020).

Furan

Furan; alkol, aseton gibi birçok organik çözücüde çözünebilen, son derece uçucu ve yanıcı özellikte olan ve C_4H_4O molekül formülüne sahip heterosiklik ve aromatik yapıda bir bileşiktir (NIH, 2020). Maillard Reaksiyonu başta olmak üzere çeşitli aminoasitlerin neden olduğu reaksiyonlar sonucunda yüksek sıcaklıkta oluşmaktadır (Becalski and Seaman, 2005). Furan, Uluslararası Kanser Araştırma Merkezi (IARC) tarafından insanlar için olası kanserojen olan Grup 2B'de tanımlanmıştır (IARC, 2020).

Kloropropanoller

Kloropropanoller ve esterleri, yüksek sıcaklık altında yağın rafinasyonu esnasında lipit ve kloridlerden oluşmaktadır (Pudel et al., 2011). IARC, 1,3-dichloro-2-propanol (1,3-DCP), 3-monochloro-1,2-propanediol yağ asidi esterlerinin (3-MCPD) insanlar için olası karsinojen olan Grup 2B'de, glisidolü ise muhtemel karsinojen olan Grup 2A'da tanımlamıştır (IARC, 2020). EFSA, 3-MCPD'in günlük tolere edilebilir limitini 0.8 µg/kg va gün, JECFA ise geçici maksimum günlük kabul edilebilir alımı ise 4 µg/kg va gün olarak belirlemiştir (JECFA, 2017; EFSA, 2018).

Pişirme tekniklerinin ısıl işlem kontaminantları üzerine etkisi

Kara ve deniz hayvanları etlerinin pişirilmesinde kullanılan tekniklerin ısıl işlem kontaminantları üzerine etkisini inceleyen araştırmalarda; Chen and Lin (1997), en yüksek polisiklik aromatik karbon düzeyine sırasıyla kömür alevi, dumanlama, kızartma ve buharda pişirme yöntemlerinin neden olduğunu, Sinha and Rothman (1998), ızgara yöntemi ile yüksek ısıya bırakılan etlerde ikinci dakikadan sonra heterosiklik amin ve polisiklik aromatik karbon düzeyinin hızla artış gösterdiğini, Crews et al., (2001), ciğ ette 3-MCPD'nin tespit edilmediğini buna karşın etin derin yağda kızartılmasıyla ızgara ve fırınlama göre daha yüksek düzeyde 3-MCPD'nin oluştuğunu, Tareke et al., (2002), pişirme tekniğinin akrilamid düzeyi üzerine etkisi olduğunu, Navaro et al., (2004), ızgara yapılmış etlerin yüzeylerinde heterosiklik amin ve nitrozamin oluştuğunu, Sugimura et al., (2004), balığın yüksek sıcaklıkta pişirilmesiyle heterosiklik amin ve polisiklik aromatik karbonların oluştuğunu, Liao et al., (2010), tavuk etinde heterosiklik amin düzeyi en yüksek kömürde ızgara en düşük ise rosto ile pişirme tekniğinde ölçüldüğünü, Öz et al., (2010), balık etinde heterosilik amin düzeyine neden olan pişirme tekniklerinin çoktan aza doğru mikrodalga, fırınlama, elektrikli ısıtıcı, tavada kızartma ve barbekü şeklinde sıralandığını, Çiçek ve Bulgan (2013), et ürünlerinde kaynatma ile yapılan pişirmelerde heterosiklik amin oluşumunun engellendiğini, Pérez-Palacios et al., (2013), balıklarda furan bileşikleri düzeyini azaltmak için kızartma yerine elektrikli ızgara ve mikrodalganın daha iyi sonuç vereceğini, Öz ve Kotan (2016), balık türü ve pişirme şeklinin balıklarda heterosiklik amin düzeyi üzerine oldukça önemli etkisi olduğunu, Trevisan et al., (2016) ve Michalak et al., (2017), kırmızı ette en yüksek akrilamid düzeyine fırınlamanın neden olduğunu ifade etmişlerdir.

Kara ve deniz hayvanları etleri pişirme öncesi pek çok farklı işleme tabi tutulmaktadır. Bu işlemlerden biriside balıkların çeşitli un, baharat ve soslarla kaplanmasıdır. Söz konusu kaplama malzemelerin pişirme ile birlikte ortaya çıkan ısıl işlem kontaminantları üzerine etkisinin incelendiği araştırmalarda; Skog et al., (1997), farklı et türlerinin ekmek kırıntılarıyla kaplanması ve pişirilmesiyle birlikte heterosiklik amin düzeyinin azaldığını fakat unla kaplanmış balıkların pişirilmesiyle hetetorsiklik amin düzeyinde bir değişiklik olmadığını, Paleologos and Kontominas, (2007), tavuk etindeki akrilamid düzeyinin kaplama ile birlikte önemli düzeyde artış gösterdiğini, Barutçu et al., (2008), soya unu ile kaplanan etlerdeki akrilamid düzeyinin diğer unlara nazaran daha yüksek düzeyde oluştuğunu, Iwasaki et al., (2010), Öz ve Kaya (2011), Çiçek ve Bulgan (2013), antioksidan etkiye sahip çeşitli baharatlar ve soslarla marine edilmiş etlerin pişirilmesiyle heterosiklik amin düzeyinin azaldığını, Pérez-Palacios et al., (2013), ekmek kırıntılarına bulanmış balıklarda toplam furan bileşik düzeyinin azaldığını ortaya koymuşlardır.

Kara ve deniz hayvanları etlerinin tüketime hazır hale getirilmesinde uygulanan en önemli yöntemlerden birisi de kızartmadır. Kızartmalarda alışkanlık, lezzet algısı vb. nedenlere bağlı olarak pek çok farklı bitkisel ve hayvansal yağ türü kullanılabilmektedir. Kızartma da kullanılan yağ türünün ısıl işlem kontaminantları üzerine etkisinin incelendiği araştırmalarda; Pérez-Palacios et al., (2012), kızartmada kullanılan yağ türünün balıklarlarda oluşan furan düzeyi üzerinde önemli etkisi olduğunu, Muchtaridi et al., (2012), kızartmada kullanılan yağ türüne göre en yüksek akrilamid düzeyi sırasıyla hindistan cevizi yağı, palm yağı ve mısır yağı kullanımıyla oluştuğu, Pérez-Palacios et al., (2013), balığın kızartılmasıyla birlikte en yüksek toplam furan düzeyinin sırasıyla zeytin yağı ve ayçiçek yağı ile yapılan kızartmalarda oluştuğunu fakat ürün bazında en yüksek furan düzeyinin ayçiçek yağı sonra zeytin yağı ile yapılan kızartmalarda oluştuğunu, Daniali et al., (2016), doymuş hayvansal yağlarla yapılan kızartma sonrası tespit edilen akrilamid düzeyinin doymamış bitkisel yağlara göre önemli ölçüde daha az olduğunu, Soncu et al., (2018), yağın doymamışlık derecesinin ve Ma et al., (2016) yağın kızartmada kullanılma sayısının akrilamid düzeyi üzerinde etkisi olduğunu ifade etmişlerdir.

Kara ve deniz hayvanları etlerinin pişirilmesinde uygulanan sıcaklık ve sürenin ısıl işlem kontaminantları üzerine olan etkisini inceleyen araştırmalarda; Crews et al., (2001), kızartma, ızgara ve mikrodalgada pişirilen etlerde sıcaklık ve süre artışına bağlı oalrak 3-MCPD düzeyinin arttığını, Tareke et al., (2002), sıcaklık ve sürenin akrilamid düzeyi üzerinde oldukça önemli etkisi olduğunu, Ghasemian et al., (2011), hamburger etlerine uygulanan sıcaklık ve sürenin artışına paralel olarak akrilamid düzeyinin artış gösterdiğini, Pérez-Palacios et al., (2013), balıkların pişirilmesinde uygulanan sıcaklık ve sürenin artışıyla birlikte furan bileşikleri düzeyinin arttığını ifade etmişlerdir.

Sonuç

Bu çalışmada et ve ürünlerine uygulanan farklı pişirme yöntemlerinin literatürde kanserle ilişkilendirilen bazı ısıl işlem kontaminatları üzerine etkisi incelenmiştir. Isıl işlem sonrası et ürünlerinde çok farklı düzeylerde kontaminant oluşabilmektedir. Bu duruma et türü, pişirme yöntemindeki farklılıklar, ürün kaplama malzemeleri, formülasyon, beslenme alışkanlıkları, kültür gibi birçok faktörün etkisinden bahsedilebilir. Bu kontaminantları içeren gıdaların tüketimiyle ortaya çıkan ve yaşam boyu devam eden maruziyetler ve çeşitli hastalıklarla olan yakın ilişkisi nedeniyle bu konuda çok daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Bu sayede birey ve toplumun sağlığına bugün ve gelecekte önemli katkılar sağlanacaktır.

Kaynakça

Barutçu, I., Şahin, S., & Şumnu, G. (2008). Kaplanarak kızartılan ürünlerde farklı kaplama maddelerinin ve mikrodalganın akrilamid üzerine etkisi. In *10th Food Congress Book (Erzurum, Turkey)* (pp. 133-136).

Becalski, A., & Seaman, S. (2005). Furan precursors in food: a model study and development of a simple headspace method for determination of furan. *Journal of AOAC International*, *88*(1), 102-106.

Chen, B. H., & Lin, Y. S. (1997). Formation of polycyclic aromatic hydrocarbons during processing of duck meat. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *45*(4), 1394-1403.

Crews, C., Brereton, P., & Davies, A. (2001). The effects of domestic cooking on the levels of 3-monochloropropanediol in foods. *Food Additives & Contaminants*, *18*(4), 271-280.

Çiçek, Ü., & Bulgan, A. (2013). Et ve et ürünlerinde heterosiklik aminler. *Gaziosmanpaşa Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, *2013*(1), 25-32.

Daniali, G., Jinap, S., Hajeb, P., Sanny, M., & Tan, C. P. (2016). Acrylamide formation in vegetable oils and animal fats during heat treatment. *Food Chemistry*, *212*, 244-249.

EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM), Knutsen, H. K., Alexander, J., Barregård, L., Bignami, M., Brüschweiler, B., ... & Grasl-Kraupp, B. (2018). Update of the risk assessment on 3-monochloropropane diol and its fatty acid esters. *EFSA Journal*, *16*(1), e05083

Ferguson, L. R. (2010). Meat and cancer. *Meat Science*, *84*(2), 308-313.

Ghasemian, S., Rezaei, K., Abedini, R., & Poorazarang, H. (2011). Acrylamide formation during the frying of beef burger: effect of temperature and time. *Chemical Engineering Research Bulletin*, *15*(1), 39-44.

Gnagnarella, P., Caini, S., Maisonneuve, P., & Gandini, S. (2018). Carcinogenicity of high consumption of meat and lung cancer risk among non-smokers: a comprehensive meta-analysis. *Nutrition and Cancer*, *70*(1), 1-13.

Hu, J., Vecchia, C. L., DesMeules, M., Negri, E., Mery, L., & Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. (2008). Meat and fish consumption and cancer in Canada. *Nutrition and Cancer*, *60*(3), 313-324.

(IARC) International Agency for Research on Cancer, 2020. https://monographs.iarc.fr/list-of-classifications

Iwasaki, M., Kataoka, H., Ishihara, J., Takachi, R., Hamada, G. S., Sharma, S., ... & Tsugane, S. (2010). Heterocyclic amines content of meat and fish cooked by Brazilian methods. *Journal of Food Composition and analysis*, *23*(1), 61-69.

Jägerstad, M., Skog, K., Grivas, S., & Olsson, K. (1991). Formation of heterocyclic amines using model systems. *Mutation Research/Genetic Toxicology*, *259*(3-4), 219-233.

Joint, F. A. O., World Health Organization, & WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) (2017). *Evaluation of certain contaminants in food: eighty-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*. World Health Organization.

Khan, M. R., Naushad, M., Alothman, Z. A., Algamdi, M. S., Alsohaimi, I. H., & Ghfar, A. A. (2017). Effect of natural food condiments on carcinogenic/mutagenic heterocyclic amines formation in thermally processed camel meat. *Journal of Food Processing and Preservation*, *41*(1), e12819.

Lawal, A. T. (2017). Polycyclic aromatic hydrocarbons. A review. *Cogent Environmental Science*, *3*(1), 1339841.

Liao, G. Z., Wang, G. Y., Xu, X. L., & Zhou, G. H. (2010). Effect of cooking methods on the formation of heterocyclic aromatic amines in chicken and duck breast. *Meat Science*, *85*(1), 149-154

Ma, R., Gao, T., Song, L., Zhang, L., Jiang, Y., Li, J., ... & Zhou, G. (2016). Effects of oil-water mixed frying and pure-oil frying on the quality characteristics of soybean oil and chicken chop. *Food Science and Technology*, *36*(2), 329-336.

Michalak, J., Gujska, E., Czarnowska-Kujawska, M., & Nowak, F. (2017). Effect of different home-cooking methods on acrylamide formation in pre-prepared croquettes. *Journal of Food Composition and Analysis*, *56*, 134-139.

Muchtaridi, M., Levita, J., Rahayu, D., & Rahmi, H. (2012). Influence of using coconut, palm, and corn oils as frying medium on concentration of acrylamide in fried tempe. *Food and Public Health*, *2*(2), 16-20.

Navarro, A., Muñoz, S. E., Lantieri, M. J., del Pilar Diaz, M., Cristaldo, P. E., de Fabro, S. P., & Eynard, A. R. (2004). Meat cooking habits and risk of colorectal cancer in Cordoba, Argentina. *Nutrition*, *20*(10), 873-877.

NCI (National Cancer Institute), 2019. https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/diet/cooked-meats-fact-sheet

NIH (National Institutes of Health), 2018. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/acrylamide#section=Top

NIH (National Institutes of Health), 2020. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Furan

Öz, F., Kaban, G., & Kaya, M. (2010). Effects of cooking methods and levels on formation of heterocyclic aromatic amines in chicken and fish with Oasis extraction method. *LWT-Food Science and Technology*, *43*(9), 1345-1350.

Öz, F., & Kaya, M. (2011). The inhibitory effect of black pepper on formation of heterocyclic aromatic amines in high-fat meatball. *Food Control*, *22*(3-4), 596-600.

Öz, F., & Kotan, G. (2016). Effects of different cooking methods and fat levels on the formation of heterocyclic aromatic amines in various fishes. *Food Control*, *67*, 216-224.

Paleologos, E. K., & Kontominas, M. G. (2007). Effect of processing and storage conditions on the generation of acrylamide in precooked breaded chicken products. *Journal of Food Protection*, *70*(2), 466-470.

Pérez-Palacios, T., Petisca, C., Henriques, R., & Ferreira, I. M. P. L. V. O. (2013). Impact of cooking and handling conditions on furanic compounds in breaded fish products. *Food and Chemical Toxicology*, *55*, 222-228.

Puangsombat, K., Gadgil, P., Houser, T. A., Hunt, M. C., & Smith, J. S. (2012). Occurrence of heterocyclic amines in cooked meat products. *Meat Science*, *90*(3), 739-746.

Pudel, F., Benecke, P., Fehling, P., Freudenstein, A., Matthäus, B., & Schwaf, A. (2011). On the necessity of edible oil refining and possible sources of 3-MCPD and glycidyl esters. *European Journal of Lipid Science and Technology*, *113*(3), 368-373.

Richter, H., & Howard, J. B. (2000). Formation of polycyclic aromatic hydrocarbons and their growth to soot—a review of chemical reaction pathways. *Progress in Energy and Combustion science*, *26*(4-6), 565-608.

Singh, L., Varshney, J. G., & Agarwal, T. (2016). Polycyclic aromatic hydrocarbons' formation and occurrence in processed food. *Food Chemistry*, *199*, 768-781.

Sinha, R., Rothman, N., Salmon, C. P., Knize, M. G., Brown, E. D., Swanson, C. A., ... & Levander, O. A. (1998). Heterocyclic amine content in beef cooked by different methods to varying degrees of doneness and gravy made from meat drippings. *Food and Chemical Toxicology*, *36*(4), 279-287.

Skog, K., Augustsson, K., Steineck, G., Stenberg, M., & Jägerstad, M. (1997). Polar and non-polar heterocyclic amines in cooked fish and meat products and their corresponding pan residues. *Food and Chemical Toxicology*, *35*(6), 555-565.

Soncu, E. D., Haskaraca, G., & Kolsarıcı, N. (2018). Presence of acrylamide and heterocyclic aromatic amines in breaded chicken meat products and dietary exposure of Turkish population from Ankara based on the food frequency questionnaire study. *European Food Research and Technology*, *244*(3), 501-511.

Stadler, R. H., Blank, I., Varga, N., Robert, F., Hau, J., Guy, P. A., ... & Riediker, S. (2002). Food chemistry: acrylamide from Maillard reaction products. *Nature*, *419*(6906), 449-450.

Sugimura, T., Nagao, M., Kawachi, T., Honda, M., Yahagi, T., Seino, Y., Sato, S., Matsukura, N., Matsushima, T., Shirai, A., Sawamura, M., Matsumoto, H. 1977. Mutagen-carcinogens in food, with special reference to highly mutagenic pyrolytic products in broiled foods. In: Hiatt HH, Watson JD, Winsten JA, editors. Origins of human cancer, book C. New York, N.Y.: Cold Spring Harbour Laboratory Press, 1561–77.

Sugimura, T., Wakabayashi, K., Nakagama, H., & Nagao, M. (2004). Heterocyclic amines: Mutagens/carcinogens produced during cooking of meat and fish. *Cancer Science*, *95*(4), 290-299.

Tareke, E., Rydberg, P., Karlsson, P., Eriksson, S., & Törnqvist, M. (2002). Analysis of acrylamide, a carcinogen formed in heated foodstuffs. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *50*(17), 4998-5006.

Trevisan, A. J. B., de Almeida Lima, D., Sampaio, G. R., Soares, R. A. M., & Bastos, D. H. M. (2016). Influence of home cooking conditions on Maillard reaction products in beef. *Food chemistry*, *196*, 161-169.

Presentation ID/Sunum No= 285

Oral Presentation / Sözlü Sunum

"Covid-19 Pandemi Sürecinde Tıbbî Stokların Öngörülemeyen Seyri"

Dr. Akın ARSLAN

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sakarya, Türkiye

Özet

Covid-19 pandemi sürecinin birinci ve ikinci dalga süreçlerinin tümü göz önüne alındığında yüksek kapasiteli ve birden fazla kampüs ile hizmet veren hastanemiz tıbbi ilaç ve sarf depolarının kritik eşik seviyelere ulaşma hızını ve stok yönetimimizi irdeledik. İlk dalga süreci tüm dünyada olduğu gibi ülke ve kurumlarımızda da öngörülemeyen etkiler oluşturmuştur. Ancak ikinci dalga öngörüsü tüm ülkelerin sağlık yetkililerince ve ilaç endüstrisince önlem alınmasını gerektirmesine rağmen beklenmedik vaka sayılarıyla stok yönetiminde zorluklar yaşanmasının önüne geçilememiştir. Tüm vakalar ve kılavuzlarda önerilen tedavi protokolleri incelendiğinde spesifik ilaç gruplarında kritik stok seviyelerine kısa sürede inilmiştir. Kurumumuzda da mevcut süreçte belli ilaç gruplarında yaşanan ani talep artışının ve bu talebin karşılanması aşamasında karşılaşılan zorlukları tartışmayı planladık. Metod: Çalışmada 2019 ve 2020 yıllarına ait verileri aynı dönemleri kapsayacak şekilde kıyasladık. Bu dönemler belirlenirken 2020 yılı Covid-19 pandemisinin birinci ve ikinci dalga kapsamındaki 3'er aylık dönemler referans alındı. İlaç grupları ise belirtilen dönemlerde merkez eczane depo biriminden çıkışı yapılan ve tedavi kılavuzlarında yer alan ürünlerden oluşmakta idi. Sonuç: Hastanemiz tüm birimleri değerlendirildiğinde belli ilaç gruplarında 2-25 kat artışlar oldu. Özellikle literatürde yer alan ve küratif amaçlı kullanılan ilaç gruplarında (antiviral ajanlar) olduğu gibi destek amaçlı kullanılar ilaç gruplarında da ciddi tüketim artışları dikkat çekmekte.

Anahtar kelimeler: Pandemi, tıbbi stok, medikal tedavi

Giriş

Yeni Coronavirüs tip 19 (SARS-CoV-2) salgını tüm dünyada beklenmedik bir hızla yayılarak aralarında gelişmiş ülkelerin de zaman zaman çaresiz kaldığı bir pandemiye dönüştü. Bu süreçte süratle yeni tedavi protokolleri geliştirildi(Song Y vd. 2020;56). Bunlar geri bildirimler alındıkça revize edildi veya radikal değişiklikler yapıldı. Bu süreç virüsün bilinmeyen özellikleri nedeniyle de mevcut antiviral tedaviler ile desteklendi (Şimşek Yavuz S, Ünal S. 2020;50). Bu tedavilere hastalığın ciddi bir komplikasyonu olan tromboz nedeniyle antikoagülan tedaviler eklendi (Connors JM, 2020; Paranjpe I, 2020; Rico-Mesa JS, 2020). Bunun gibi tedavide öncelikli olarak önerilen ilaç gruplarının stokları yoğun talep sonrası hastanelerde ve üretici firmalarda kritik düzeylere indi. İlaç gruplarında başlıca dikkat çeken ürünler; antikoagülanlar, kortikosteroidler, asetil salisilik asit (ASA), vitamin-D, immünglobulin ve sedatize-kürarize edici ajanlar oldu. Ayrıca iv. beslenme-destek solüsyonları da artan yoğun bakım entübe hasta sayısı ile korele olarak arttı.

Metod

Çalışmaya Covid-19 tanısı almış ve kliniklerimizde yatarak tedavi gören tüm yaş grubu hastalar dâhil edildi. Hastaların tedavileri uzman hekimlerce düzenlendi. Düzenlenen tedaviler merkez ecza depomuzdan hastaya özel ve dijital olarak takip edilen bir yazılım sistemi ile tedarik edildi. Eczane biriminden alınan aylık tüketim verileri pandemi birinci ve ikinci dalga dönemlerine denk gelen "Mart-Nisan-Mayıs" ve

"Eylül-Ekim-Kasım" aylarını kapsamaktaydı. 2020 yılına ait bu veriler 2019 yılının aynı dönemlerindeki veriler ile karşılaştırıldı. Her iki yıla ait veriler aynı etken maddeyi içeren ilaçların tüketim verileri idi. Numerik veriler Covid-19 dönemleri (I. ve II. dalga) kendi arasında ve non-Covid (2019 yılı) dönemleri ile bağımsız olarak karşılaştırıldı. Tüm veriler tablo-1'de listelendi.

Tablo 1. Tüketimi en çok artan ilaç grupları

ÜRÜN ADI	**2019/I[a]**	**2020/I[1]**	**Dönemsel oran I (%)**	**2019/II[b]**	**2020/II[2]**	**Dönemsel oran II (%)**	**Pandemide oran (%)**
ENOKSAPARİN s.c. Flakon	21.938	27.165	**1,24**	21.775	50.300	**2,31**	**1,85**
HİDROKSİKLOROKİN SÜLFAT	0	46.959	-	0	26.908	-	**0,57**
MOKSİFLOKSASİN i.v. Flakon/tablet	1.155	3.328	**2,88**	1.183	8.975	**7,59**	**2,70**
FAVİPİRAVİR TB	0	20.040	-	0	319.600	-	**15,95**
ASETİLSALİSİK ASİT 100-150 MG tablet	8.170	4.795	**0,59**	7.878	8.861	**1,12**	**1,85**
METİLPREDNİZOLON flakon	1.163	3.838	**3,30**	8.097	11.850	**1,46**	**3,09**
DEKSAMETAZON ampul	2.733	805	**0,29**	3.130	7.366	**2,35**	**9,15**
D VİTAMİNİ ampul/saşe	153	207	**1,35**	46	882	**19,17**	**4,26**
C VİTAMİNİ ampul	237	512	**2,16**	74	1.353	**18,28**	**2,64**
MULTİVİTAMİN flakon	2.275	2.733	**1,20**	1.781	2.700	**1,52**	**0,99**
*GASTRİK ASİT İNHİBİTÖRLERİ	38.008	24.113	**0,93**	37.302	38.961	**1,04**	**1,62**
ROKÜRONYUM flakon	3.954	3.287	**0,83**	3.670	7.500	**2,04**	**2,28**
İMMUNGLOBULİN flakon	12	303	**25,25**	506	1485	**2,93**	**4,90**
MİDAZOLAM flakon	6.782	14.192	**2,09**	8.018	18.300	**2,28**	**1,29**
FENTANİL ampul	4.664	7.139	**1,53**	3.668	8.292	**2,26**	**1,16**
KABİVEN 1440 i.v. solüsyon	1.857	2.083	**1,12**	2.073	4.100	**1,98**	**1,97**

[a] 2019/1: Mart-Nisan-Mayıs; [b] 2019/2: Eylül-Ekim-Kasım;

[1] 2020/1: Pandemi 1. dalga (Mart-Nisan-Mayıs); [2] 2020/1: Pandemi 2. dalga (Eylül-Ekim-Kasım)

** Pantoprazol, Famotidin etken maddeleri*

Sonuç

Hastanemiz pandemi sürecine kadar tüm branşlarda tam kapasite ile tedavi ve bakım hizmeti vermekte iken pandemi süreciyle birçok radikal değişikliğe gidildi. Bunların başında yoğun bakım ünite ve yatak sayılarının artması gelmekteydi. Bu durumda tüm kurumlarda olduğu gibi biz de palyatif işlem sayısının

azaltarak Covid-19 kapsamındaki tedavi sayılarını artırdık. Böylece spesifik bir hasta grubunda ani artış ve bu doğrultuda özel bir tedavi planı yapıldığı gözlemlendi. İlaç gruplarında en dikkat çeken artış kullanımı yakın geçmişe kadar oldukça az olan "hidroksiklorokin sülfat" idi. Yine i.v. immunglobulin kullanımının non-Covid döneme göre 25 kat arttığı ve ayrıca ikinci dalga döneminde de bu artışın ilk döneme göre yaklaşık 5 kat arttığı izlendi. Covid-19 tedavisinde ilk seçeneklerden biri olan Favipiravir etken maddesinin de kullanımı non-Covid dönemde yok iken Covid-19 ilk dalga döneminde pik yapmıştı (Coomes EA, 2020; Pilkington V, 2020; Yamamura H, 2020). Bu artış ikinci dalga ile birlikte 15 kata kadar artış gösterdi. Özellikle küratif tedavi uğraşlarının yanı sıra destekleyici ajanlarında kullanımı non-Covid döneme göre 2 kat artış kaydetti. Özellikle Vitamin D kullanımının bu süreçteki rolü literatürde sıkça yer almaktaydı (Ali N. 2020; Grant WB, 2020; Weir EK, 2020). Sedatif ve kürarizan ajan kullanımı her ne kadar bir katlık artış ile göreceli olarak düşük gibi görünmekte idi. Ancak bu yanıltıcı olmamalı. Zira normal zamandaki yoğun cerrahi işlemlerin Covid-19 döneminde azalması ve yerine Covid-19'dan mustarip entübe hastaların artışı bu ilaç grubunun tüketimini dengede tutmuştur.

Tartışma

Tedavi kılavuzları hızlı bir şekilde tüm dünyada oluşturulduktan sonra talep edilecek ve hatta stok krizi bile yaşanabilecek ilaç grupları da belli olmuştu. Üretici firmaların ve yerel ecza depolarının üst düzey gayreti ile ülkemizde bu süreç akılcı şekilde yönetilmektedir. Hastanelerin ecza birimlerinin de birbiri ile stok paylaşımları ani ilaç tükenmelerinin önüne geçti. Bu tüm sektörün kahramanca dayanışmasıdır.

Hastaların takip ve tedavi planlaması otomasyon üzerinden gerçekleşse bile eczane birimi ile sorumlu hekimler arasındaki sözel iletişim kopmamalıdır. Bu sayede hekim alternatif tedavi planı oluşturmak için zaman kazanabilir. Aynı şekilde artacak bir talep öngörüsünde de eczane birimi stok tamamlama için zaman kazanmış olacaktır.

Gerek tıbbi cihaz cihaz gerekse de ilaç ve sarf ürünlerinin yerel üretiminin desteklenmesi zor dönemlerde hayat kurtarıcıdır. Elindeki stokları takibini ve yönetimini profesyonel ekipmanlarla yapan kurumlar bu zorlu süreçten en az sorunla çıkmayı başaracaktır. Unutmamak gerekir ki bireysel de olsa kurumsal da olsa ikili ilişkilerin sağlamlığı tüm halkın faydasına olmaktadır.

Uzun yıllardır bir pandemi süreci yaşamamış olan dünya ülkeleri bu salgın ile görmüş oldular ki modern tıbbi teknolojilere, bilgi paylaşım ağına ve donanımlı sağlık çalışanlarına rağmen kısa sürede darboğaza girebilirler. Afetler ya da salgınlarla akılcı baş edebilmenin yolu kurumsal planlamalarda her zaman kontrol odaklı çalışmaktır. Otomasyonlar güncel tutulmalı ve ekip her zaman motive kalmalıdır.

Referanslar

1. Song Y, Zhang M, Yin L, Wang K, Zhou Y, Zhou M, Lu Y. COVID-19 treatment: close to a cure? A rapid review of pharmacotherapies for the novel coronavirus (SARS-CoV-2). Int J Antimicrob Agents. 2020 Aug;56(2):106080. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106080. Epub 2020 Jul 4. PMID: 32634603; PMCID: PMC7334905.

2. Şimşek Yavuz S, Ünal S. Antiviral treatment of COVID-19. Turk J Med Sci. 2020 Apr 21;50(SI-1):611-619. doi: 10.3906/sag-2004-145. PMID: 32293834; PMCID: PMC7195979.

3. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. Blood. 2020 Jun 4;135(23):2033-2040. doi: 10.1182/blood.2020006000. PMID: 32339221; PMCID: PMC7273827.

4. Rico-Mesa JS, Rosas D, Ahmadian-Tehrani A, White A, Anderson AS, Chilton R. The Role of Anticoagulation in COVID-19-Induced Hypercoagulability. Curr Cardiol Rep. 2020 Jun 17;22(7):53. doi: 10.1007/s11886-020-01328-8. PMID: 32556892; PMCID: PMC7298694.

5. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak AJ, Glicksberg BS, Levin MA, Charney AW, Narula J, Fayad ZA, Bagiella E, Zhao S, Nadkarni GN. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. J Am Coll Cardiol. 2020 Jul 7;76(1):122-124. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.001. Epub 2020 May 6. PMID: 32387623; PMCID: PMC7202841.

6. Pilkington V, Pepperrell T, Hill A. A review of the safety of favipiravir - a potential treatment in the COVID-19 pandemic? J Virus Erad. 2020 Apr 30;6(2):45-51. doi: 10.1016/S2055-6640(20)30016-9. PMID: 32405421; PMCID: PMC7331506.

7. Coomes EA, Haghbayan H. Favipiravir, an antiviral for COVID-19? J Antimicrob Chemother. 2020 Jul 1;75(7):2013-2014. doi: 10.1093/jac/dkaa171. PMID: 32417899; PMCID: PMC7239147.

8. Yamamura H, Matsuura H, Nakagawa J, Fukuoka H, Domi H, Chujoh S. Effect of favipiravir and an anti-inflammatory strategy for COVID-19. Crit Care. 2020 Jul 9;24(1):413. doi: 10.1186/s13054-020-03137-5. PMID: 32646499; PMCID: PMC7347251.

9. Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. J Infect Public Health. 2020 Oct;13(10):1373-1380. doi: 10.1016/j.jiph.2020.06.021. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32605780; PMCID: PMC7305922.

10. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, Bhattoa HP. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. Nutrients. 2020 Apr 2;12(4):988. doi: 10.3390/nu12040988. PMID: 32252338; PMCID: PMC7231123.

11. Weir EK, Thenappan T, Bhargava M, Chen Y. Does vitamin D deficiency increase the severity of COVID-19? Clin Med (Lond). 2020 Jul;20(4):e107-e108. doi: 10.7861/clinmed.2020-0301. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32503801; PMCID: PMC7385774.

Presentation ID/Sunum No= 1

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Şiddetli Hipopotasemiyle Seyreden Anoreksiya Nevrosa Olgusu

Hafize Kızılkaya, Vedat Gençer

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yozgat, Türkiye

Özet

Hipokalemi çoğunlukla semptom vermeyen bir tablodur. Şiddetli hipokalemi (L başına 2,5 mEq'den az [L başına 2,5 mmol]) durumlarında çarpıntı, elektrokardiyografideki değişiklikleri (EKG),ortaya çıkar ve acil tedavi gerektirir. (Facchini et al., 2006) Hipokalemi ve hiperkalemi, potasyumun vücuda alınma durumu, değişen ekskresyon veya transselüler geçişlerden kaynaklanan yaygın elektrolit bozukluklardan biridir. Hipokaleminin en sık nedeni diüretik kullanımı ve gastrointestinal kayıplardır.(Viera & Wouk, 2015) Anoreksiya nervoza(AN) vücut ağırlığı ve biçimindeki algının bozulduğu, bu nedenle de kilo alma kaygısı ile bilinçli olarak zayıflama çabası ile giden bir psikiyatrik bir bozukluktur. Anoreksiya nevroza tanılı kişilerde hipokaleminin başlıca nedeni; zayıflamak kusma yöntemini kullanmalarıdır(Kavak Sinanoğlu & Aydın, 2020). Bu bildiride anoreksiya nevroza tanısı nedeniyle kusma atakları sonrasında, şiddetli hipokalemiye bağlı EKG' de U dalgası oluşan olgu sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Anoreksiya nervoza, hipokalemi, u dalgası

27 yaşında kadın hasta.

Bulantı, kusma, halsizlik şikayetleriyle acil servise başvuruyor. 10 yıldır anoreksiya nevroza tanısı ile takipli olduğu öğrenilen hastadan alınan anamnezde 10 gün önce de dış merkezde potasyum düşüklüğü nedeniyle kardiyak arrest geliştiği ve yoğun bakımda 5 gün yatırılıp psikiyatri servisi için başka bir merkeze yatışı planıp randevusu alınarak hastanın eksterne edildiği öğrenildi. Paroksetin 20 mg tablet 1 x 1, risperidon 1 mg tablet 1 x 1 kullanan hastanın acil serviste alınan vital değerlerinde arteriyel tansiyon 100/60 mmHg, nabız: 58 vuru/dk, ateş :36.4˚C oksijen saturasyonu(oda havasında): 96% , ekg: göğüs derivasyonlarında ST depresyonu ve U dalgası mevcut. Yapılan kan tetkiklerinde : glukoz: 82 mg/dL, bun: 28 mg/dl, üre: 61 mg/dL, kreatinin: 0.912 mg/dL, sodyum:136 mE g/L, potasyum: 1.88 mE g/L, kalsiyum:10.57 mE g/L, klor:75 mE g/L, alt: 9.1 U/L ast: 17 U/L , alp: 48 U/L, ldh:163 U/L crp:<1 mg/L . Kan gazında: ph:7.58, HCO3:42, CO2: 41. Hemogram değerleri normal referans aralıklarındaydı. Hasta mevcut tablosundaki şiddetli hipopotasemi , metabolik alkoloz ve EKG bulguları olması nedeni ile yoğun bakıma yatırıldı. Hastanın potasyum replasmanı yapıldı, Ağırlığı : 38 kg ve BMI:14.5 saptanan hastanın hem diyetinin düzenlenmesi hem de hipopatasemisi olması nedeniyle diyetisyen tarafından diyeti düzenlendi. Psikiyatri tarafından tedavisi düzenlendi. Kontrol EKG de düzelme sağlandı. Medikal tedavisi düzenlenen hasta diyetisyen ve psikiyatri önerileriyle taburcu edildi.

AN'nın önemli semptomlarından biri olan kusma zaman zaman yaşamı tehdit edebilecek kadar şiddetli elektrolit bozukluklarına neden olabilir. Hasta ve hasta yakınlarından ayrıntılı anamnez alınması , ayrıntılı yapılan fizik muayene ve tıbbi inceleme ile bu hastalıkların erken tespit edilmelidir. Hastaların tanısı konulduktan sonra takip ve gözlemin iyi yapılması, gerekirse dahili kliniklere de yönlendirilerek multidisipliner bir yaklaşımda bulunulması önem taşımaktadır.

Kaynaklar:

1)Facchini, M., Sala, L., Malfatto, G., Bragato, R., Redaelli, G., & Invitti, C. (2006). Low-K+ dependent QT prolongation and risk for ventricular arrhythmia in anorexia nervosa. *Int J Cardiol, 106*(2), 170-176. doi: 10.1016/j.ijcard.2005.01.041

2)Kavak Sinanoğlu, G., & Aydın, M. (2020). A Case of Gitelman Syndrome Diagnosed with Anorexia Nervosa in a Psychiatry Clinic. *Turk Psikiyatri Derg, 31*(1), 69-73.

3)Viera, A. J., & Wouk, N. (2015). Potassium Disorders: Hypokalemia and Hyperkalemia. *Am Fam Physician, 92*(6), 487-495.

Presentation ID/Sunum No= 4

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Serebral Palsili Çocuk Hastalarda Nörogörüntüleme, Etoloji, Klinik Bulgular ve Eşlik Eden Problemlerin Değerlendirilmesi

Yılmaz Akbaş[1]

[1]*Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bölümü*

Giriş

Serebral palsi (CP) çocukluk çağında görülen en sık motor bozukluk sebebidir. Ülkemizde görülme sıklığı 4,4/1000 canlı doğumdur. Etyolojisinde prematür doğum ve hipoksi ilk sıralarda yer almaktadır. Term doğan bebeklerde ise en sık neden asfiksidir. Altta yatan nedene bağlı olarak bu hastaların nörogörüntüleme bulgularıda çeşitlilik gösterir

Serebral palside motor disfonksiyon kliniğin temelinin oluştursa da epilepsi, konuşma, işitme, görme,beslenme ve öğrenme bozuklukları ile birçok ortapedik problem bu tabloya eşlik edebilir. Bu nedenle CP tedavisi pediatri, pediatrik nöroloji, fizik tedavi, ortapedi, pediatrik gastroenteroloji, konuşma ve beslenme terapileri gibi birçok uzmanın birarada bulunduğu multidisipliner bir yaklaşımla planlanmalıdır.

Bu çalışmada hastanemize başvuran CP'li çocuk hastaların CP tipleri, nörogörüntüleme bulguları , etyolojileri, klinik bulguları ve beslenme durumları incelenmiştir.

Materyal metod

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne 01/09/2019 – 01/09/2020 tarihleri arasında başvuran CP'li 1-18 yaş arası hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Takipsiz hastalar, heyet başvuları, dosyalarında eksik bilgisi olanlar çalışmadan dışlandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların etyolojileri, klinik bulguları, kliniğe eşlik eden ek problemleri ve beyin manyetik rezonans görüntüleri(MRG) değerlendirildi.

Sonuçlar

Hastanemize 1 yıl içinde 186 hastanın 338 defa giriş yaptığını saptadık.takibe düzenli gelmeyen 28 ve özürli raporu için heyet girişi yapmış 110 hasta çalışmadan dışlandı. Böylece çalışmaya 48 hasta dahil edildi. Hastaların 35'i(%72,9) Türk, 13'ü Suriyeli sığınmacılardı. Yaş ortalaması 4,9±3,5 yıl(mean±SD) olan hastaların 33'ü(%68,8) erkekti. Hastaların %93,7'sinde spastik CP mevcuttu. Spastik tip CP'li hastaların alt gruplarına bakıldığında en sık görülen quariplejik CP(%42,2) idi. En sık etyolojik faktör %56,4(27/48) prematüriteydi(Tablo 1).

Tablo 1: Hastaların demografik, klinik ve nörogörüntüleme bulguları

Yaş :4,9±3,5(mean±SD)	**n**	**%**
Cinsiyet		
Erkek	33	68,8
Kadın	15	31,2
Uyruk		
Türk	35	72,9
Suriyeli	13	27,1
CP tipi		
Quadriplejik	19	39,5
Diplejik	3	6,3
Paraplejik	10	20,8
Hemiplejik	13	27.1
Atetoid	3	6,3
Etyoloji		
Prematürite	27	56,4
Hipoksi	12	25
Hiperbilirübinemi	3	6,2
Serebrovasküler	3	6,2
Diğer	3	6,2
Eşlik eden problemler		
Malnutrisyon	35/48	72,9
Epilepsi	26/48	54,2
İşitme	5/48	10,5
Görme	3/48	6,3
Konuşma	1/48	2,1
MRG bulguları		
PVL	34/48	70,8
Kistik ensefalomalazi	5/48	10,5
Bazal ganglion tutulum	6/48	12,5
Korpus kallozum atrofi	5/48	10,5

Eşlik eden problemlere baktığımızda malnutrisyon %72,9 (35/48), epilepsi %54,2 (26/48) oranları ile en sık görülen ilk 2 problemi oluşturuyordu. Sonra sırasıyla işitme problemleri görme problemleri ve konuşma problemleri geliyordu.

Hastaların kranial MRI görüntüleri incelendiği zaman periventriküler lökomalazi(PVL) %70,8 ile en sık görülen MRG bulgusu idi.

Tartışma

Bölgemizde takip ettiğimiz hastaların en sık sebebini prematürite olarak saptadık. Bunun nedeni iyileşen yenidoğan şartlarıyla beraber artık çok düşük haftalık doğan bebeklerin bile yaşama imkanı bulmasıdır. Görüntüleme bulgularına bakıldığında PVL nin ilk sırada yer alması prematürite ile orantılıdır. Prematür bebeklerde PVL sık görüntüleme bulgusudur. Aydın ve ark. yaptığı çok merkezli çalışmada ülkemizde CP'li hastalarda malnutrisyon oranı %94,3 olarak saptanmıştı. Bu oran bizim hastalarımızda %72.9'du. Bunun sebebi artık CP'li hastalarda beslenmenin de tedavide önemli olduğu bilincinin yerleşmeye başlamasıdır.

Presentation ID/Sunum No= 9

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesinde 2004- 2012 Yılları Arasında Kan Kültürlerinde Üreyen *Enterobacteriaceae* Üyelerinin Genişletilmiş Spektrumlu Betalaktamaz ve Karbapenemaz Pozitifliklerinin Değerlendirilmesi

Dr. Özant Helvacı[1], Prof. Dr. Işkın Pınar Zarakolu Köşker[2], Prof. Dr. Murat Akova[2]

[1]Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji
[2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Özet

Helvacı Özant, Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesinde 2004-2012 yılları arasında kan kültürlerinde üreyen *Enterobacteriacea*e üyelerinin genişletilmiş spektrumlu betalaktamaz ve karbapenemaz pozitifliklerinin değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara 2014.Amaç: Bu çalışmada, 2004-2012 yılları arasında kan kültürlerinde üremiş *Enterobacteriacea*e üyelerinin genişletilmiş spektrumlu betalaktamaz ve karbapenemaz pozitifliklerinin saptanması ve karbapenemaz pozitif üreme saptanan hastaların klinik özelliklerinin saptanması planlanmıştır. Gereç ve Yöntem: Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesinde 2004-2012 yılları arasında kan kültürlerinde üreyen *E.coli*, K. *pneumoniae*, *Enterobacter* spp. ve diğer *Enterobacteriacea*e üyelerinde GSBL pozitifliği oranları incelendi. Bir hastanın aynı infeksiyon epizodundan alınan çok sayıdaki kan kültürleri bir üreme olarak sayılarak "düzeltilmiş üreme sayısı" hesaplandı. CLSI 2010 kılavuzuna göre karbapenemaz pozitifliği için belirgin risk taşıyan 50 hastanın suşları karbapenemaz için PCR yöntemi ile "VIM, IMP, KPC, NDM, OXA" karbapenemazları araştırıldı. Bulgular: 1138 *E. coli* üremesinin 382'isi (%31.8), 703 *Klebsiella* spp. üremesinin 175 (%24.8) ve 237 *Enterobacter* spp. üremesinin 46'sı (%24.8) GSBL pozitifti. PCR yapılan 11 *E. coli* suşundan 7'sinde (%63.6) ve 36 *Klebsiella spp.* Suşundan 28'inde (%77) karbapenemaz saptandı. Karbapenemaz alt tipleri incelendiğinde *Klebsiella spp.*'lerin 22'sinde OXA, 3'ünde VIM, 2'sinde IMP ve bir suşta OXA ve VIM eş zamanlı pozitif olduğu saptandı. *E.coli* suşlarından ise 5'i OXA, 2'si ise OXA ve VIM eş zamanlı pozitifti. NDM ve KPC alt tipleri saptanmadı. Sonuç: Hastanemizdeki GSBL ve/veya karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* sıklığı Türkiye ve Avrupa ile benzer değerlerdedir. Bazı yıllarda muhtemelen lokal veya ülke geneli salgınlara bağlı olarak bu değerlerde ani yükselişler olmaktadır. Artmış antibiyotik direnci tedaviyi zorlaştırmakta ve mortaliteyi arttırmaktadır. Bu bakteriler ile bulaşın engellenmesi için uluslarası infeksiyon kontrol merkezlerinin önerilerine uyulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Betalaktamaz, GSBL, karbapenemaz, *Enterobacteriaceae*, Hastane kaynaklı infeksiyon

1- GİRİŞ VE AMAÇ

Enterobacteriaceae üyeleri klinik örneklerden sıklıkla izole edilen bakterilerdir. E.coli, Klebsiella spp., Salmonella spp., Shigella dysenteriae, Citrobacter spp, Enterobacter spp, Kluvyera spp., Morganella morgagnii, Proteus spp, Serratia marcescens, Yersinia spp. gibi birçok ünlü patojen bu ailenin üyesidir. (1) Gerek toplum kaynaklı gerekse hastane kaynaklı birçok infeksiyonun etkeni olarak karşımıza çıkmaktadırlar. (2) Son yıllarda bu ailenin başta E. coli ve K. pneumonia türlerinde gözlenen antimikrobiyal direnç önemli bir tedavi sorunu yaratmaktadır. Bu suşlarla gelişen infeksiyonlarda yüksek mortalite gözlenmektedir. Bu ailede geniş spektrumlu antibiyotiklere karşı gelişen direncin iki önemli mekanizması GSBL ve karbapenemaz üretimidir. (3) Birçok alt tipi saptanan GSBL ve karbapenemaz enzimleri bu bakterileri karboksipenisilinler (tikarsilin, karbenisilin), üreidopenisilinler (piperasilin) ve karbapenemlere (imipenem, meropenem, ertapenem vb) dirençli veya toleran kılmaktadır. (4–6)

Ülkemizde yapılan çok merkezli çalışmalarda *E. coli* ve *Klebsiella spp.*'lerde %30 civarı GSBL pozitifliği saptanmıştır. (7,8) Karbapenemaz üreten bakteriler de son yıllarda giderek artan sıklıkları dolayısı ile önemli bir problem haline gelmişlerdir. Ülkemizde OXA-48 isimli karbapenemaz en önemli karbapenem hidrolize eden enzim olarak görülmektedir. (9,10) Bu iki mekanizmanın yarattığı antibiyotik direnci infeksiyon hastalıklarının tedavisini zorlaştırmakta ve mortalitesini yükseltmektedir. (11–13)

Bu veriler ışığında, bu halk sağlığı sorununa karşı gerekli önlemlerin alınabilmesi ve uzun vadeli bir mücadele planı çizilebilmek amacıyla, Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi'nde 2004-2012 yılları arasında kan kültürlerinde üreyen *Enterobacteriacea* üyelerinin GSBL ve karbapenemaz pozitiflik sıklıklarını ortaya koymayı ve karbapenemaz üreten bakteriler ile infekte olan hastaların klinik özelliklerini irdelemeyi amaçladık.

2- GENEL BİLGİLER

2.1 MİKROBİYOLOJİ

*Enterobacteriacea*e spp. normal intestinal florada bulunduğu gibi, içme suyunda, toprakta ve çürümekte olan sebzelerde de bulunabilen "enterik bakteriler" olarak da adlandırılan geniş bir bakteri ailesidir.

Bazıları insanlar için daima patojendir. (*Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia* spp.) Bazıları ise başka vücut lokalizasyonlarında fırsatçı infeksiyonlara neden olmaktadır (*Klebsiella spp., Escherichia* spp.).

Enterobacteriaceae' nın tüm üyeleri aerob veya fakültatif anaerob, hareketli veya hareketsiz, glukozu sıklıkla fermente eden, oksidaz negatif, katalaz pozitif, nitratı nitrite indirgeyen, sporsuz, MacConkey agarında üreyen gram negatif basillerdir. (14)

Enterobacteriaceae üyeleri sağlık hizmeti ilişkili infeksiyon etkenleri arasında epidemiyolojik olarak önemli bir konumda almaktadır. Sağlık hizmeti ilişkili üriner sistem infeksiyonlarının yaklaşık yarısından, pnömonilerin %30'undan, bakteriyemilerin %25'inden, cerrahi alan infeksiyonlarının %25'inden, menenjitlerin ise %50'sinden *Enterobacteriaceae*'nın sorumlu olduğu bildirilmiştir. (15)

Enterobacteriaceae içerisinde en sık infeksiyon etkeni *E.coli*'dir.

E.coli gram-negatif, glukozu ve laktozu fermente eden, triptofandan indol oluşturan, üreaz ve oksidaz enzimi negatif, hidrojen sülfür oluşturmayan kapsüllü, hareketli basillerdir. Çocuklarda ishale neden olan enteropatojenik *E.coli* (EPEC), turist ishaline neden olan enterotoksijenik *E.coli* (ETEC), hemolitik üremik sendroma neden olabilen verotoksin üreten enterohemorajik *E.coli* (EHEC), Shigella benzeri ishale neden olan enteroinvazif *E.coli* (EIEC) ve akut/kronik ishal ile besin zehirlenmelerine neden olabilen enteroagregatif *E.coli* (EAEC), diğer *E.coli* alt türleridir Toplum kökenli ve sağlık hizmeti ilişkili üriner sistem infeksiyonlarının en sık etkeni olmakla birlikte, neonatal menenjit, sepsis ve peritonite de neden olmaktadır. (16) *Klebsiella* cinsi, üreaz enzim pozitifliği, hareketsiz oluşu ve fagositozdan korunmasını sağlayan mukoid koloniler oluşturmasına neden olan polisakkarit kapsülü olması ile Escherichia'dan ayrılır. *Klebsiella* spp. içerisinde en sık infeksiyon etkeni K. pneumoniae türüdür. K. pneumoniae, *E.coli* gibi üriner sistem infeksiyonu ve sepsis etkeni olmakla birlikte özellikle immünsüprese hastalarda pnömoniye de neden olabilmektedir. (17)

2.2. BAKTERİLERDE DİRENÇ MEKANİZMALARI

Bakteriler, birçok farklı mekanizma ile direnç gelişetirebilmektedir.

-Mikroorganizmanın aktif ilacı etkisiz hale getiren enzim üretmesi: Stafilokoklarda penisilini parçalayan beta-laktamaz üretimi vb.

-Mikroorganizmanın ilaca olan geçirgenliğini değiştirmesi: Mikroorganizmanın yüzeyindeki elektriksel yükü veya porinlerdeki geçirgenliği değiştirerek direnç kazanması veya ilacı aktif pompa ile dışarı atması, Stafilokoklarda doğal aminoglikozid direnci ve bazı gram-negatif bakterilerde tetrasiklin ve polimiksin direnci vb.

-Mikroorganizmanın ilacı hedef alan molekülün yapısını değiştirmesi: Streptokoklar ve enterokoklarda penisilin bağlayıcı proteinin yapısal değişiklikleri vb.

-Mikroorganizmanın ilacı hedef aldığı metabolik yolakda değişiklik yapması: Paraaminobutirik asit yerine folik asit kullanarak sulfonamid direncinin oluşması vb.

-Mikroorganizmanın hedef enzimin yapısında değişiklik yaparak ilaca daha az duyarlı hale gelmesi: Trimetoprim direnci vb.

Bunların dışında yavaş üreyen bakterilerde genetik olmayan ilaç direnci (*Mycobacterium spp.*), antibakteriyel ajanların kullanılması ile spontan oluşan dirençli suşların seçilmesi (rifampisin), plazmidler aracılığı ile dirençli genlerin aktarılması ve antibakteriyel ilaçlar arasında çapraz reaksiyonlar (aminoglikozidler) diğer bilinen direnç mekanizmalarıdır (14,15)

Bakterilerin replikasyonu sırasında kromozomal genlerde mutasyon oluşması, bu genlerin plazmidler aracılığı ile diğer bakterilere iletilmesi, dışardan alınan genlerde mutasyonlar oluşması; bu direnç mekanizmalarında saptanılan genetik süreçlerdir.

Beta-laktamazlar alfa sarmalı ve beta tabakasından oluşan globuler proteinlerdir. Beta-laktamazları kodlayan genler bakteri kromozomu üzerinde veya plazmid ve transpozon yapılarında olabilirler. (14, 15, (18)

2.3. BETA LAKTAM GRUBU ANTİBİYOTİKLER

En sık reçete edilen antibakteriyel ajanlardır. Tüm üyeleri beta-laktam halkası içeren 5 gruptan oluşur.

1- Penisilinler

2- Sefalosporinler

3- Monobaktamlar

4- Karbapenemler

5- Beta-laktam/Beta-laktamaz inhibitörleri

Beta-laktam antibiyotikler sitoplazmik membranda bulunan ve bakteriyel hücre duvarı sentezinde üçüncü basamakta görev alan enzimleri bloke ederler. Bu aşamada penisilin bağlayan proteinlere bağlanarak karboksipeptidaz ve transpeptidazları inhibe ederek peptidoglikan tabakalar arasında çapraz bağların oluşumunu engelleyerek hücre duvarı sentezini bloke ederler. Bunun sonucunda da bakteriler dış ortamın ozmotik değişikliklerinden daha kolay etkilenerek lizise uğrarlar.

2.3.1. BETA-LAKTAM ANTİBİYOTİKLERE KARŞI DİRENÇ MEKANİZMALARI

Beta-laktamazlar gram-negatif bakterilerin beta-laktam antibiyotiklere karşı oluşturdukları majör savunma mekanizmasıdır. Beta-laktam antibiyotiklere üç farklı mekanizma ile direnç gelişebilir.

a) İlacın hedef bölgesinde gelişen değişiklikler: Gram-negatif bakterilerde sitoplazmik membranda bulunan penisilin bağlayan proteinlerin (PBP) yapısında değişiklik oluşmasıyla antibiyotiğin bağlanmasını tamamen engelleme veya afinitesinde azalma şeklinde olur. Örneğin*; Streptococcus pneumoniae* ve *Staphylococcus aureus*' da penisiline karşı gözlenen direnç gelişimi. (19)

b) Dış membran geçirgenliğinin bozulması: Gram-negatif bakterilerde antibiyotiğin periplazmik alana taşınmasını sağlayan OMP porinlerinin yapısında değişiklik yapması ile ilacın PBP'lere ulaşmasını engelleme. Örneğin*; Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella pneumoniae*'da imipeneme karşı gözlenen direnç gelişimi. (19)

c) Beta-laktamaz enzimleri ile ilacın inaktive edilmesi: Gram- negatif bakterilerde dış membran ile sitoplazmik memran arasında bulunurlar. Beta-laktam antibiyotiğin sitoplazmik membranda bulunan PBP'lere bağlanmadan inaktivasyonunu sağlar. *Enterobacteriacea*e'nın birçok üyesinde penisilinlere, sefalosporinlere ve karbapenemlere karşı gözlenen temel direnç mekanizmasıdır. (19)

2.3.2. BETA-LAKTAMAZLARIN SINIFLAMASI

Beta-laktamazlar biyokimyasal özelliklerine, etkiledikleri substrata, izole edildikleri yer, kişi, suş veya hastaneye göre bir çok şekilde isimlendirilmişlerdir (20). Beta-laktamazlar 2009 yılına kadar protein yapısının aminoasit dizilimlerine göre (moleküler yapısına) A, B, C, D gruplarında sınıflandırılmaktaydılar. Grup A, C, D beta- laktamazlarda enzimin aktif bölgesinde serin, Grup B beta-laktamazlarda (metalloproteinaz) ise enzimin aktif bölgesinde çinko iyonu bulunmaktadır. Ancak günümüzde 890'a varan aminoasit dizilimi tespit edilmesi nedeniyle bu sınıflamayı kullanmak güçleşmiştir. Bu nedenle mikroorganizmanın neden olduğu klinik ile sahip olduğu enzim arasında doğrudan ilişki kurmayı sağlayan fonksiyonel sınıflama daha çok tercih edilir hale gelmiştir. (21) Fonksiyonel sınıflama ilk kez 1989'da Bush tarafından kullanılmaya başlanmış ve 1995'de genişletilmiştir. (20–22)

Fonksiyonel sınıflamaya göre beta-laktamazlar 4 kategoriye ayrılır.

Grup 1 sefalosporinazlar. Birçok *Enterobacteriacea*e spp.'in ürettiği ve moleküler Grup C'ye ait olan sınıftır. Aztreonama afinitesi yüksek, sefalosporinlere penisilinlere göre etkin, klavulanik asit ve tazobaktamla inhibe olmayan beta-laktamazlardır. Birçok enterik bakteride üretimi azdır, ancak ortamda beta-laktam antibiyotik varlığında indüklenir, karbapenem direnci geliştirebilir (özellikle ertapenem). Bu grubun temsili enzimleri; AmpC, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1'dir.

Grup 2 serin beta-laktamazlar. Moleküler Grup A ve D'ye ait olup en geniş beta-laktamaz grubudur ve birçok alt grubu vardır. Son 20 yılda tanımlanan genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar bu gruba aittir. Stafilokok ve enterokoklardaki penisilin direnci, Pseudomonas aeruginosa' daki genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, Acinetobacter spp. ve *Enterobacter*aceae daki bazı karbapenemazlar serin beta- laktamazlar grubuna aittir. TEM-1, TEM-2, SHV-1 ve OXA türleri tipik enzimleridir.

Grup 3 metallobetalaktamazlar. Aktif bölgelerinde çinko iyonu içermeleri nedeniyle diğer beta-laktamazlardan ayrılırlar. Karbapenemi hidrolize edebilirler (karbapenamaz), klavulonat veya tazobaktamla inhibe olmazlar ancak serin beta-laktamazlara göre monobaktama daha hassastırlar. Metal şelatörle (EDTA gibi) inhibe olurlar. İlk olarak gram- pozitif mikroorganizmalar, Stenotrophomonas maltophilia ve Bacteroides fragilis'de tanımlanmış, uzun süre sonrasında transfer edilebilinir özellik kazanmış ve klinik pratikte sorun olmaya başlamıştır. Alt grup 3a plazmid aracılığıyla aktarılabilen, sıklıkla *Enterobacteriacea*e'larda bulunan IMI ve VIM (MPL ailesi) enzimlerini içerir. Penisilinleri, sefalosporinleri, karbapenemleri hidrolize eder ancak monobaktamlara duyarlıdırlar. Alt grup 3b MBL enzimlerini içeren karbapenemazlardır.

Grup 4. Yapıları tam olarak anlaşılamadığı için henüz net olarak sınıflandırılamamış, klavulanik asitle inhibe olmayan penisilinazları içerir. (18–22)

2.4. KARBAPENEMLER VE KARBAPENEMLERE KARŞI DİRENÇ GELİŞİM MEKANİZMALARI

Karbapenemler *Streptomyces cattleya*' dan elde edilen "thienamycin" molekülünden üretilen sentetik moleküllerdir. Grubun ilk kullanılan üyesi imipenemdir. Beta-laktam grubu antibiyotiklere dahildir. PBP'lere yüksek afinitesi vardır ve diğer beta-laktamlar gibi hücre duvarı sentezini engellerler. Oldukça geniş gram-negatif etki spektrumu vardır. Bu nedenle genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların ortaya çıkışı ile kullanımları artmıştır. Gram- negatiflerden *Stenotrophomonas maltophilia, Serratia marcenses, Burkholderia cepacia* ve gram-pozitiflerden *Enterococcus faecium* intrinsik dirençlidir. Grubun diğer üyeleri ise meropenem, ertapenem ve doripenemdir (20,23). Karbapenemlere karşı direnç mekanizmaları dört ana başlıkta toplanabilir.

a) Porin değişimleri:

Karbapenemler hücre içerisine dış membranda bulunan porinler aracılığı ile girerler. Porin yapısındaki değişiklik bakterinin karbapeneme (özellikle imipenem) direnç kazanmasında rol oynayabilir. P. aeruginosa'daki OprD, *K. oxytoca ve K. pneumonia*'daki OmpK35 ve OmpK36 porin kayıpları, AmpC enzim kaybı karbapenem direncine neden olmaktadır. (24,25)

b) Aktif pompalama sistemlerinin indüklenmesi:

Gram-negatif bakterilerde dış membranda bulunan enerji bağımlı kanallarla periplazmik alana giren antibiyotiğin dışarı pompalanmasıdır.

P. aeruginosa'da MexAB-OprM, MexCD-OprJ, *E.coli*'de AcrA-AcrB- TolC ve K. pneumoniae'da Ram A mekanizmaları aktif pompalama ve karbapenem direncinin gelişimine örnektir. (24,25)

c) Hedef PBP değiŞimleri

Karbapenemlerin hücre içine alınmasını sağlayan hedef protein yapılarındaki değişimle örneğin; *E . coli*'de PBP2 ve PBP3 ile karbapenem direnci gelişebilir. (24,25)

d) Karbapenemazlar

Ambler sınıflamasına göre grup A, B ve D'ye giren genişlemiş spektrumlu B-laktamazlardır. Grup A'da SME, NMC, IMI enzimleri, grup D'de OXA tipi enzimler (çoğunlukla Acinetobacter spp.'de bulunur) bulunurken grup B ise metalloproteinazlar olarak adlandırılırlar. En sık görülen formu K. pneumoniae'dan izole edilen ve daha sonra bir çok *Enterobacteriacea*e üyesinde tespit edilen *Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase* (KPC)'dır. (26) Karbapenamazlar tüm karbapenemleri (meropenem, imipenem, doripenem, ertapenem) parçalamanın yanı sıra penisilinleri, sefalosporinleri ve monobaktamları da hidrolize ederler (K. pneumoniae ve *E.coli*'deki NDM enzimi). Beta- laktam inhibitörlerinin karbapenemazlar üzerine minimal etkileri olduğu gösterilmiş olsa bile bunun klinikte önemi yoktur. (26)

GSBL ve karbapenemaz tiplerinin güncel sınıflandırılması sunulmuştur.(Şekil 1)

Şekil-1: Betalaktamazların sınıflandırılması(22 no'lu referanstan Türkçe'ye çevrilmiştir.)

Bush-Jacoby grup (2009)	Bush-Jacoby-Medeiros grup (1995)	Molekuler sınıflama (alt grup)	Ayırt edici substrat(lar)	İnhibisyon		Örnek enzim(ler)
				CA or TZB*	EDTA	
1	1	C	Sefalosporinler	-	-	E. coli AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1
1e	NI^	C	Sefalosporinler	-	-	GC1, CMY-37
2a	2a	A	Penisilinler	+	-	PC1
2b	2b	A	Penisilinler, 1.kuşak sefalosporinler	+	-	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	2be	A	Geniş spektrumlu sefalosporinler, monobaktamlar	+	-	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1
2br	2br	A	Penisilinler	-	-	TEM-30, SHV-10
2ber	NI	A	Geniş spektrumlu sefalosporinler, monobaktamlar	-	-	TEM-50
2c	2c	A	Karbenisilinler	+	-	PSE-1, CARB-3
2ce	NI	A	Karbenisilin, sefepim	+	-	RTG-4
2d	2d	D	Kloksasilin	±	-	OXA-1, OXA-10
2de	NI	D	Geniş spektrumlu sefalosporinler	±	-	OXA-11, OXA-15
2df	NI	D	**Karbapenemler**	±	-	OXA-23, **OXA-48**
2e	2e	A	Geniş spektrumlu sefalosporinler	+	-	CepA
2f	2f	A	**Karbapenemler**	±	-	KPC-2, IMI-1, SME-1
3a	3	B (B1)	**Karbapenemler**	-	+	**IMP-1, VIM-1**, CcrA, IND-1
		B (B3)				L1, CAU-1, GOB-1, FEZ-1
3b	3	B (B2)	**Karbapenemler**	-	+	CphA, Sfh-1
Diğer	4	Bilinmiyor				

*CA, klavulanik asit; TZB, tazobaktam.

2.5. EPİDEMİYOLOJİ

CDC'nin 2011 yılı verilerine göre Amerika'da HAİ gelişme riski

%4 civarındadır. Bu rakama dayanarak her yıl Amerika'da 720.000 HAI geliştiği tahmin edilmektedir. Benzer rakamlar Avrupa'dan da bildirilmiştir. (27,28) Son yıllarda birçok *Enterobacteriacea*e üyesi GSBL ve/veya karbapenemazları ile infeksiyon tedavisi ve kontrolünde önemli bir sorun haline gelmişlerdir. (29,30) Karbapenem direnci ilk olarak 1991 yılında Japonya'da Pseudomonas aeruginosa'da tespit edilmiştir. (31) Takibinde 1997 yılında *K. pneumoniae*'da, 1999 yılında *E.coli*'de karbapenem direnci bildirilmiştir. (32) Bu tarihten itibaren Kore, Singapur, Tayvan, Hong Kong, Çin, Malezya, Brezilya, İngiltere, İtalya, Kanada, Birleşik Devletler, Avustralya, Yunanistan ve Kolombiya gibi birçok ülkeden karbapenem dirençli suşlar bildirilmiştir. (24,32,33) Günümüzde hava trafiği yoğunluğu nedeniyle karbapenem direncinin hızla yayılacağı tahmin edilmektedir. (34–36) CDC verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde *Klebsiella* türlerinde 2000 yılında %1 olan karbapenem direnci 2011'de %4.2'ye çıkmıştır. (37)

Karbapenem dirençli mikroorganizmaların yayılım yolu tam olarak anlaşılamamıştır. DNA parmak izini ve jel elektroferezi baz alan kısıtlı bilgi hastaneler arası çapraz geçişi işaret etmektedir. Ayrıca ortam kültürlerinin alındığı bazı çalışmalarda lavabolardan ve steteskoplardan karbapenem dirençli mikroorganizmalar tespit edilmiştir, ilginç olarak sağlık çalışanlarının ellerinden alınan kültürlerde karbapenem dirençli *E.coli* ve K. pneumoniae üremesi saptanmamıştır. (38,39)

Günümüzde Karbapenem dirençli *Enterobacteriacea*e'nin kontrolü önemli bir hedef haline gelmiştir. Bu konuda CDC'nin 2012'de yayımladığı öneri seti ve ESCMID'in 2013'te yayımladığı kılavuz güncel iki kaynaktır. Ortak öneriler ise;

1. El hijyeni sağlanması
2. Temas izolasyonu/önlemi alınması
3. Eğer mümkün ise izole hastalara farklı personelin bakım vermesi
4. İnvazif aletlerden elverdiğince kaçınılması
5. Akılcı antibiyotik kullanımı
6. Aktif sürveyans olarak tanımlanabilir. (40,41)

2.6. KLİNİK HASTALIK VE TEDAVİ

Karbapenem dirençli mikroorganizmalar pnömoni, idrar yolu infeksiyonu, intraabdominal infeksiyonlar ve bakteriyemilerde sıklıkla izole edilirler. Bir çalışmada bu infeksiyonlarda mortalitenin % 40'a ulaştığı gösterilmiştir. (42) Alet ilişkili infeksiyonlarda da bildirilmişlerdir.(43). Karbapenem dirençli mikrorganizmaların neredeyse tüm beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlerine, sefalosporinlere hatta aminoglikozidlere ve kinolonlara dirençli olduğu bilinmektedir. Tedavi, kültür sonuçlarındaki antibiyogramlara göre yönlendirilmelidir. Sinerjizm çalışmaları ile bakterinin toleran oldukları antibiyotikler kombine de kullanılabilecekleri düşünülmektedir.

Karbapenem dirençli mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonlarda Polimiksin B ve Tigesiklin tedavide kullanılabilecek antibiyotiklerdir.

İkili karbapenem tedavisinin kullanılabileceğine dair bir çalışma da mevcuttur. (13,44,45) Ancak bu tedavilerin her zaman etkin olmadıkları bilinmektedir ve ne kadar etkili oldukları konusunda yeterli veri yoktur.

Karbapenem dirençli mikroorganizmalarla infeksiyonun tedavisi zordur, tedavi seçenekleri azdır. Bu infeksiyonlar hastanede kalış süresini uzatmakta, morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır. (46,47)

3. YÖNTEM

Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesinde 2004-2012 yılları arasında kan kültürlerinde üreyen Enterobacteriaceae üyelerinin listesi mikrobiyoloji laboratuarından temin edildi. Yılda 10 ve daha az üremesi olan bakteriler dışlandı.

Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri'nde 2004-2012 yılları alınan kan kültürlerinde üreyen *E.coli*, K. *pneumoniae, Enterobacter* spp. ve diğer *Enterobacteriacea*e üyelerinde GSBL pozitifliği oranları incelendi. GSBL pozitifliği BD Phoenix (BD, Sparks, ABD) otomatize bakteri tanımlama ve antibiyotik duyarlılık sistemiyle tanımlanmıştı. Hastalar 18-98 yaş aralığındaydı. Bir hastanın aynı infeksiyon epizodundan alınan çok sayıdaki kan kültürleri bir üreme olarak sayılarak "düzeltilmiş üreme sayısı" hesaplandı.

Örnekler dahili, cerrahi servisler, yoğun bakımlar, ameliyathane, hemodiyaliz ünitesi, yanık ünitesi ve acil servisten gönderilmişti.

CLSI 2010 kılavuzuna göre karbapenemaz pozitifliği için belirgin risk (imipenem veya meropenem MİK değeri > 4 olan) taşıyan bakteriler listelendi. (48) Bu listedeki hastaların dosyaları için arşiv ile temasa geçildi. Dosyalarına ulaşılabilinecek 50 hastanın suşları karbapenemaz için PCR yöntemi ile değerlendirildi. "VIM, IMP, KPC, NDM, OXA" isimli karbapenemazlar araştırıldı.

Karbapenemaz pozitifliği ve alt tipi belirlenen hastalardan dosyalarında yeterli veri (klinik özellikler, fizik muayene, kullanmış olduğu antibiyotikler ve süresi, tedavi cevabı) bulunanların klinik özellikleri ve antibiyoterapileri incelendi. Üreyen suşların kullanılmış olan antibiyotiklere karşı olan MİK değerleri ortaya kondu. Hastaların Ocak 2014 tarihinde hayatta olup olmadıkları "Ulusal ölüm bildirim sistemi"nden öğrenildi.

4. BULGULAR

Tablo 1. Gram negatif kan kültürü üremelerinin türe göre dağılımı

Bakteriler	Tüm üremeler	Yüzde (%)
E.coli	**1517**	**55.7**
Klebsiella spp.	**870**	**31.9**
Enterobacter spp.	**296**	**10.8**
Proteus spp.	**19**	**0.6**
Diğerϒϒϒϒϒϒ	**19**	**0.6**
Toplam	**2721**	**99.6**

ϒ: Diğer *Enterobacteriacea*: 5 hastada *Serratia marcescens*, 4 hastada *Morganella morganii*, 2hastada *Citrobacter freundii*, 1 hastada *Citrobacter braakii*, 2 hastada Salmonella grup D, , 1 hastada *Burkholderia cepacia*, 1 hastada *Kluyvera ascorbata* üremesi saptanmıştır.

Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesinde 2004-2012 yılları arasında 2721 kan kültüründe *Enterobacteriacea*e üyesi üremişti. Bu üremelerin 1517 (%55.7) *E.coli*, 870 *Klebsiella* spp. (%31.9), 296 (%10.8) *Enterobacter* spp., 19 (%0.6) Proteus spp.

ve 19 (%0.6) diğer bakteriler olarak dağılmaktaydılar. (Tablo 1)

Tablo 2. *Klebsiella* spp. üremelerinin türlere göre dağılımı

Klebsiella spp.	Tüm üremeler	Yüzde (%)
K. pneumoniae	**732**	**84.1**
K. oxytoca	**130**	**14.8**
K. ozaneae	**8**	**0.1**
Toplam	**870**	**100**

Klebsiella spp. üremeleri (870) ise 732 (%84.1) *K. pneumoniae*, 130 (%14.8) *K. oxytoca*, 8 (%0.1) *K.*

ozaneae alt tipi olarak dağılmaktaydılar. (Tablo 2)

Tablo 3. *Enterobacter* spp. üremelerinin türlere göre dağılımı

***Enterobacter* spp.**	**Tüm üremeler**	**Yüzde (%)**
E. cloaceae	**225**	**76.7**
E. aerogenes	**62**	**21.1**
Diğer	**9**	**0.2**
Toplam	**296**	**100**

Enterobacter spp. üremeleri (296) ise 225 (%76.0) *E. cloaceae,* 62 (%21.1) *E. aerogenes* ve 9 (%0.3) diğer *Enterobacter* alt tipi olarak dağılmaktaydılar. (Tablo 3)

Tablo 4. Düzeltme sonrası üremelerinin bakterilere göre dağılımı

Bakteriler	**Tüm üremeler**	**Düzeltilmiş üreme sayısı**	**Yüzde(%)**
E.coli	**1517**	**1138**	**53.9**
Klebsiella spp.	**870**	**703**	**33.3**
Enterobacter spp.	**296**	**237**	**11.2**
Proteus spp.	**19**	**15**	**0.07**
Diğer	**19**	**17**	**0.08**
Toplam	**2721**	**2110**	**100**

Bu veriler elde edildikten sonra bir hastanın aynı infeksiyon epizodunda alınan kan kültürleri tek üreme sayılarak GSBL pozitifliği değerleri saptandı. (düzeltilmiş üreme sayısı) Böylece aynı bakterinin birden çok sayılarak oranı yanlış bir şekilde yükseltmesinin önüne geçildi. Düzeltme sonrası toplam üreme sayısı 2110 iken dağılım 1138 (%53.9) *E.coli*, 703 (%33.3) *Klebsiella* spp., 237 (%11.2) *Enterobacter*

spp., 15 (%0.7) Proteus spp. ve 17 (%0.8) diğer bakteriler olarak sıralandı. (Tablo 4)

Tablo 5. Bakterilerin GSBL pozitifliği oranları

Bakteriler	**Düzeltilmiş üreme sayısı**	**GSBL(+)**	**Yüzde(%)**
E.coli	**1138**	**382**	**31.8**
Klebsiella spp.	**703**	**175**	**24.8**
Enterobacter spp.	**237**	**46**	**19.4**

Düzeltme yapıldıktan sonra mikrobiyoloji laboratuarından alınan veriler ışığında GSBL pozitif olan bakteriler saptanarak sıklıkları hesaplandı. 1138 *E. coli* üremesinin 382'isi (%31.8), 703 *Klebsiella* spp. üremesinin 175 (%24.8) ve 237 *Enterobacter* spp. üremesinin 46'sı (%24.8) GSBL pozitifti. (Tablo 5)

Tablo 6. *E.coli* yıllara göre dağılmış GSBL pozitifliği oranı

Yıl	**Düzeltilmiş kültür sayısı**	**GSBL (+) kültürler**	**GSBL pozitifliği yüzdesi (%)**
2004	**132**	**43**	**32.6**
2005	**221**	**68**	**30.7**
2006	**210**	**87**	**41.4**
2007	**163**	**42**	**25.7**
2008	**181**	**82**	**45.3**
2009	**152**	**58**	**38.1**
2010	**151**	**50**	**33.1**
2011	**139**	**48**	**34.5**
2012	**168**	**48**	**28.6**
Toplam	**1138**	**382**	**31.8**

E. coli üremelerinde yıllara gore GSBL pozitifliği incelendiğinde, GSBL pozitif üreme sayısı 42 (2007) ila 87 (2006) arasında değişmekteydi. GSBL pozitifliği yüzdesi ise 25.7 (2007) ila 45.3 (2008) arasında değişmekteydi. Yıllara gore GSBL pozitifliği sıklığında belirgin bir artış saptanmadı. (Tablo 6)

Tablo 7. *Klebsiella* spp. yıllara göre dağılmış GSBL pozitifliği oranı

Yıl	Düzeltilmiş kültür sayısı	GSBL (+) kültürler	GSBL pozitifliği yüzdesi (%)
2004	**51**	**8**	**15.6**
2005	**73**	**8**	**10.9**
2006	**63**	**12**	**19.0**
2007	**110**	**40**	**36.3**
2008	**118**	**18**	**25.2**
2009	**72**	**19**	**26.3**
2010	**83**	**42**	**50.6**
2011	**67**	**15**	**22.3**
2012	**66**	**13**	**19.6**
Toplam	**703**	**175**	**24.8**

Klebsiella spp. üremelerinde yıllara gore GSBL pozitifliği incelendiğinde, GSBL pozitif üreme sayısı 8 (2004 ve 2005) ila 42 (2010) arasında değişmekteydi. GSBL

pozitifliği yüzdesi ise 10.9 (2007) ila 50.6 (2010) arasında değişmekteydi. 2010 yılındaki belirgin ve ani artıştan sonra daha önceki yılların oranlarına dönüş dikkati çekiyordu. (Tablo 7)

Tablo 8. *Enterobacter* spp. yıllara göre dağılmış GSBL pozitifliği

.

Yıl	Düzeltilmiş kültür sayısı	GSBL (+) kültürler	GSBL pozitifliği yüzdesi (%)
2004	**25**	**1**	**4.0**
2005	**30**	**1**	**3.3**
2006	**23**	**8**	**34.7**
2007	**23**	**2**	**8.6**
2008	**39**	**10**	**25.6**
2009	**33**	**13**	**39.3**
2010	**17**	**6**	**35.2**
2011	**23**	**1**	**4.3**
2012	**24**	**4**	**16.6**
Toplam	**237**	**46**	**19.4**

Enterobacter spp. üremelerinde yıllara gore GSBL pozitifliği incelendiğinde, GSBL pozitif üreme sayısı 1 (2004, 2005 ve 2011) ila 13 (2009) arasında değişmekteydi.

GSBL pozitifliği yüzdesi ise 3.3 (2005) ila 39.3 (2009) arasında değişmekteydi. GSBL pozitiflik oranların yıllara gore değişkenliği dikkat çekiciydi. (Tablo 8)

Tablo 9. Karbapenemaz şüphesi taşıyan suşlar ve PCR yapılanlar

Bakteri	**Riskli hastalar**	**PCR yapılanlar**
E.coli	**25**	**11**
Klebsiella spp.	**45**	**36**

İmipenem veya meropenem MİK değeri > 4 olan üremeler karbapenemaz pozitifliği için riskli kabul edildiğinde 25 adet *E. coli* ve 45 adet *Klebsiella spp.* suşu riskli bulundu. Suşların ürediği hastalardan dosyasına ulaşma imkanı olanlar seçilerek 11

E. coli ve 36 *Klebsiella spp.* suşuna PCR yapılmasına karar verildi. (Tablo 9)

Tablo 10. PCR sonuçları

Bakteri	**PCR yapılanlar**	**Karbapenemaz pozitif**	**Yüzde(%)**
E.coli	**11**	**7**	**63.6**
Klebsiella spp.	**36**	**28**	**77**

PCR yapılan 11 *E. coli* suşundan 7'sinde (%63.6) ve 36 *Klebsiella spp.* Suşundan 28'inde (%77) karbapenemaz saptandı. (Tablo 10)

Tablo 11. Karbapenemaz alt tipleri

Karbapenemaz alt tipleri	**OXA**	**VIM**	**IMP**	**OXA+VIM**	**NDM**	**KPC**	**Toplam**
Klebsiella spp.	**22**	**3**	**2**	**1**	**-**	**-**	**28**
E.coli	**5**	**-**	**-**	**2**	**-**	**-**	**7**

Karbapenemaz alt tipleri incelendiğinde *Klebsiella spp.*'lerin 22'sinde OXA, 3'ünde VIM, 2'sinde IMP ve bir suşta OXA ve VIM eş zamanlı pozitif olduğu saptandı. *E.coli* suşlarından ise 5'i OXA, 2'si ise OXA ve VIM eş zamanlı pozitifti. NDM ve KPC alt tipleri saptanmadı. (Tablo 11)

Tablo 12. Dosya bulunma yüzdesi

Bakteri	İstenen Dosya	Erişilen Dosya Sayısı	Erişilen dosya Yüzdesi(%)
E. coli	**7**	**3**	**42.8**
Klebsiella pneumoniae	**28**	**19**	**67.8**

Karbapenemaz pozitif suşlar üreyen hastaların dosyaları istendiğinde *E. coli* üremesi olan 7 hastadan 3'ünün ve *Klebsiella spp.* üremesi olan 28 hastadan 19 hastanın dosyasına ulaşıldı. Dosyasına ulaşılabilinen tüm *Klebsiella spp.* üremelerinin *Klebsiella pneumoniae* olduğu görüldü. (Tablo 12)

Tablo 13. Dosyasında yeterli veri bulunan hastalar

Bakteri	İncelenen dosya sayısı	Yeterli veri olan dosya sayısı	Yeterli veri olan dosya yüzdesi (%)
E. coli	**3**	**-**	**-**
Klebsiella pneumoniae	**19**	**10**	**52.6**

İncelenen dosyalar içerisinde yeterli veri olan dosya sayısı *Klebsiella pneumoniae* suşları için 10 (%52.6) iken *E. coli* suşlarında yeterli veri içeren dosya bulunmuyordu. (Tablo 13)

Tablo 14. Dosyası incelenen hastaların betalaktamaz özellikleri

Hasta no	Üreyen bakteri	GSBL	Karbapenemaz alt tipi
1	***Klebsiella pneumoniae***	**Negatif**	**OXA**
2	***Klebsiella pneumoniae***	**Negatif**	**OXA**
3	***Klebsiella pneumoniae***	**Pozitif**	**OXA**
4	***Klebsiella pneumoniae***	**Pozitif**	**VIM**
5	***Klebsiella pneumoniae***	**Pozitif**	**OXA**
6	***Klebsiella pneumoniae***	**Pozitif**	**OXA**
7	***Klebsiella pneumoniae***	**Negatif**	**OXA + VIM**
8	***Klebsiella pneumoniae***	**Negatif**	**OXA**
9	***Klebsiella pneumoniae***	**Negatif**	**OXA**
10	***Klebsiella pneumoniae***	**Negatif**	**OXA**

İncelenen 10 *Klebsiella pneumoniae* suşundan 4'ü GSBL pozitif iken 6'sı negatif idi. 8 hastada OXA, bir hastada VIM ve bir hastada OXA + VIM tipinde karbapenemaz saptandı. (Tablo 14

Hasta no	Demog.	Tanı	Odak	Ampirik ab.	Yan ıt	MİK	2. ab	MİK	H. S.	Oc 2014
1	**55 y E**	**ALL**	**AC**	**P/T**	**Ex**	**>64**	**-**	**-**	**Ex**	**-**
2	**28 y E**	**AML**	**GİS**	**P/T**	**Ex**	**>64**	**-**	**-**	**Ex**	**-**
3	**55 y E**	**Lenfoma**	**NPA**	**Mero**	**Şifa**	**-**	**-**	**-**	**Şifa**	**Ex**
4	**81 y E**	**BPH**	**GİS**	**P/T**	**Yok**	**>64**	**İmi**	**2**	**Şifa**	**Ex**
5	**63 y K**	**SVO**	**AC**	**P/T**	**Yok**	**>64**	**Dori**	**4**	**Ex**	**-**
6*	**58 y K**	**AML**	**AC**	**P/T**	**Yok**	**>64**	*****	**>64**	**Ex**	**-**
7	**63 y K**	**AML**	**NPA**	**P/T**	**Yok**	**>64**	**İmi**	**8**	**Ex**	**-**
8	**73 y K**	**ALL**	**NPA**	**İmi**	**Ex**	**>4**	**-**	**-**	**Ex**	**-**
9	**25 y K**	**Lenfoma**	**NPA**	**P/T**	**Yok**	**>64**	**İmi**	**2**	**Şifa**	**Sağ**
10	**70 y K**	**ALS**	**AC**	**P/T**	**Yok**	**>16**	**Cip**	**1**	**Şifa**	**Ex**

Demog.: Demografik bilgiler, K: Kadın E: Erkek Y: Yaş , MİK: Minimal inhibisyon konsantrasyonu, Ab: Antibiyotik, Hosp. Sonu: Hospitalizasyon sonucu, ALL: Akut lenfoid lösemi, AML: Akut myeloid lösemi, GİS: gastrointestinal sistem, BPH: Benign prostat hiperplazisi, SVO: Serebrovasküler olay, ALS: Amyotrofik lateral skleroz, AC: Akciğer, NPA: Nötropenik ateş, Mero: Meropenem, P/T: Piperasilin tazobaktam, İmi: İmipenem, Dori: Doripenem, Cip: Siprofloksasin, Ex: Exitus, Oc 2014: Ocak 2014 tarihinde ulusal ölüm bildirim sisteminden edinilen verilere gore sağkalım

* 6 no'lu hastada panrezistan bir *Klebsiella pneumoniae* suşu üremiş olup kolistin ve tigesikline dirençlidir. Hasta kısmi duyarlı olduğu amikasin ile kombine edilen çok sayıda antibiyotikle tedavi edilmesine ragmen kaybedilmiştir.

Tablo 15. Dosyası incelenen hastaların klinik özellikleri

Dosyasında yeterli veri bulunan 10 hasta incelenmiştir. Yaş aralığı 28 ile 81 arasında değişmektedir. (Ortalama: 56) 7 hastada hematolojik malignite mevcuttur. Diğer 3 hastanın ikisi (hasta no: 5 ve 10) uzun süredir nöroloji yoğun bakım servisinde yatmakta olan hastalardır. Hematolojik malignitesi olmayan diğer hasta ise (hasta no: 4) prostat biyopsisi sonrası gelişen bir bakteriyemi olgusudur. (Hasta daha sonra prostat ca tanısı almıştır.) Hastalardan 4'ünde odak akciğer infeksiyonu iken 4 hastada nötropenik ateş, 2 hastada GİS odak olarak saptanmıştır. Antibiyoterapisine piperasilin tazobaktam ile başlanan 8 hastadan 2'si başka bir tedavi alamadan ölmüş, digger 6 hastada antibiyoterapi değişimi gerekmiş ve bu hastalardan 3 vefat etmiştir. Tedavisine karbapenem ile başlanan 2 hastadan biri 1 günlük tedavi ardından vefat etmiş, diğer hasta şifa ile taburcu olup daha sonra altta yatan hastalığın progresyonu ile kaybedilmiştir. (Tablo 15)

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda kan kültürlerinde üreyen Enterobacteriaceae üyelerinin epidemiyolojisini, GSBL ve karbapenemaz sıklıklarını ve karbapenemaz üreten bir suş ile infekte olan hastaların klinik özelliklerini ortaya koymayı amaçladık.

Kan kültürlerinde üreyen *E. coli, Klebsiella spp. , Enterobacter spp. ve diğer Enterobacteriaceae* sıklık dağılımına baktığımızda *E. coli ve Klebsiella spp.* hakimiyeti göze çarpmaktadır. Bu durum Amerika, Avrupa ve Türkiye verileri ile uyumludur. (49–51)

Klebsiella oxytoca son yıllarda giderek önem kazanmakta olan bir bakteridir. *Clostridium difficile'*den bağımsız antibiyotik ilişkili hemorajik kolittin sık sebeplerinden biridir. (52) Çalışmamızda saptadığımız %14.8 üreme sıklığı ile nadir bir etken olmadığı görülmektedir. Ülkemizde yapılmış üç GSBL ve karbapenemaz araştırılması amaçlı çalışmada daha düşük sayıda *K. oxytoca* suşu saptanmıştır. (53–55) Bu fark yıllar içerisinde meydana gelmiş hastane salgınlarının üreme sayısını çok arttırıyor olmasına bağlanabilir. Bu konuda daha ileri epidemiyolojik çalışmalar ile ülkemizdeki *K. oxytoca* sıklığı belirlenmelidir.

Enterobacter spp. üremeleri incelendiğinde *E. cloaceae'nin* %76

E. aerogenes'in ise %24 oranında üremiş olduğu saptanmıştır. Bu uluslarası literature ile uyumludur. (56)

Bir hastanın aynı infeksiyon epizodunda alınan kan kültürleri tek üreme sayılarak GSBL pozitifliği değerleri saptandığında (düzeltilmiş üreme sayısı) bahsi geçen bakterilerin üreme sıklığının değişmediği gözlendi. Üreme sayıları *E. coli* için 1517'den 1138'e, *Klebsiella spp.* için 870'den 703'e, *Enterobacter spp.* için ise 196'dan 237'ye inmekteydi.

Düzeltme yapıldıktan sonra mikrobiyoloji laboratuarından alınan veriler ışığında GSBL pozitif olan bakteriler saptanarak sıklıkları hesaplandı. 1138 *E. coli* üremesinin 382'isi (%31.8), 703 *Klebsiella* spp. üremesinin 175 (%24.8) ve 237 *Enterobacter* spp. üremesinin 46'sı (%24.8) GSBL pozitifti. HİTİT-I çalışması Haziran 2004-Ocak 2005 tarihleri arasında çok merkezli olarak yürütülmüş ve 457 *Escherichia coli*, 390 *Klebsiella pneumoniae*, 194 *Pseudomonas aeruginosa* ve 155 A*cinetobacterbaumannii* olmak üzere toplam 1196 gram-negatif hastane izolatında GSBL varlığının araştırılmıştır. Antibiyotiklerin minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) değerleri ve GSBL üretimi E-test (AB Biodisk, Solna) yöntemiyle saptandığı bu çalışmada, *E.coli* suşlarının

%26'sında, *K.pneumoniae* suşlarının ise %32'sinde GSBL pozitifliği saptanmış; bu oranlar kan izolatı olan *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında sırasıyla%31.7 ve %33.3 olarak izlenmiştir. (8) *Enterobacteriaceae* türleri arasında GSBL üretiminin hızı tüm dünyada hızla artmaktadır.

Artmakta olan antibiyotik direnci Avrupa'da önemli sorunlara neden olmaktadır. (57) *Klebsiella spp.* için Latin Amerika'dan %60 varan oranlar bildirilmektedir. (58) Bu çalışmaların ışığı altında hastanemizde

%30'lara varan *E. coli* GSBL pozitifliği ve %25'lere varan *Klebsiella spp.* GSBL pozitifliğinin Avrupa ve Türkiye için benzer oranlarda olduğu söylenebilir.

Bu da bizlere problemin global ölçekte ne kadar ciddi boyutlara ulaştığını göstermektedir. Ülkeler arası serbest seyahat ile her ülke diğer bir ülkenin antibiyotik dirençli bakteri prevalansından etkilenme riski taşımaktadır. (59) Bu nedenle dirençli mikroplar ile mücadele dünya/kıta çapında yapılmalıdır.

E. coli üremelerinde yıllara gore GSBL pozitifliği incelendiğinde, GSBL pozitif üreme sayısı 42 (2007) ila 87 (2006) arasında değişmekteydi. GSBL pozitifliği yüzdesi ise 25.7 (2007) ila 45.3 (2008) arasında değişmekteydi. Yıllara gore GSBL pozitifliği sıklığında belirgin bir artış saptanmadı. 2006 ve 2008 yıllarında GSBL pozitifliğinin %40'ı aşması düşündürücüdür. Bu veri o yıllarda lokal bir hastane salgını yaşandığını düşündürtmektedir. Son yıllarda GSBL sıklığının bu değerlerin altına inmesi sevindiricidir.

Klebsiella spp. üremelerinde yıllara gore GSBL pozitifliği incelendiğinde, GSBL pozitifliği yüzdesi 10.9 (2007) ila 50.6 (2010) arasında değişmekteydi. 2010 yılındaki belirgin ve ani artıştan lokal bir salgının sorumlu olabileceği düşünüldü. Daha sonraki iki yılda oranın hastanemiz ve ülke ortalamalarına dönmesi sevindiricidir. (7,8)

İmipenem veya meropenem MİK değeri > 4 olan üremeler karbapenemaz pozitifliği için riskli kabul edildiğinde 25 adet *E. coli* ve 45 adet *Klebsiella spp.* suşu riskli bulundu. Suşların ürediği hastalardan dosyasına ulaşma imkanı olanlar seçilerek 11 *E. coli* ve 36 *Klebsiella spp.* suşuna PCR yapılmasına karar verildi. PCR yapılan 11 *E. coli* suşundan 7'sinde (%63.6) ve 36 *Klebsiella spp.* Suşundan 28'inde (%77) karbapenemaz saptandı. Karbapenemaz alt tipleri incelendiğinde *Klebsiella spp.* 'lerin 22'sinde OXA, 3'ünde VIM, 2'sinde IMP ve bir suşta OXA ve VIM eş zamanlı pozitif olduğu saptandı. *E.coli* suşlarından ise 5'i OXA, 2'si ise OXA ve VIM eş zamanlı pozitifti.

NDM ve KPC alt tipleri saptanmadı. OXA grubu karbapenemazlarınhepsi OXA-48 al tipiydi. OXA-48 ilk defa ülkemizde bir *Klebsiella pneumoniae* suşunda tanımlandıktan (60) sonra bir çok ülkede daha saptanmış. Birçok yerli ve yabancı çalışmada ülkemizde en sık görülen karbapenem hidrolize eden enzimdir. (61–64) VIM ve IMP alt tipleri ülkemizde daha once bildirilmiştir. (65–68) Sıklıkları konusunda yeterli çalışma

yoktur. Bizim çalışmamızda saptanmayan NDM alt tipi ile yakın zamanda İstanbul'da bir yenidoğan servisinde salgın bildirilmiştir. (69) KPC alt tipi ise Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nden elde edilen örnekler ile yapılan bir çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi saptanmamıştır. (70)

Karbapenemaz pozitif suşlar üreyen hastaların dosyaları istendiğinde *E. coli* üremesi olan 7 hastadan 3'ünün (%42) ve *Klebsiella spp.* üremesi olan 28 hastadan 19 (%67.8) hastanın dosyasına ulaşıldı.

Dosyasına ulaşılabilinen tüm *Klebsiella spp.* üremelerinin *Klebsiella pneumoniae* olduğu anlaşıldı. Bu dosyalara ulaşılamamış olması ve muhtemelen dosyasına ulaşılan hastaların hayatta olan hastalar olması nedeni ile çalışmamızın mortaliteyi bir miktar daha yüksek göstereceği öngörülebilir.

İncelenen dosyalar içerisinde yeterli veri olan dosya sayısı *Klebsiella pneumoniae* suşları için 10 (%52.6) iken *E. coli* suşlarında yeterli veri içeren dosya bulunmuyordu. Bu bulgu ise hekimler olarak bizlerin hastaların klinik bilgilerini daha titiz bir şekilde kaydetmemiz gerektiğine dair bir uyarı olarak kabul edilmelidir.

Hastaların klinik bilgileri incelendiğinde literatürde GSBL veya karbapenemaz üreten bir suş ile infekte olmak için bilinen risk faktörleri olan hematolojik malignite, uzun süreli yatış, yoğun bakım ünitesi yatışı faktörlerinin mevcut olduğunu görmekteyiz.(71,72) 10 hastadan 6'sının (%60) bu infeksiyonlara bağlı olarak kaybedilmesi mortalitenin ne kadar yüksek olabileceğini bir kez daha gözler önüne sermektedir. Literatürde bildirilen %50'ye varan mortalite oranlarından daha yüksek bir değer bulunmuş olmasını hasta seçim biasına bağlamaktayız. (11,12,47,73) (dosya bulunabilirliği) Ocak 2014 itibarı ile 10 hastadan 9'unun ölmüş olması ise hastaların altta yatan durumlarının kötü prognozlu olduğunu göstermektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hastanemizdeki GSBL ve/veya karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* sıklığı Türkiye ve Avrupa ile benzer değerlerdedir. Bazı yıllarda muhtemelen lokal veya ülke geneli salgınlara bağlı olarak bu değerlerde ani yükselişler olmaktadır.

Hastanemizde saptanan en önemli karbapenemaz OXA-48'dir. Çalışmamızda VIM ve IMP gibi daha önce ülkemizden bildirilmiş alt tipler de saptanmıştır. Karbapenemlere karşı MİK değeri yüksek bir bakteri ile karşılaşıldığında bu bilginin göz önünde tutulması gerektiğini düşünüyoruz.

GSBL ve/veya karbapenemaz pozitif bakterilerin kurbanları altta yatan ciddi immünosüpresyonu olan, uzun süredir hastanelerin nozokomiyal infeksiyon açısından en riskli bölgesi olan yoğun bakım ünitelerinde yatan bireylerdir. Elimizdeki tedavi seçeneklerinin kısıtlılığı göz önüne alınırsa bu ajanların bulaşından primer korunmanın ne kadar hayati bir önem arz ettiği ortadadır. Bu konuda CDC ve ESCMID'in *karbapenem rezistan Enterobacteriaceae*'dan korunmak için sunduğu genel önerilere uyulması gerektiğini düşünüyoruz.

Bu öneriler;

1. El hijyeni sağlanması
2. Temas izolasyonu/önlemi alınması
3. Eğer mümkün ise izole hastalara farklı personelin bakım vermesi
4. İnvazif aletlerden elverdiğince kaçınılması
5. Akılcı antibiyotik kullanımı
6. Aktif sürveyans olarak tanımlanabilir.

REFERANSLAR

1. Garrity GM. Bergey's Manual Of Systematic Bacteriology, Volume 2, Part 3. FEMS Immunology & Medical Microbiology. 2005.

2. Williams KP, Gillespie JJ, Sobral BWS, Nordberg EK, Snyder EE, Shallom JM, et al. Phylogeny of gammaproteobacteria. J Bacteriol. 2010;192:2305–14.

3. Denton M. Enterobacteriaceae. Int J Antimicrob Agents [Internet]. 2007 May [cited 2014 Mar 21];29 Suppl 3:S9–S22. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17659212

4. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. The Lancet Infectious Diseases. 2008. p. 159–66.

5. Rupp ME, Fey PD. Extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae: considerations for diagnosis, prevention and drug treatment. Drugs. 2003;63:353–65.

6. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Emerg Infect Dis [Internet]. 2011;17:1791–8. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3310682&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

7. Gur D, Hascelik G, Aydin N, Telli M, Gültekin M, Ogülnç D, et al. Antimicrobial resistance in gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 Surveillance Study of 2007. J Chemother. 2009;21:383–9.

8. Gür D, Gülay Z, Akan OA, Aktaş Z, Kayacan CB, Cakici O, et al. Resistance to newer beta-lactams and related ESBL types in gram-negative nosocomial isolates in Turkish hospitals: results of the multicentre HITIT study. Mikrobiyol Bul. 2008;42:537–44.

9. 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;52:2950–4.

10. Carrër A, Poirel L, Yilmaz M, Akan OA, Feriha C, Cuzon G, et al. Spread of OXA-48-encoding plasmid in Turkey and beyond. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54:1369–73.

11. Melzer M, Petersen I. Mortality following bacteraemic infection caused by extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing E. coli compared to non- ESBL producing E. coli. J Infect. 2007;55:254–9.

12. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K. pneumoniae: importance of combination therapy. Clin Infect Dis [Internet]. 2012;55:943–50. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22752516

13. Akova M, Daikos GL, Tzouvelekis L, Carmeli Y. Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis [Internet]. 2012;18:439–48. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22507111

14. G.F. B, K.C. C, J.S. B, S.A. M, T.A. M, (eds). Chapter 13 . The Staphylococci THE STAPHYLOCOCCI: [Internet]. Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology, 25e. 2010. Available from: http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=6427764

15. Chan DL, Rozanski EA, Freeman LM, Rush JE. COP in health & disease. Compendium. 2001;23:896–904.

16. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care--associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. Ann Intern Med. 2002;137:791–7.

17. Linares L, Cervera C, Hoyo I, Sanclemente G, Marco F, Cofán F, et al. Klebsiella pneumoniae infection in solid organ transplant recipients: Epidemiology and antibiotic resistance. Transplant Proc. 2010;42:2941–3.

18. Tenover FC. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. The American journal of medicine. 2006. p. S3–S10; discussion S62–S70.

19. Babic M, Hujer AM, Bonomo RA. What's new in antibiotic resistance? Focus on beta-lactamases. Drug Resist Updat. 2006;9:142–56.

20. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. N Engl J Med. 2005;352:380–91.

21. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54:969–76.

22. Bush K, Jacoby GA. Updated Functional Classification of β MINIREVIEW Updated Functional Classification of -Lactamases. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2010;54:969–76. Available from:http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2825993&tool=p

mcentrez&rendertype=abstract

23. Kattan JN, Villegas M V, Quinn JP. New developments in carbapenems. Clin Microbiol Infect. 2008;14:1102–11.

24. Chen L rong, Zhou H w., Cai J chang, Zhang R, Chen G xiang. Combination of IMP-4 metallo-β-lactamase production and porin deficiency causes carbapenem resistance in a Klebsiella oxytoca clinical isolate. Diagn Microbiol Infect Dis. 2009;65:163–7.

25. Farra A, Islam S, Strålfors A, Sörberg M, Wretlind B. Role of outer membrane protein OprD and penicillin-binding proteins in resistance of Pseudomonas aeruginosa to imipenem and meropenem. Int J Antimicrob Agents. 2008;31:427–33.

26. Patel JB, Rasheed JK, Kitchel B. Carbapenemases in Enterobacteriaceae: Activity, Epidemiology, and Laboratory Detection. Clin Microbiol Newsl. 2009;31:55–62.

27. Zarb P, Coignard B, Griskeviciene J, Muller A, Vankerckhoven V, Weist K, et al. The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pilot point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use. Euro Surveill [Internet]. 2012;17. Available from: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20316

28. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al. Multistate Point-Prevalence Survey of Health Care–Associated Infections. N Engl J Med [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2014 Mar 26;370(13):1198–208. Available from: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1306801

29. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: Here is the storm! Trends in Molecular Medicine. 2012. p. 263–72.

30. Frieden T. Antibiotic resistance threats. CDC. 2013.

31. Turton JF, Ward ME, Woodford N, Kaufmann ME, Pike R, Livermore DM, et al. The role of ISAba1 in expression of OXA carbapenemase genes in Acinetobacter baumannii. FEMS Microbiol Lett. 2006;258:72–7.

32. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing bacteria. The Lancet Infectious Diseases. 2009. p. 228–36.

33. Rice LB. The clinical consequences of antimicrobial resistance. Current Opinion in Microbiology. 2009. p. 476–81.

34. Carattoli A, Miriagou V, Bertini A, Loli A, Colinon C, Villa L, et al. Replicon typing of plasmids encoding resistance to newer beta-lactams. Emerg Infect Dis. 2006;12:1145–8.

35. Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. Am J Infect Control. 2006;34.

36. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009;48:1–12.

37. CDC. Vital signs: carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2013;62:165–70. Available from:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23466433\nhttp://www.ncbi.nlm.nih.go v/pubmed/23466435

38. Borgmann S, Wolz C, Gröbner S, Autenrieth IB, Heeg P, Goerke C, et al. Metallo-β-lactamase expressing multi-resistant Acinetobacter baumannii transmitted in the operation area. J Hosp Infect. 2004;57:308–15.

39. Crespo MP, Woodford N, Sinclair A, Kaufmann ME, Turton J, Glover J, et al. Outbreak of carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa producing VIM-8, a novel metallo-beta-lactamase, in a tertiary care center in Cali, Colombia. J Clin Microbiol. 2004;42:5094–101.

40. (CDC) C for DC and P. Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae 2012 CRE Toolkit. 2012 [cited 2014 Apr 27]; Available from: http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Guidance+f or+Control+of+Carbapenem- resistant+Enterobacteriaceae+(+CRE+)+2012+CRE+Toolkit#0

41. Tacconelli E, Cataldo M a, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. [Internet]. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2014. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24329732

42. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K. pneumoniae: importance of combination therapy. Clin Infect Dis [Internet]. 2012;55:943–50. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22752516

43. Gaynes R, Edwards JR. Overview of nosocomial infections caused by gram- negative bacilli. Clin Infect Dis. 2005;41:848–54.

44. Bulik CC, Nicolau DP. Double-carbapenem therapy for carbapenemase- producing Klebsiella pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55:3002–4.

45. Castanheira M, Sader HS, Deshpande LM, Fritsche TR, Jones RN. Antimicrobial activities of tigecycline and other broad-spectrum antimicrobials tested against serine carbapenemase- and metallo-beta- lactamase-producing Enterobacteriaceae: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52:570–3.

46. Neuner EA, Yeh JY, Hall GS, Sekeres J, Endimiani A, Bonomo RA, et al. Treatment and outcomes in carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bloodstream infections. Diagn Microbiol Infect Dis. 2011;69:357–62.

47. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008;29:1099–106.

48. Hombach M, Bloemberg G V, Böttger EC. Effects of clinical breakpoint changes in CLSI guidelines 2010/2011 and EUCAST guidelines 2011 on antibiotic susceptibility test reporting of Gram-negative bacilli. J Antimicrob Chemother [Internet]. 2012;67:622–32. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22167240

49. Eser OK, Altun Uludağ H, Ergin A, Boral B, Sener B, Hasçelik G. [Carbapenem resistance in ESBL positive Enterobacteriaceae isolates causing invasive infections]. Mikrobiyol Bul [Internet]. 2014;48:59–69. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24506716

50. Marchaim D, Zaidenstein R, Lazarovitch T, Karpuch Y, Ziv T, Weinberger M. Epidemiology of bacteremia episodes in a single center: increase in Gram- negative isolates, antibiotics resistance, and patient age. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008;27:1045–51.

51. Marschall J, Doherty J, Warren DK. The epidemiology of recurrent Gram- negative bacteremia in a tertiary-care hospital. Diagn Microbiol Infect Dis. 2010;66:456–9.

52. Högenauer C, Langner C, Beubler E, Lippe IT, Schicho R, Gorkiewicz G, et al. Klebsiella oxytoca as a causative organism of antibiotic-associated hemorrhagic colitis. N Engl J Med. 2006;355:2418–26.

53. Yilmaz E, Uraz G. KOMBİNE DİSK YÖNTEMİ İLE GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA LAKTAMAZIN BELİRLENMESİ DETECTION OF EXTENDED-SPECTRUM BETA LACTAMASE IN KLEBSIELLA PNEUMONIAE AND KLEBSIELLA OXYTOCA BACTERIA WITH COMBINED DISC METHOD. 2011;41–5.

54. Yavuz MT, Ersan G, Erel MSİ, Devlet D, Hastanesi İ. Enterobacter ı aceae Kökenlerinde Geni ş lemi ş Spektrumlu Beta-Laktamaz Üretiminin İ ki Farkl ı Yöntemle Ara ş t ı r ı lmas ı Investigation of Extended Spectrum Beta- Laktamase Activity of Enterobacteriaceae Strains by Using Two Different Methods. 2005;10–3.

55. Ncanci MF, Eren G. KLEBSIELLA PNEUMONIAE , KLEBSIELLA OXYTOCA VE ESCHERICHIA COLI KÖKENLER ‹ NDE GEN ‹ fiLET ‹ LM ‹ fi SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZLARIN ARAfiTIRILMASINDA KULLANILAN ÇEfi ‹ TL ‹ YÖNTEMLER ‹ N KARfiILAfiTIRILMASI COMPARISON OF DIFFERENT METHODS FOR DETECTING BETA. 2003;17(1):55–60.

56. Kaye KS, Cosgrove S, Harris A, Eliopoulos GM, Carmeli Y. Risk factors for emergence of resistance to broad-spectrum cephalosporins among Enterobacter spp. Antimicrob Agents Chemother. 2001;45:2628–30.

57. Coque TM, Baquero F, Canton R. Increasing prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Europe. Euro Surveill. 2008;13.

58. Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: Results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). Diagn Microbiol Infect Dis. 2012;73:354–60.

59. Van der Bij AK, Pitout JDD. The role of international travel in the worldwide spread of multiresistant Enterobacteriaceae. J Antimicrob Chemother [Internet]. 2012;67:2090–100. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22678728

60. Poirel L, Héritier C, Tolün V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase- mediated resistance to imipenem in Klebsiella pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48:15–22.

61. Güllmez D, Woodford N, Palepou MFI, Mushtaq S, Metan G, Yakupogullari Y, et al. Carbapenem-resistant Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae isolates from Turkey with OXA-48-like carbapenemases and outer membrane protein loss. Int J Antimicrob Agents. 2008;31:523–6.

62. 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;52:2950–4.

63. Aktaş Z, Kayacan Çiğdem Bal, Schneider I, Can B, Midilli K, Bauernfeind

A. Carbapenem-hydrolyzing oxacillinase, OXA-48, persists in Klebsiella pneumoniae in Istanbul, Turkey. Chemotherapy. 2008;54:101–6.

64. Korten V, Ulusoy S, Zarakolu P, Mete B. Antibiotic resistance surveillance over a 4-year period (2000-2003) in Turkey: results of the MYSTIC Program. Diagn Microbiol Infect Dis. 2007;59:453–7.

65. Aktas Z, Bal C, Midilli K, Poirel L, Nordmann P. First IMP-1-producing Klebsiella pneumoniae isolate in Turkey. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2006 Jul [cited 2014 May 1];12(7):695–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16774573

66. Ozgumus OB, Caylan R, Tosun I, Sandalli C, Aydin K, Koksal I. Molecular epidemiology of clinical Pseudomonas aeruginosa isolates carrying IMP-1 metallo-beta-lactamase gene in a University Hospital in Turkey. Microb Drug Resist [Internet]. 2007 Jan [cited 2014 May 1];13(3):191–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17949306

67. Iraz M, Duzgun AO, Cicek AC, Bonnin RA, Ceylan A, Saral A, et al. Characterization of novel VIM carbapenemase, VIM-38, and first detection of GES-5 carbapenem-hydrolyzing β-lactamases in Pseudomonas aeruginosa in Turkey. Diagn Microbiol Infect Dis [Internet]. 2014 Mar [cited 2014 May 1];78(3):292–4. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24428980

68. Yildirim I, Ceyhan M, Gur D, Mugnaioli C, Rossolini GM. First detection of VIM-1 type metallo-beta-lactamase in a multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae clinical isolate from Turkey also producing the CTX-M-15 extended-spectrum beta-lactamase. J Chemother [Internet]. 2007 Aug [cited 2014 May 1];19(4):467–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17855196

69. Poirel L, Yilmaz M, Istanbullu A, Arslan F, Mert A, Bernabeu S, et al. Spread of NDM-1-Producing Enterobacteriaceae in a Neonatal Intensive Care Unit in Istanbul, Turkey. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2014 May [cited 2014 May 1];58(5):2929–33. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24550328

70. Baykal A, Cöplü N, Simşek H, Esen B, Gür D. [The presence of extended spectrum beta-lactamase, KPC-type carbapenemase and plasmid-mediated AmpC beta-lactamase in E.coli and K.pneumoniae strains isolated from blood cultures]. Mikrobiyol Bul [Internet]. 2012 Apr [cited 2014 May 1];46(2):159–69. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22639305

71. Hsieh CJ, Shen YH, Hwang KP. Clinical Implications, Risk Factors and Mortality Following Community-onset Bacteremia Caused by Extended- spectrum ??-lactamase (ESBL) and non-ESBL Producing Escherichia coli. J Microbiol Immunol Infect. 2010;43:240–8.

72. Gudiol C, Calatayud L, Garcia-Vidal C, Lora-Tamayo J, Cisnal M, Duarte R, et al. Bacteraemia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli (ESBL-EC) in cancer patients: clinical features, risk factors, molecular epidemiology and outcome. J Antimicrob Chemother. 2010;65:333–41.

73. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: Here is the storm! Trends in Molecular Medicine. 2012. p. 263–72.

Presentation ID/Sunum No= 21

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Hemodiyalize Giren Diyabetik Hastalar ile Diyabetik Olmayan Hastalarda Diyaliz Yeterliliğinin Karşılaştırması

Okan AKYÜZ

Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul/Türkiye
Yazışma adresi:
Uzm.Dr.Okan Akyüz Hastane Sokak no:1/8 İçerenköy - Ataşehir 34752 İstanbul Tel: 05065982968 e-mail: drokanakyuz@hotmail.com

Özet

Amaç: Son dönem böbrek hastalığı (SDBY) olan hastalarda hayatta kalma, üremik çözünen maddelerin diyaliz yoluyla uzaklaştırılmasıyla mümkün olur. Hastanın aldığı diyaliz miktarı ve üremik toksin uzaklaştırma miktarı morbidite ve mortaliteyi etkilemektedir. Diabetes mellituslu (DM) diyaliz hastaları, diyaliz hastaları içinde daha fazla komplikasyona ve daha kısa hayatta kalma süresine sahiptir. Çalışmamızda diyaliz programında olup diyabeti olan ve olmayan hastalar arasında, etkin ve yeterli diyaliz ölçütlerini araştırmayı amaçladık. Materyal ve metod: Çalışma kronik hemodiyaliz (HD) programında olan 51 hastanın yaş, cinsiyet, diyalizde geçen süre ve biyokimyasal verileri retrospektif olarak hasta takip dosyalarından alındı. Hastalar diyabetik olanlar ve olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. İki grubun Kt/V değerleri hesaplandı. Verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS (v20) istatistiksel paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler yüzde ve ortalama olarak verildi. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma ve kategorik değişkenler frekans (yüzde) olarak verildi. Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların (33.3 %) 17'si kadın, (66.7 %) 34'ü erkek idi. Hastaların ortalama yaşı 65.14+11.3 olup, diyabetik hasta grubunun Kt/V değeri 1.31±0.4, diyabetik olmayan hasta grubunun Kt/V değeri 1.51±0.4 ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.005). Korelasyon analizinde Kt/V ile diyaliz süresi (p=0.013, r=0.349) arasında pozitif ilişki saptandı. Sonuç: Diyabetik hasta grubunda, yeterli diyaliz göstergesi olarak kabul ettiğimiz Kt/V daha düşük bulunmuş olup, diyalizde geçen süre arttıkça etkin ve yeterli diyaliz yapılabileceği anlaşılmıştır. Biyokimyasal veriler tedavide yol gösterici olmakla beraber hastaların klinik iyilikleri ile beraber değerlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: diabetes mellitus, diyaliz yeterliliği, hemodiyaliz

Giriş: Diyabet, Amerika Birleşik Devletleri'nde ve diğer gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin çoğunda son dönem böbrek hastalığının (SDBY) en yaygın nedenidir (1). Bununla birlikte, son zamanlarda diyabetik hastalarda renoprotektif önlemlerin yaygın şekilde uygulanması nedeniyle, diyaliz gerektiren diyabetik nefropati insidansı bazı gelişmiş ülkelerde stabilize olmuş veya azalmıştır (2, 3).

Hastaların yaşam kalitesini ve sağkalımını iyileştirmeye potansiyel olarak yardımcı olabilecek veriler diyabetik HD hastalarında hasta özelliklerini, yaygın ölüm nedenlerini ve risk faktörlerinin iyi bilinmesinden geçmektedir. SDBY olan hastalarda hayatta kalma, üremik çözünen maddelerin diyaliz yoluyla uzaklaştırılmasıyla mümkün olur. Hastanın aldığı diyaliz miktarı ve üremik toksin atma miktarı morbidite ve mortaliteyi etkileyebilir (4, 5).

Diyaliz sırasında çözünen maddenin uzaklaştırılmasının değerlendirilmesi her zaman üre uzaklaştırmaya dayalıdır. Bununla birlikte, deneysel ve klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlar, orta büyüklükteki moleküllerin ve proteine bağlı çözünen maddelerin hastanın sağkalımı üzerinde olumsuz bir etkisine işaret etmektedir (6, 7).

İdame hemodiyalize giren hastaların yönetimindeki iki temel konu arasında reçete edilmesi gereken optimal diyaliz miktarının belirlenmesi ve hasta özelinde diyaliz miktarının belirlenmesi yer alır. Diyaliz dozunu ölçmek için kullanılan tüm yöntemler üre klirensine dayanır. En iyi yöntem bilinmemekle birlikte, Kt / V çoğu nefrolog tarafından kullanılmaktadır (8).

Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) kılavuzları haftada üç kez idame diyaliz ile tedavi edilen hastalar için hemodiyaliz seansı başına Kt/V = 1,4 hedef, minimum Kt/V = 1,2 olmasını önermektedir (8, 9). Minimum diyaliz dozu olan Kt/V ≥1.2'yi destekleyen hiçbir randomize çalışma yoktur. Bununla birlikte, geriye dönük çalışmaların analizi, Kt/V ≥1.2'nin daha iyi sağkalım ile ilişkili olduğunu ileri sürmüştür (10, 11). Bu nedenle diyabetik SDBY hastalarında diyaliz yeterliliğini, diyabetik olmayan SDBY hastaları ile karşılaştırmayı amaçladık.

Materyal ve metod: Bilecik Devlet Hastanesinde ocak 2019-haziran 2020 tarihleri arasında kronik hemodiyaliz (HD) programında olan 51 hasta çalışmaya alındı. Yaş, cinsiyet, diyalizde geçen süre ve biyokimyasal verileri retrospektif olarak hasta takip dosyalarından alındı. Malignitesi, aktif enfeksiyonu olan, 6 aydan daha az diyaliz programında olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Hastalar diyabetik olanlar ve olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki grupta 4'er hasta kalıcı tünelli katater ile hemodiyalize giriyordu. İki grubun Kt/V değerleri hesaplandı. Bunun için Kt/V = -ln (R-0,008xt) + (4-3,5xR) x UF / W [(R=diyaliz sonrası kan üre nitrojeni (BUN) / diyaliz öncesi BUN, t=diyaliz seansının süresi (saat), UF=diyaliz süresince yapılan toplam ultrafiltrasyon (L), W= diyaliz sonrası hasta ağırlığı (kg)] formülü kullanıldı. Hastaların üre, kreatinin, albümin, hemoglobin, diyaliz süresi hasta takip dosyalarından alındı. Diyabetik grup ile diyabetik olmayan SDBY hastaları karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS (v20) istatistiksel paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler yüzde ve ortalama olarak verildi. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma ve kategorik değişkenler frekans (yüzde) olarak verildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi (P <0.05) olarak belirlenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların (33.3 %) 17'si kadın, (66.7 %) 34'ü erkek idi. Hastaların ortalama yaşı 65.14+11.3 idi.

Hastaların demografik özellikleri ve biyokimyasal verileri tablo 1'de gösterilmiştir. Diyabetik SDBY grubundaki olguların yaş ortalaması 65.3±12.7 yıl, diyabetik olmayan SDBY grubundaki olguların yaş ortalaması 66.4±13.2 yıl ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.625).

Diyabetik SDBY grubundaki olguların 27.4 %'sı kadın, diyabetik olmayan SDBY grubundaki olguların 29.6 %'ü erkek idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.362).

Diyabetik SDBY grubundaki hastaların ortalama diyaliz süreleri 52.3±34.8, diyabetik olmayan hastaların ortalama diyaliz süreleri 68.6±48.6 ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.032).

Diyabetik SDBY grubundaki hastaların ortalama Kt / V değeri 1.31±0.4, diyabetik olmayan hastaların ortalama Kt/V değeri 1.51±0.4 ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.005).

Kt/V ile diyaliz süresi arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon ilişkisi saptandı (p=0.013, r=0,349).

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri ve biyokimyasal verileri

Veriler	**Diyabetik SDBY(n=16)**	**Diyabetik olmayan SDBY(n=35)**	**p value**	**r value**
Yaş (yıl)	65.3±12.7	66.4±13.2	**0**.625	-
Cinsiyet (% erkek)	27.4	29.6	0.362	-
Kt / V	1.31±0.4	1.51±0.4	**0.005**	-
Albümin (g/dL)	3.6±0.3	3.6±0.5	0.734	-
Hgb (g/dL)	10.8±1,2	11.4±1.5	0.586	-
Diyaliz süresi (ay)	52.3±34.8	68.6±48.6	**0.032**	
Kt/V ve diyaliz süresi arsında korelasyon analizi	-	-	**0.013**	**0.349**

(SDBY: son dönem böbrek yetmezliği, Hgb: hemoglobin)

Tartışma: Kronik böbrek hastalığı (KBH) hem tip 1 hem de tip 2 diyabetli kişilerde yaygındır. En az üç ay boyunca azalmış glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve / veya artmış üriner albümin atılımının varlığı ile tanımlanır. Küresel olarak diyabetik böbrek hastalığı, KBH'nın önemli bir nedenidir ve SDBY'nin en yaygın nedenidir. Kronik böbrek hastalığı (KBH), çeşitli sistemik yan etkileri olan ilerleyici ve geri dönüşü olmayan bir bozukluktur. Son dönem böbrek hastalığı olan hastanın hayatta kalması için diyaliz veya böbrek nakli gerekir. Her yıl binlerce insan SDBY nedeniyle ölüyor (12).

Hemodiyaliz, bazı böbrek fonksiyonlarının yerini alır. Diyaliz yeterliliği kavramı hastalık mortalitesi ve morbiditesinde belirleyici olarak kabul edilir. Diyaliz yeterliliği hastanın üremik semptomlarının giderilmesi tek başına yeterli olmayıp, hastanın klinik olarak tam bir iyilik hali sağlaması ile mümkündür (13).

Diyaliz yeterliliğinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan parametreler üre klirensini gösteren üre azalma oranı (URR) ve Kt/V'dir. URR tek bir diyaliz seansındaki üre azalma oranı iken, Kt/V'de K sabit kan akım hızındaki diyalizör klirensi, t dakika olarak diyaliz süresi, V ise üre dağılım hacmidir. National Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) kılavuzunda hedef Kt/V değerinin 1,2'nin ve URR'nin ise %65'in üzerinde olması önerilmektedir. 1,4'ten daha büyük bir Kt/V hedeflemek, hayatta kalmayı iyileştirmiyor veya hastaneye yatış oranlarını düşürmüyor. Bu hemodiyaliz (HEMO) çalışmasında gösterilmiştir (14). Bizim çalışmamızda her iki grubunda Kt/V ortalaması 1.2 üzerinde olup diyaliz yeterliliği kriterlerini karşılıyordu. Ancak diyabetik grubun Kt/V ortalaması anlamlı düzeyde daha düşüktü (p=0.013, r=0,349). SDBY ile programlı hemodiyaliz tedavisi altında olan diyabetik hastalarda yaşanan damar giriş yolu sorunları, diyalizde kalınan süre, intradiyalitik hipotansiyon, interdiyalitik volüm dengesizliği, komplikasyonlar nedeniyle hastaneye yatış oranları yüksekliği gibi nedenlerden olduğu düşünüldü.

Genellikle diyabetik hastalarda diyaliz seansları arasında büyük interdiyalitik sıvı kazancı olur ve bu da seans başına büyük bir ultrafiltrasyon gereksinimi ile sonuçlanır. Hemodinamik dengesizlik veya kas kramplarının gelişmesi nedeniyle dört saat içinde yeterli sıvının alınması zor olduğundan, büyük interdiyalitik sıvı kazanımı optimal kuru ağırlığa ulaşılamamasına neden olabilir. Bu durumun artmış intradiyalitik hipotansiyon riski ve tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (15).

Yapılan bir çalışmada uzun süreli hemodiyaliz seanslarındaki ortalama tedavi süreleri, her iki grupta haftada üç kez uygulanan geleneksel hemodiyaliz seansları için 3.5 saat ile karşılaştırıldığında 6.7 saat idi. Hastalar beş yıla kadar takip edildi. Birincil analizde, uzun saatler hemodiyaliz ile tedavi edilen hastalar, geleneksel hemodiyaliz ile tedavi edilenlere kıyasla 33 % daha düşük ölüm riskine sahipti (16). Ancak

pratikte çoğu hasta hemodiyalize daha fazla vakit ayırmaya direnir. Bu, hemodiyaliz hastalarında daha uzun diyaliz seanslarının mortalite ve hastaneye yatış oranı üzerindeki etkisini incelemeyi amaçlayan randomize bir çalışma olan son evre böbrek hastalığında mortaliteyi azaltma süresi (TIME) çalışmasında gösterilmiştir (17).

Diyaliz programına yeni alınan hastalarda uyum sorunları (diyalize başlamada gecikme, diyalizi erken sonlandırma isteği, kas krampları, hipotansiyon, kuru ağırlığa ulaşmada güçlük, damar giriş yolu sorunları gibi) sıkça yaşanmaktadır. Bu yüzden çalışmamızda en az 6 aydır hemodiyaliz tedavisi altında olan hastalar alınmıştır. Ancak buna rağmen daha uzun süredir idame hemodiyaliz tedavisi altında olan hastaların Kt / V değerleri ile diyaliz süreleri pozitif korelasyon gösterdi (p=0.013, r=0,349).

Sonuç: Hastanın aldığı diyaliz miktarı morbidite ve mortaliteyi etkiler. İdame hemodiyalize giren hastaların yönetimindeki iki temel konu reçete edilmesi gereken optimal diyaliz miktarının belirlenmesi ve bireysel hastalar için diyaliz miktarının değerlendirilmesi yer alır.

Diyabetik programlı idame diyaliz altında olan hasta grubunda diyaliz reçetelendirmesi daha zor olup dikkatli davranılmalı ve yakın takip edilmeleri gerekmektedir.

İdame diyaliz tedavisi altında geçen süre arttıkça Kt/V hedeflerini yakalamak kolaylaşacaktır.

Kaynaklar

1. Van Dijk PC, Jager KJ, Stengel B, Gronhagen-Riska C, Feest TG, Briggs JD. Renal replacement therapy for diabetic end-stage renal disease: data from 10 registries in Europe (1991–2000) Kidney Int. 2005;67(4):1489–99.
2. CDC. Incidence of end-stage renal disease attributed to diabetes among persons with diagnosed diabetes---United States and Puerto Rico, 1996-2007Disease Control. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2010;59(42):1361–6.
3. Sørensen V, Hansen P, Heaf J, Feldt-Rasmussen B. Stabilized incidence of diabetic patients referred for renal replacement therapy in Denmark. Kidney Int. 2006;70(1):187–91.
4. Lowrie EG, Laird NM, Parker TF, Sargent JA. Effect of the hemodialysis prescription of patient morbidity: report from the National Cooperative Dialysis Study. N Engl J Med 1981; 305:1176.
5. Harter HR. Review of significant findings from the National Cooperative Dialysis Study and recommendations. Kidney Int Suppl 1983; S107.
6. Vanholder R, Schepers E, Pletinck A, et al. The uremic toxicity of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate: a systematic review. J Am Soc Nephrol 2014; 25:1897.
7. Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, et al. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 2009; 20:645.
8. Hemodialysis Adequacy 2006 Work Group. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. Am J Kidney Dis 2006; 48 Suppl 1: S2.
9. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. Am J Kidney Dis 2015; 66:884.
10. Owen WF Jr, Lew NL, Liu Y, et al. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med 1993; 329:1001.
11. Gotch FA, Levin NW, Port FK, et al. Clinical outcome relative to the dose of dialysis is not what you think: the fallacy of the mean. Am J Kidney Dis 1997; 30:1.
12. Hamer RA, El Nahas AM. The burden of chronic kidney disease. BMJ. 2006;332(7541):563–4.

13. Bennett PN. Exercise adequacy in dialysis. Renal Soc Aust J. 2012;8(2):52–3.

14. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. N Engl J Med 2002; 347:2010.

15. Saran R, Bragg-Gresham JL, Levin NW, et al. Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: associations with reduced mortality in the DOPPS. Kidney Int 2006; 69:1222.

16. Rivara MB, Adams SV, Kuttykrishnan S, et al. Extended-hours hemodialysis is associated with lower mortality risk in patients with end-stage renal disease. Kidney Int 2016; 90:1312.

17. Dember LM, Lacson E Jr, Brunelli SM, et al. The TiME Trial: A Fully Embedded, Cluster-Randomized, Pragmatic Trial of Hemodialysis Session Duration. J Am Soc Nephrol 2019; 30:890.

Presentation ID/Sunum No= 35

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Obstruktif Uyku Apne Sendromu Olan Hastalarda Farklı Yaş Grupları Arasındaki Apne-Hipopne İndeksi ve Vücut Kitle İndeksi Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması

Uzm. Dr. Hakan ÇELİKHİSAR[1], Uzm. Dr. Gülay DAŞDEMİR İLKHAN [2]

[1] İzmir Büyükşehir Belediyesi Eşrefpaşa Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir
[2]Tire Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir

Özet

Obezite Obstruktif uyku apne sendromu (OUAS) için iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür, ancak obezitenin OUAS gelişim riski üzerine etkileri farklı yaş grupları için farklı olabilmektedir. Bu çalışma ile farklı yaş gruplarında, apne hipopne indeksi (AHİ) ile vücut kitle indeksi (VKİ) arasındaki ilişkinin araştırılması ve obezitenin OUAS ağırlığı üzerine etkilerinin yaş grupları arasındaki farkının araştırılması amaçlanmıştır. OUAS ön tanısı ile tüm gece polisomnografisi yapılan hastaların polisomnografik kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 472 hasta, yaş aralıklarına göre 4 farklı gruba ayrıldı. Grupları sırası ile 40 yaş altı, 41-50 yaş arası, 51-60 yaş arası ve 60 yaş üstü hastalar oluşturdu. Tüm hastaların ve her bir grubun AHİ ve VKİ'leri arasındaki korelasyon araştırıldı. Altmış yaş üstü hasta grubu haricindeki tüm gruplarda AHİ ile VKİ arasında istatistiki anlamlı aynı yönlü korelasyon saptandı. Literatürle uyumlu olarak ileri yaş grubunda obezitenin OUAS şiddeti üzerine etkisi, diğer yaş gruplarına göre daha düşük olduğu sonucuna ulaşıldı.

Anahtar Kelimeler: Obstruktif uyku apne sendromu, beden kitle indeksi, apne hipopne indeksi, yaş

Giriş

Obstruktif uyku apne sendromu (OUAS) en sık karşılaşılan uykuda solunum bozukluğudur ve kadınların %3-7'sini, erkeklerin %2-5'ini etkiler (1,2). Orta yaşta prevalansı %2-4 arasında iken, ileri yaşlarda bu oran %20'nin üzerine çıkar (3-5). Yaşla birlikte OUAS prevalansı artmakla birlikte, obezite OUAS gelişiminde yaşlanmadan daha büyük bir etkiye sahiptir (1). Obezite OUAS için iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür, ancak, yapılan az sayıda çalışma ile obezitenin OUAS riski üzerine etkileri, farklı yaş gruplarında, farklı bulunmuştur (1,6). Bu çalışmanın amacı farklı yaş gruplarında, VKİ ile AHİ arasındaki ilişkiyi araştırmak ve obezitenin OUAS ağırlığı üzerine etkilerinin gruplar arasındaki farkını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimize Ocak 2017-Mayıs 2020 tarihleri arasında, horlama, aşırı gündüz uykululuk hali ve tanıklı apne şikayetleri ile başvuran ve OUAS ön tanısı ile tüm gece polisomnografisi yapılan hastaların polisomnografik kayıtları retrospektif olarak incelendi. Uyku etkinliği %60'ın altında olan hastalar ile AHİ'si 5'in altında olan hastalar çalışmadan dışlandı. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 472 hasta, yaş aralıklarına göre dört farklı gruba ayrıldı. Grupları sırası ile 40 yaş altı, 41-50 yaş arası, 51-60 yaş arası ve 60

yaş üstü hastalar oluşturdu. Tüm hastaların ve her bir grubun AHİ ve VKİ'leri arasındaki korelasyon araştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin dağılımını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Ortalamalar standart sapma ile birlikte verildi. Yaş grupları arasındaki cinsiyet dağılımı farkı Ki-kare testi ile değerlendirildi. VKİ ve AHİ arasındaki ilişki Spearman's rho korelasyon testi ile değerlendirildi. $p<0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi. İstatistiksel değerlendirme için SPSS statistical software (SPSS forWindows, version 21.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı.

Bulgular

Hastaların 158'i kadın,314'ü erkek hastalardan oluşuyordu. Hastaların ortalama yaşı 51.4± 9.39 olarak saptandı. Hastalar yaş gruplarına göre sınıflandırıldıklarında 40 yaş altı grubu 90 hasta, 41-50 yaş arası grubu 160 hasta, 51-60 yaş arası grubu 158 hasta ve 60 yaş üstü grubu 64 hasta oluşturdu. Hastaların gruplara göre demografik özellikleri tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I. Hasta gruplarının demografik özellikleri

	40 yaş altı (n=90)	**41-50 yaş** (n=160)	**51-60 yaş** (n=158)	**60 yaş üstü** (n=64)	p
Erkek	72	118	86	38	0.08
Kadın	18	42	72	26	

Tüm hastalar değerlendirildiğinde AHİ ve VKİ arasında pozitif yönlü istatistiki olarak anlamlı korelasyon saptandı ($p=0.002$, $r=0.279$). Yaş gruplarına göre AHİ ve VKİ korelasyonları değerlendirildiğinde 40 yaş altı grup, 41-50 yaş arası grup ve 51-60 yaş arası grupta pozitif yönlü istatistiki olarak anlamlı korelasyon saptandı ($p=0.013$, $r=0.371$; $p=0.021$, $r=0.259$; $p=0.002$, $r=0.349$). 60 yaş üstü grupta AHİ ve VKİ arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p=0.481$) (Tablo II).

Tablo II. Tüm hastalar ve yaş gruplarındaki AHİ ve VKİ korelasyonu

	p	**r**
Tüm hastalar	0.002	0.279
40 yaş altı	0.013	0.371
41-50 yaş arası	0.021	0.259
51-60 yaş arası	0.002	0.349
60 yaş üstü	0.481	

Tartışma

OUAS uyku esnasında tekrarlayan faringeal kollapslar ile karakterizedir ve oksijen desatürasyonuna, bölünmüş uykuya, gündüz uykululuğuna ve kardiyovasküler komplikasyonlara neden olur (1). Obezite OUAS gelişiminde risk faktörüdür ve normal aralığın %10'undan fazla kilo artışı, bu hastalığın gelişimi için artmış risk oluşturur (7). Obezitenin OUAS gelişimi riskini arttırması lateral havayolu duvarındaki yağ dokusunun neden olduğu azalmış faringeal lümen çapı, kas içinde biriken yağ dokusunun neden olduğu azalmış üst havayolu kas gücü ve genişlemiş karnın göğüs duvarı üzerindeki kitle etkisinin neden olduğu azalmış üst havayolu çapı ile açıklanabilir (8-10). Obezitenin OUAS gelişimi üzerine etkisi birçok araştırmanın konusu olmuştur. Yapılan bir çalışmada vücut ağırlığındaki %1'lik azalmanın, AHİ'de %3'lük azalmaya neden olduğu saptanmıştır (4). Benzer şekilde bariatrik cerrahi geçiren 25 hastanın incelendiği bir çalışmada ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası kilo kaybı ve AHİ değerleri karşılaştırılmış ve ortalama 45

kiloluk kaybın AHİ'de 62'den 13'e düşüşe yol açtığı saptanmıştır (11). Çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde AHİ ve VKİ ara-sında aynı yönlü ilişki saptandı.

Obezite OUAS için iyi bilinen bir risk faktörü olmasına rağmen, obezite ve OUAS arasındaki ilişki yaş gruplarına göre farklılık gösterir (12). Yaşlı hastalarda obezitenin OUAS gelişimi üzerine etkisinin diğer yaş gruplarına göre daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (1,6). Özellikle 70 yaş üzerinde OUAS ve obezite arasında ilişkinin zayıf olduğu belirtilmek-tedir (13). Lee ve arkadaşları yaptıkları çalışma ile obezite ile AHİ arasındaki ilişkinin yaş gruplarına göre farklılık gösterdiğini saptamışlardır. Orta yaşlarda VKİ ve AHİ arasında istatistiki anlamlı korelasyon mevcutken, 30 yaş altı ve 70 yaş üstü hasta grubunda anlamlı korelasyon bulamadıklarını belirtmişlerdir (12). Çalışmamızda 40 yaş altı, 41-50 yaş arası ve 51-60 yaş arası hasta gruplarında VKİ ve AHİ arasında anlamlı korelasyon bulunurken, 60 yaş üstü grupta AHİ ve VKİ arasında anlamı korelasyon saptanmadı.

Obezite ile OUAS şiddeti arasındaki ilişkinin farklı yaş gruplarında değişkenlik göstermesinin sebebi tam olarak anlaşılamamıştır. Yaş ile birlikte havayolu yapısındaki değişiklikler bu farklılığın sebebini açıklayabilir (12). Yaş ile birlikte üst havayolu direnci artmakta ve üst havayolu kas fonksiyonu azalmaktadır (14,15). Bu faktörlerin yaşlı hasta grubunda OUAS şiddeti üzerine obeziteden daha etkili olmaları mümkündür. Çalışmamızdan elde edilen bulgular, ileri yaş grubunda obezitenin OUAS şiddeti üzerinde etkili bir faktör olmadığını destekler nitelikte bulundu.

Çalışmaya dahil edilen hastaların sefalometrik incelemelerinin yapılmamış olması ve antropometrik ölçüm olarak sadece vücut kitle indeksinin kullanılması ve boyun çevresi, bel çevresi ve kalça çevresi gibi ek antropometrik ölçümlerin kullanılmamış olması çalışmamızın zayıf yönünü oluşturmaktadır. Çalışmanın bir diğer kısıtlılığı, sigara kullanımı, komorbid hasta-lık varlığı ve ilaç kullanımı gibi OUAS ağırlığını etkiliyebilecek faktörlerin yaş grupları arasında homojen olarak dağılmamasıdır.

Obezite OUAS gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Obezitenin OUAS şiddeti üzerine etkisi yaş gruplarına göre farklılık göstermektedir. Özellikle ileri yaş grubunda, VKİ'nin AHİ üzerine, dolayısı ile obezitenin OUAS şiddeti üzerine etkisi, diğer yaş gruplarına göre daha düşüktür. Bu farklılığın sebebi, ileri yaşlarda artan üst havayolu direnci ve üst havayolu kas fonksi-yonundaki azalmanın OUAS patojenezi üzerine obeziteden daha etkili faktörler olması ile açıklanabilir.

Kaynaklar

1. Degache F, Sforza E, Dauphinot V, et al. Relation of central fatmass to obstructive sleep apnea in the elderly. Sleep2013;36:501-7.
2. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. J Appl Physiol (1985) 2005;99:1592-1599.
3. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-age adults. N Engl J Med 1993;328:1230-5.
4. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructi-ve sleep apnea: a population health perspective. Am J RespirCrit Care Med 2002;165:1217-39.
5. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R,KaplanO. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. Sleep 1991;14:486-95.
6. Carmelli D, Swan GE, Bliwise DL. Relationship of 30-year changes in obesity to sleep-disordered breathing in the WesternCollaborative Group Study. ObesRes 2000;8:632-637.
7. Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, et al. Relation of sleep-disorderedbreathingtocardiovasculardisease risk factors: theS-leepHeartHealthStudy. Am J Epidemiol 2001;154:50-9.
8. Horner RL, Mohiaddin RH, Lowell DG, et al. Sites and sizes of fat deposits around the pharynx in obese patients with obstruc-tive sleep apnea and weight matched controls. EurRespir J1989;2:613-22.
9. Mohsenin V. Gender differences in the expression of sleep-disordered breathing: role of upper airway dimensions. Chest 2001;120:1442-7.

10. Mortimore IL, Marshall I, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck and total body fat deposition in nonobese and obese pati-ents with sleep apnea compared with that in control subjects. Am J RespirCritCareMed 1998;157:280-3.

11. Dixon JB, Schachter LM, O'Brien PE. Polysomnography beforeand after weight loss in obese patients with severe sleep apnea. Int J Obes (Lond) 2005;29:1048-54.

12. Lee YG, Lee YJ, Jeong DU. Differential effects of obesity onobstructive sleep apnea syndrome according to age. PsychiatryInvestig 2017;14:656-661.

13. Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Yo-ung T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. ArchIn-ternMed 2005;165:2408-2413.

14. Eikermann M, Jordan AS, Chamberlin NL, et al. The influenceof aging on pharyngeal collapsibility during sleep. Chest2007;131:1702-1709.

15. Veldi M, Vasar V, Hion T, Kull M, Vain A. Ageing, soft-palatet one and sleep-related breathing disorders. ClinPhysiol2001;21:358-364.

Presentation ID/Sunum No= 39

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Migren Hastalarında Yaşam Kalitesi ve Özürlülüğün Değerlendirilmesi

Dr. Vasfiye Burcu Albay[1]

[1]*Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

GİRİŞ

Migren yetişkinlerde işgücü kaybına neden olan ve sık görülen kronik nörolojik hastalıklardan birisidir. Türkiye'de migren insidansı kadınlarda %2.98, erkeklerde %1.93 iken prevalansı kesin migren tanılı olgular için %16.4, kronik migren tanılı olgular için %1.8 olarak bildirilmektedir (1,2). Çevresel faktörlerden etkilenebilen bir hastalık olan migrenin sigara gibi çeşitli besinsel faktörler ile de arttığı düşünülmektedir (3). Dünya Sağlık Örgütü 2015 verilerine göre migren özürlülüğe yol açan tüm hastalıklar içinde 7. sırada yer almaktadır. Kişilerin yaşam kalitesini (YK) olumsuz etkileyen kronik bir hastalıktır ancak YK üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar halen yetersizdir (4).

Çalışmamızın amacı Türkiye'deki migren hastalarında YK'nin saptanması, cinsiyet ve sigara kullanımının migrende YK üzerine etkisinin bulunması, atak sıklığı ve VAS'ın YK ile ilişkisinin incelenmesidir.

YÖNTEM

Çalışmamız ağustos 2019-ocak 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bakirkoy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji polikliniklerine başvuran baş ağrısı hastaları dahil edilerek yapılmıştır. Çalışmamıza 18-45 yaşında ek sistemik veya psikiyatrik hastalığı olmayan, kronik ilaç kullanmayan, gebelik, emzirme veya menapoza girmemiş olan kronik migren tanılı katılımcılar dahil edilmiştir. Katılımcıların yaş, cinsiyet, migren atak sıklığı, VAS, sigara kullanımı sorgulanmıştır. YK'sını ölçmek için SF-36 anketi kullanılmıştır. SF-36 kişinin sağlık durumu hakkında bilgi edinmek için, hastanın kendisinin doldurarak cevapladığı 11 başlık altındaki 36 sorudan oluşan bir testtir. 8 tane alt parametresi vardır, bunlar fiziksel fonksiyon, fiziksel problemler nedeniyle olan kısıtlılık, emosyonel problemler nedeniyle olan kısıtlılık, emosyonel iyilik hali (ruhsal sağlık), enerji/yorgunluk, sosyal fonksiyon, vücut ağrısı, genel sağlık algısıdır. Her soru kendine ait puanlamaya tabi tutulur ve ilgili alt başlıklara yönelik soruların aritmetik ortalaması alınır. Kontrol grubu olarak SF-36'nın Türk toplumu için normatif değerleri verileri kullanıldı (5).

Öncelikle migren hastaları ve kontrol grubunun SF-36 sonuçları kıyaslanmıştır. Sonra migren hastaları kadın ve erkek olarak ikiye ayrılarak, cinsiyetler arası SF-36 sonuçları kıyaslanmıştır. SF-36'nın tüm alt parametrelerinin atak sıklığı ve VAS ile korelasyonları ölçülmüştür. Daha sonra da sigara kullanımına göre migren hastaları iki gruba ayrılarak SF-36 sonuçları kıyaslanmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 40 migren hastasının 29'u kadın (%72.5), 11'i erkek (%27.5) idi. Hastaların ortalama yaşı 38.3±8.8 (min:20, max:53) saptandı. 21 hasta sigara kullanırken, 19 hasta sigara kullanmıyordu. Ortalama atak sıklığı 8.65±5.5 gün saptandı (min:1, max:30). Ortalama VAS 7.3 saptandı.

Migren hastaları ve geçmiş normatif data kontrol grubu arasında SF-36 incelemesi sonucunda, SF-36'nın tüm parametreleri açısından iki grup arasında çok anlamlı fark saptandı ($p<0.001$) (Tablo 1). Kadın ve erkek

migren hastalarının SF-36 sonuçları kıyaslandığında, Fiziksel rol güçlüğü, enerji ve genel sağlık algısı kadınlar ve erkekler arasında anlamlı farklıydı (p:0.03, p:0.01, p:0.01, sırasıyla) (Tablo 2). İlginç bulgulardan birisi de vücut ağrısı kadınlarda daha az olmasına rağmen (kadınlarda 50.6±13.06, erkeklerde 52.05±13.6) kadınlarda enerji daha düşük (kadınlarda 39.1±15.8, erkeklerde 53.6±10.2), genel sağlık algısı daha kötü (kadınlarda 53.6±15.5, erkeklerde 46.3±7.1) ve fiziksel rol güçlüğü (kadınlarda 51.3±33.4, erkeklerde 68.1±16.1) yani fiziksel problemler nedeniyle olan kısıtlılık daha fazlaydı. Sigara kullanan migren hastalarında enerji anlamlı düşük saptandı (p:0.01), diğer parametreler arasında fark saptanmadı (Tablo 4). SF-36'nın migren atak sıklığı ile korelasyonu sonucunda genel sağlık algısı ve atak sıklığı arasında negatif korelasyon saptandı (p:0.02, r:-0.36 (Tablo 3)). SF-36'nın VAS ile korelasyonu sonucunda sosyal işlevsellik ve VAS arasında negatif korelasyon saptandı (p<0.001, r:-0.49) (Tablo 3).

SONUÇ

Kronik migren hastaların YK'si üzerinde negatif etkiye sahiptir. Kadınlarda anlamlı şekilde fazla saptanan kronik migren aynı zamanda kadın hastaların YK'ni erkeklerinkine kıyasla daha kötü etkilenmektedir. Sigara kullanımı migren hastalarının YK'nin enerji parametresini negatif etkilemektedir. Sık atak geçiren ve VAS skorları yüksek olan hastaların özellikle sosyal fonksiyon ve genel sağlık algısı bozukluğu başta olmak üzere YK'nin rutin olarak sorgulanmasını öneriyoruz.

KAYNAKLAR

1. Baykan B, Ertas M, Karlı N, et al. Migraine incidence in 5 years: a population-based prospective longitudinal study in Turkey. *J Headache Pain* 2015;16:103
2. Ertas M, Baykan B, Orhan-Kocasoy E, et al. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults. J Headache Pain 2012;13:147–157
3. López-Mesonero, L., Márquez, S., Parra, P. *et al.* Smoking as a precipitating factor for migraine: a survey in medical students. *J Headache Pain* 2009;10**,**101–103.
4. Pradeep R, Nemichandra S C, Harsha S, Radhika K. Migraine Disability, Quality of Life, and Its Predictors. Ann Neurosci. 2020 Jan;27(1):18-23.
5. Demiral Y, Ergor G, Unal B, et al. Normative data and discriminative properties of short form 36 (SF-36) in Turkish urban population. BMC Public Health 2006;6:247

TABLO 1: HASTA VE NORMATİF DATA GRUPLARININ SF-36 DEĞERLERİ			
	Migren Hastaları	Kontroller	p
Fiziksel Fonksiyon	68±8.9	83.3±20	<0.001
Fiziksel Rol Güçlüğü	55±30.5	86.3±24.9	<0.001
Emosyonel Rol Güçlüğü	48±20.8	90.1±19.4	<0.001
Enerji/Canlılık	43±15.8	64.5±12.9	<0.001
Ruhsal Saglık	57.3±13.0	71.0±11.0	<0.001
Sosyal İşlevsellik	51.5±13.0	91.0±12.9	<0.001
Vücut Ağrısı	51.0±13.0	82.9±18.9	<0.001
Genel Sağlık Algısı	53.6±8.8	71.6±16.1	<0.001

TABLO 2: KADIN VE ERKEK CİNSİYETLERİNE GÖRE MİGREN HASTALARININ SF-36 DEĞERLERİNİN KIYASLANMASI			
	Kadınlar	Erkekler	p
Fiziksel Fonksiyon	68.5±9.2	66.8±8.4	0.61
Fiziksel Rol Güçlüğü	51.3±33.4	68.1±16.1	0.03
Emosyonel Rol Güçlüğü	44.5±19.8	57±21.5	0.09
Enerji/Canlılık	39.1±15.8	53.6±10.2	0.01
Ruhsal Saglık	55.9±13.9	61.0±10.1	0.27
Sosyal İşlevsellik	51.2±11.7	52.2±16.6	0.83
Vücut Ağrısı	50.6±13.06	52.05±13.6	0.76
Genel Sağlık Algısı	53.6±15.5	46.3.±7.1	0.01

TABLO 3: SF-36'NIN MİGREN ATAK SIKLIĞI VE VAS İLE KORELASYON ANALİZİ				
	Atak sıklığı		VAS	
	p	r	p	r
Fiziksel Fonksiyon	0.6	-0.08	0.13	-0.24
Fiziksel Rol Güçlüğü	0.6	0.06	0.21	0.2
Emosyonel Rol Güçlüğü	0.6	0.08	0.86	0.02
Enerji/Canlılık	0.3	-0.16	0.22	-0.19
Ruhsal Saglık	0.49	-0.11	0.05	-0.3
Sosyal İşlevsellik	0.62	-0.08	<0.001	-0.49
Vücut Ağrısı	0.21	0.2	0.69	0.06
Genel Sağlık Algısı	0.02	-0.36	0.86	-0.02

TABLO 4: SİGARA KULLANMA ALIŞKALIKLARINA GÖRE MİGREN HASTALARININ SF-36 DEĞERLERİNİN KIYASLANMASI			
	Sigara kullananlar (n:21)	Sigara kullanmayanlar (n:19)	p
Fiziksel Fonksiyon	66.5±8.5	70±9.2	0.22
Fiziksel Rol Güçlüğü	55±30.9	56.8±31.6	0.85
Emosyonel Rol Güçlüğü	49.5±16.9	47.2±24.8	0.74
Enerji/Canlılık	37.5±14.3	49.4±15.6	0.01
Ruhsal Saglık	53.8±10.7	61.7±14.3	0.05
Sosyal İşlevsellik	48.1±11.6	52.2±14.0	0.09
Vücut Ağrısı	47.1±10.0	55.2±14.9	0.05
Genel Sağlık Algısı	53.5±9.4	54.2.±18.5	0.88

Presentation ID/Sunum No= 48

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Distal Koledok Tümörünü Taklit Eden Meme Kanseri Metastazı

Dr. Öğr. Üye. Gülten Can Sezgin[1]

[1]Dr.Öğr.Üye.Gülten Can Sezgin, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç hastalıkları ABD-Gastroenteroloji BD, gcsezgin@erciyes.edu.tr,ORCID ID:0000 0001 5537 7882

Özet

Amaç: Kolanjiokarsinomlar intrahepatik ve ekstrahepatik safra kanallarının epitel hücrelerinden kaynaklanan kanserlerdir. Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen tümördür ve karaciğer metastazı ve bununla ilişkili safra yolları metastazı görülmekle birlikte, literatürde karaciğer metastazı olmadan safra yolları metastazı oldukça nadirdir. Distal koledoğa meme kanseri metastazı olan nadir görülen bir vakanın sunulması amaçlanmıştır. Method: 73 yaşında kadın hasta sağ yan ağrısı şikayeti ile başvurdu. Laboratuvar testlerinde karaciğer fonksiyon testleri yükselmişti ve tümör markerları CA 19 9:61,9u/mL(0-27), CEA:122ng/mL(0-6,5), CA15 3:103u/mL(0-25) yüksek olarak bulundu. Batın ultrasonografisinde safra kesesinde taş görülmedi. Magnetik rezonans görüntülemelerinde safra yolları dilatasyonu, proksimal koledokta dilatasyon, distal koledokta 4cm.lik segmentte daralma izlendi. Hastanın tıbbi hikayesinde meme kanseri mevcuttu ve koledokta darlık olmasından dolayı ikinci primer tümör olarak kolanjiokarsinom düşünüldü. Koledok endoskopik retrograt kolanjio pankreatografi ile kanüle edilemedi. Perkütan transhepatik kolanjiografi ile endobiliyer biyopsi alındı ve eksternal-internal biliyer drenaj katateri takıldı. Biyopsinin histolojik incelemesinde GATA3 (+), HER2 (3+) atipik hücre infiltrasyonu görüldü, meme karsinomu metastazı ile uyumlu olarak değerlendirildi. Sonuç: Karaciğer metastazı olmadan, izole safra yolu metastazı oldukça nadirdir. Literatürde meme karsinomunun koledok metastazı çok az sayıda olguda bildirilmiştir. Koledoğa metastaz yapan tümörler primer kolanjiyokarsinom ayırıcı tanısında yer almalıdır. Endobiliyer biyopsiler tümör tiplendirmesi açısından önem taşımaktadır. Bu durum hastalarda gereksiz cerrahi işlemi önlemeye yardımcı olacaktır.

GİRİŞ

Kolanjiokarsinom (KK) safra yolları epitelinden köken alan, agresif ve kötü seyirli tümörlerdir. Anatomik yerleşimine göre intrahepatik ve ekstrahepatik kolanjiokarsinom olarak iki tipi vardır. Ekstrahepatik tümörler koledokta yerleşmiş ise distal tip, perihiler bölgede yerleşmiş ise Klatskin tümörü olarak adlandırılmaktadır. Klatskin tümörleri vakaların yaklaşık %50'sini, ekstrahepatik distal tip %20'sini, intrahepatik tümörler %20'lik kısmı oluşturmaktadır (1). Kolanjiokarsinomun görülme sıklığı tüm gastrointestinal tümörler göz önüne alındığında yaklaşık %3'lük bir orana sahiptir. İleri yaş, erkek cinsiyet, paraziter enfeksiyonlar, primer sklerozan kolanjit, kolelitiazis, hepatolitiazis, kolesistit, alkol, pankreatit, koledok kisti, inflamatuvar barsak hastalıkları gibi faktörlerin etyolojide rol aldığı bilinmektedir (2). Hastalık 6-7.dekatta sık görülmekte ve 65 yaş civarı pik yapmaktadır. 40 yaşın altında nadir görülmekle birlikte koledok kisti varlığında genç yaşta ortaya çıkabilmektedir. Yapılan birçok çalışmada son 30 yılda intrahepatik kolanjiokarsinom kaynaklı ölümlerin ekstrahepatik kolanjiokarsinom kaynaklı ölümlerden daha fazla olduğu görülmektedir (3). Ekstrahepatik distal tip ve perihiler tip genellikle sarılık, koyu renkli idrar, kaşıntı gibi tıkanma sarılığı belirtileri ile başvururlar. Halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı belirtileri olması yanı sıra bazen hastalık diğer sebeplerle yapılan incelemeler esnasında fark edilebilmektedir (4).

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen tümördür ve yaklaşık 1/3'ünü oluşturmaktadır. Kadınlarda kansere bağlı ölümler göz önüne alındığında akciğer kanserinden sonra 2.sırada meme kanseri yer almaktadır. Meme kanseri hematojen veya lenfatik yolla metastaz yapmakta ve vakaların %10'u tanı anında metastatik olmaktadır. Metastaz kemik, akciğer, beyin, lenf nodu ve karaciğer gibi organlara olmaktadır. Karaciğer metastazında parankimden ekstrahepatik safra yollarına veya intrahepatik safra yollarından ekstrahepatik safra yolarına tümör yayılımı olabilmektedir. Ancak karaciğere metastaz yapmadan hematojen yolla ekstrahepatik safra yollarına metastaz oldukça nadir bir durumdur (5).

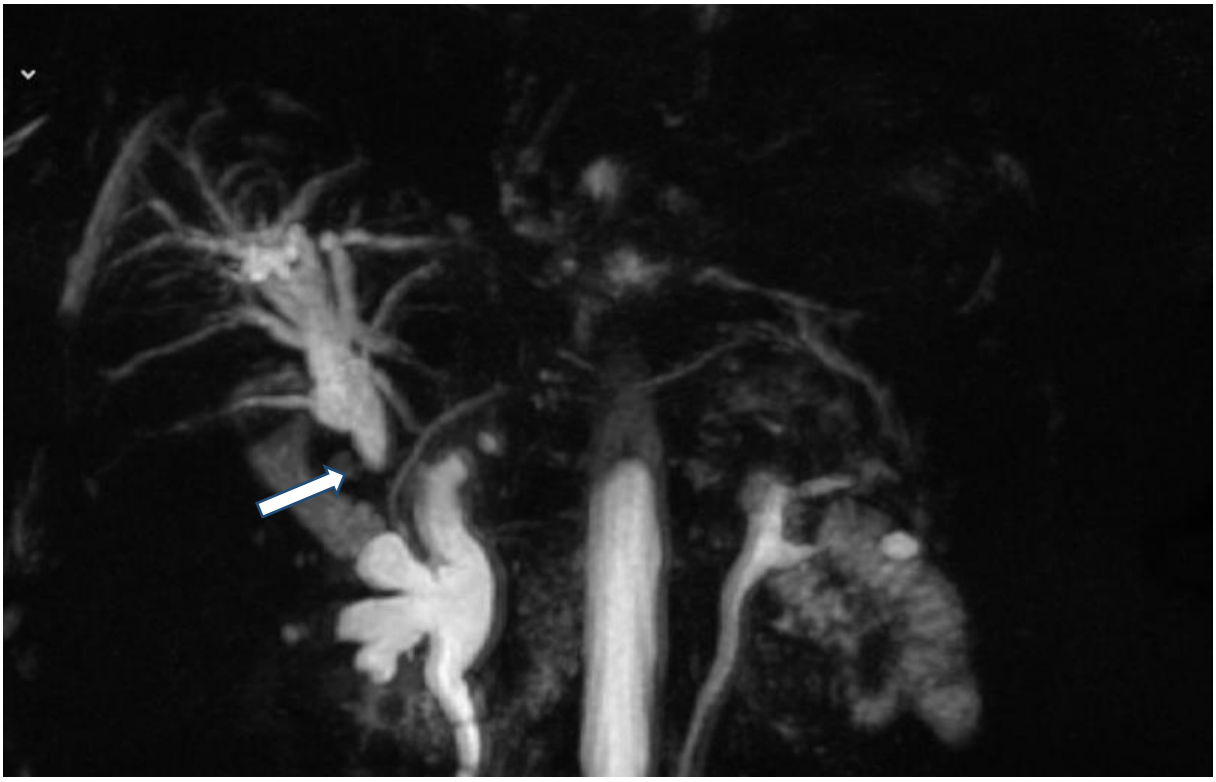
Bu yazıda obstrüktif sarılık nedeni ile başvuran, meme kanseri öyküsü olan, koledokta kitle tespit edilen ve ikinci primer tümör olarak kolanjiokarsinom düşünülen hasta tetkik edilmiş ve koledoğa meme kanserinin metastaz yaptığı görülmüş nadir bir vaka sunulmuştur.

VAKA

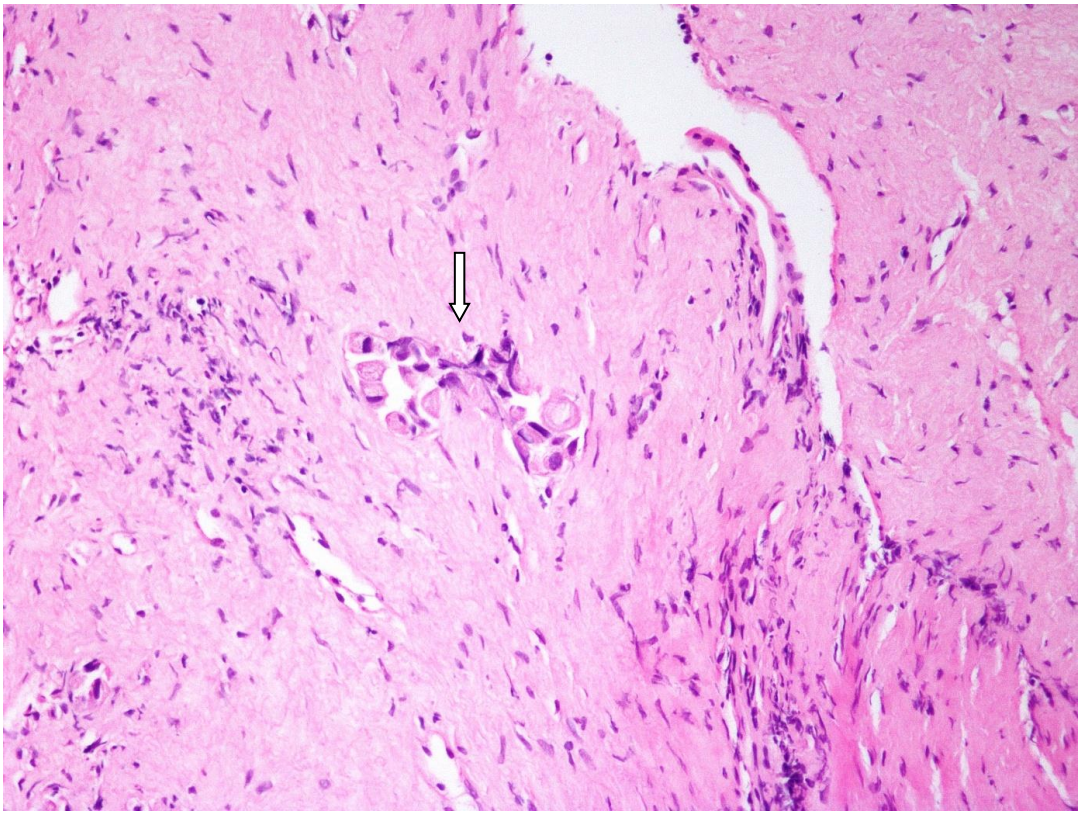
73 yaşında kadın hasta sağ yan ağrısı şikayeti ile başvurdu. Laboratuvar testlerinde karaciğer fonksiyon testleri yükselmişti ve aspartat aminotransferaz:84u/L(0-32), alanin aminotransferaz:312u/L(0-33), gamaglutamil transferaz:1144u/L(6-42), total/direk bilirubin:4,48/4,37mg/dL, alkalenfosfataz: 495u/L(35-105) idi. Tümör markerları CA 19 9:61,9u/mL(0-27), CEA:122ng/mL(0-6,5), CA15 3:103u/mL(0-25) yüksek olarak bulundu. Batın ultrasonografisinde safra kesesinde taş görülmedi ve safra yollarında dilatasyon saptandı. Magnetik rezonans kolanjio pankreatikografi (MRCP) çekildi ve görüntülemelerde safra yolları dilatasyonu, proksimal koledokta dilatasyon, distal koledokta 4cm.lik segmentte daralma izlendi (şekil 1).

Hastanın tıbbi hikayesinde 2 yıl önce meme kanseri tanısı aldığı, sağ mastektomi ve kemoterapi ile tedavisini tamamladığı öğrenildi. Koledokta darlık olmasından dolayı ikinci primer tümör olarak kolanjiokarsinom olabileceği düşünüldü. Endoskopik retrograt kolanjio pankreatografi (ERCP) yapıldı, ancak koledokta darlık olması nedeniyle kanüle edilemedi. Hastaya hem safra drenajı sağlanması hem de koledoktan endobiliyer biyopsi yapılması amacı ile perkütan transhepatik kolanjiografi (PTK) yapılması planlandı. Yapılan PTK ile endobiliyer biyopsi alındı ve eksternal-internal biliyer drenaj katateri takıldı. Koledoktan alınan endobiliyer biyopsinin histolojik incelemesinde hematoksilen-eozin ile boyamada atipik hücre kümeleri izlendi (şekil 2). Endobiliyer biyopside GATA3 (+), HER2 (3+) atipik hücre infiltrasyonu görüldü, meme karsinomu metastazı ile uyumlu olarak değerlendirildi (şekil 3-4). Hastaya PTK ile plastik biliyer stent takıldı. Safra drenajı ile sarılığı geriledi.

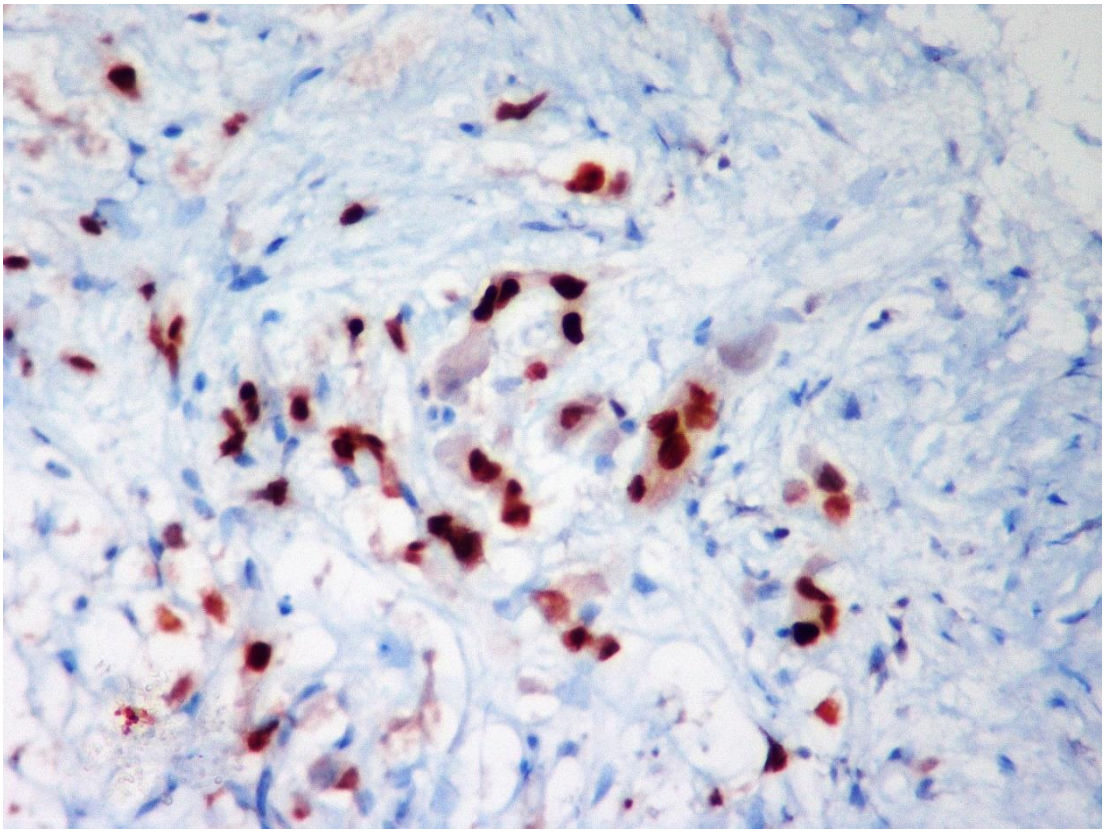
Şekil 1. 3 D MRCP inceleme de; intrahepatik safra kanalları, ana hepatik kanal ve koledok proksimalde dilate izlendi ve distalde künt olarak sonlanmakta idi (malignite?).



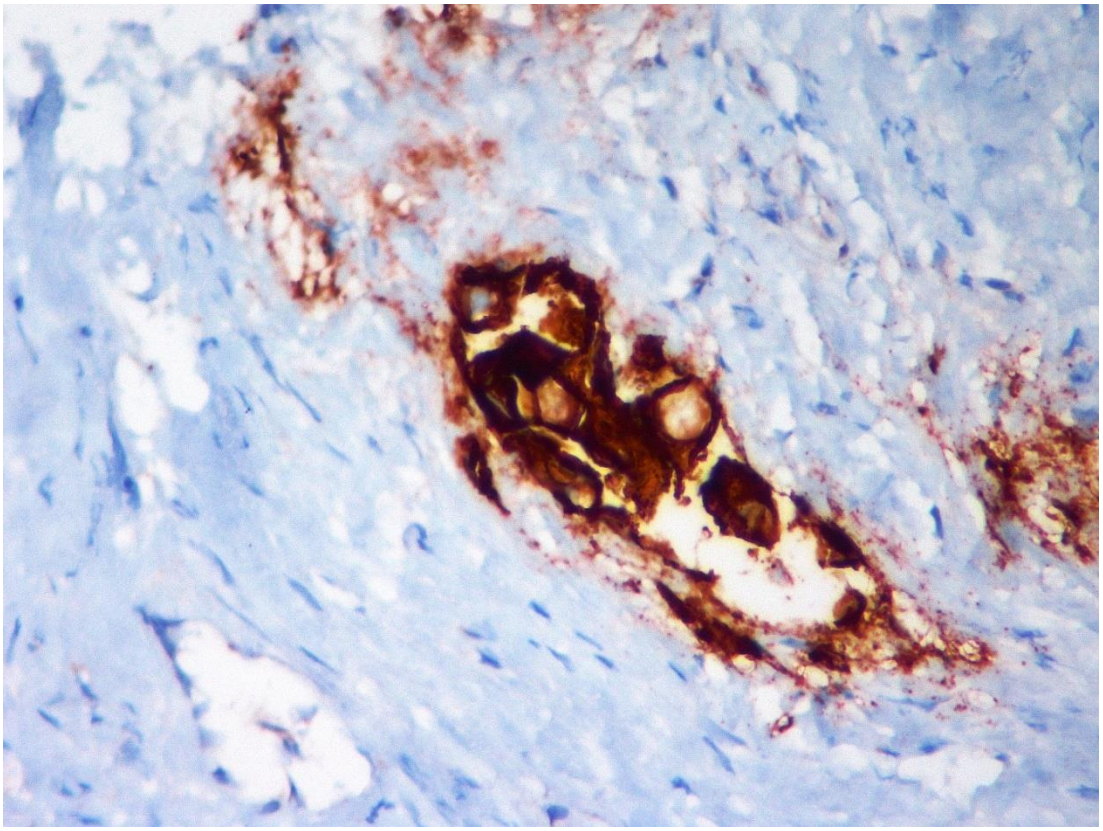
Şekil 2.Hematoksilen-Eozin boyanma ile atipik özellik gösteren hücre kümeleri görülmektedir.



Şekil 3.GATA3 nükleer pozitif boyanma



Şekil 4.HER2 (3+) membranöz ile pozitif boyanma



TARTIŞMA

Kolanjiokarsinomu taklit eden intrahepatik ve ekstrahepatik safra yollarının malign patolojileri klinik, patolojik ve radyolojik olarak geniş bir spektruma sahiptir. Safra yollarına metastaz oldukça nadir bir durum olmakla birlikte, akciğer, meme, safra kese kanserleri, kolon, testis, prostat, pankreas, melanom ve lenfoma dafra yollarına metastaz yapabilmektedir. Bu tümörler arasında en sık kolon tümörünün safra yollarına metastaz yaptığı görülmüştür (6). Meme kanserinin safra kanallarına metastazı daha çok karaciğer metastazından sonra intrahepatik safra yollarına yayılım yaparak ortaya çıkmaktadır. Bazen bu yayılma ekstrahepatik safra yollarına ve koledoğa doğru olabilmektedir. Metastatik meme kanseri ayrıca safra kanalının bölgesel lenf nodlarına yayılabilir ve buradan doğrudan safra kanallarına metastaz yapabilir. Ancak karaciğer metastazı olmadan hematojen yolla ekstrahepatik safra yollarına veya koledoğa metastaz görülmesi oldukça nadirdir. Literatür tarandığında ekstrahepatik safra yollarına meme kanseri metastazının görüldüğü 27 vaka tespit edilmiştir (5). Ekstra hepatik safra yollarındaki tümörlerin tanısını koymak oldukça zordur. ERCP ile fırça biyopsisi alınabilir, ancak tanıda başarı şansı %25-50 civarındadır. Endoskopik ultrasonografi (EUS) tanı için kullanılmakta, ince iğne aspirasyon biyopsisi alınmaktadır. Proksimal safra yolları tümörlerinde EUS ile tanı koyma %59 iken, distal safra yollarında bu oran %84 olmaktadır. Dolayısı ile EUS distal safra yolları malignitelerinde tanıda yardımcı önemli bir yöntem olarak görülmektedir (7). Bu yazıda bahsedildiği gibi distal safra yollarının maligniteye sekonder darlıklarında ERCP ile kanülasyon sağlanamadığında, PTK ile safra yollarından endobiliyer biyopsi alınması tanıda önemli bir rol alabilmektedir.

Tıkanma sarılığına neden olan ekstrahepatik safra yolu malignitelerine tanı koymak, primer safra yolu malignitesi olup olmadığını aydınlatmak tedavi planını değiştireceği için çok önemlidir. Safra kanallarına metastatik bir meme kanseri söz konusu ise primer hastalığa yönelik tedavi planlanması, cerrahi ve palyatif yaklaşımlar uygun olacaktır. Tanı kolanjiokarsinom ise tedavi yaklaşımı tamamen değişecek ve tedavi stratejisi olarak küratif cerrahi veya palyatif tedavi yöntemleri kullanılacaktır (7). Metastatik meme kanserinde bir takım kemoterapi ajanlarına ek olarak, HER2 reseptörü pozitif ise transtuzumab tedavisi verilebilmektedir (8). Cerrahi yapılamıyorsa palyatif tedavi olarak koledok tümörlerinde metalik stentler hastaların yaşam kalitesini artırmaktadır. Bu hastalarda koledoğa yerleştirilen self-expanding kapsız metalik stentler palyatif tedavide kullanılmaktadır (9).

Bizim hastamızda distal koledokta darlık ve tıkanma sarılığı olması nedeni ile kolanjiokarsinom olabileceği düşünüldü. Koledoktan PTK ile endobiliyer olarak alınan biyopsinin patolojik incelemesinde HER2 (+), GATA3 nükleer boyanma pozitif idi ve metastatik meme kanseri olarak değerlendirildi. Hastaya intrahepatik plastik biliyer stent takıldı. Safra drenajı sağlandı ve sarılık düzeldi.

SONUÇ

Tıkanma sarılığı ile değerlendirilen hastalarda primer kolanjiokarsinom tanıda öncelikle düşünülmekle birlikte hastanın altta yatan başka bir malignite hikayesi varsa bu tümöre bağlı safra yollarına metastaz olabileceği akla gelmelidir. Karaciğer metastazı olmadan, izole safra yolu metastazı oldukça nadirdir. Literatürde meme karsinomunun koledok metastazı çok az sayıda olguda bildirilmiştir. Koledoğa metastaz yapan tümörler nadir görülmekle birlikte, primer kolanjiyokarsinom ayırıcı tanısında yer almalıdır. Endobiliyer biyopsiler tümör tiplendirmesi açısından önem taşımaktadır. Bu durum hastalarda gereksiz cerrahi işlemi önlemeye yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Miguel Angel Suarez-Munoz, Jose Luis Fernandez-Aguilar, Belinda Sanchez-Perez, Jose Antonio Perez-Daga, Beatriz Garcia-Albiach, Ysabel Pulido-Roa, Naiara Marin-Camero, and Julio Santoyo-Santoyo. Risk factors and classifications of hilar cholangiocarcinoma World J Gastrointest Oncol. 2013 Jul 15; 5(7): 132–138.
2. Welzel TM, Graubard BI, El-Serag HB, Shaib YH, Hsing AW, Davila JA, McGlynn KA. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based case-control study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5:1221–1228.
3. Shaib YB, Davila JA, McGlynn K, et al. Rising incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: A true increase? Journal of Hepatology. 2004;40:472-477.

4. Shahid A.K, Brian R.D, Robert D G., Nigel H., John K., Stephen P. P., et al.Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. Gut 2012;61:1657–1669.

5. Martina Coletta, Roberto Montalti, Mirco Pistelli, Paolo Vincenzi, Federico Mocchegiani, Marco Vivarelli. Metastatic breast cancer mimicking a hilar cholangiocarcinoma: case report and review of the literature. World J Surg Oncol. 2014; 12: 384.

6. Christine O. Menias, Venkateswar R. Surabhi,Srinivasa R. Prasad, Hanlin L. Wang, Vamsi R. Narra, Kedar N. Chintapalli.Mimics of Cholangiocarcinoma: Spectrum of Disease. RadioGraphics 2008; 28:1115–1129.

7. Justin Cochrane, Greg Schlepp. Metastatic Breast Cancer to the Common Bile Duct Presenting as Obstructive Jaundice. Case Rep Gastroenterol. 2015 May-Aug; 9(2): 278–284.

8. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, D'Amico R. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012;4:CD006243.

9. Cheng JL, Bruno MJ, Bergman JJ, Rauws EA, Tytgat GN, Huibregtse K. Endoscopic palliation of patients with biliary obstruction caused by nonresectable hilar cholangiocarcinoma: efficacy of self-expandable metallic Wallstents. Gastrointest Endosc. 2002;56:33–39.

Presentation ID/Sunum No= 58

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Treatment Methods and Survival in Small Cell Lung Cancer: An Ancient Experience

Dr. Özlem Mermut[1]

[1]*Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi*

**Corresponding author: Özlem Mermut*

Abstract:

Objective: We aimed to compare treatment protocols and survival in our cases of small cell lung cancer,retrospectively in this study. **Material-methods:** One hundred twelve patients with small cell lung cancer treated in our hospital were retrospectively evaluated between 1989 and 1997. The time from the moment of diagnosis to the detection of distant metastases and/or local recurrence was considered disease-free survival (DFS); the time until death or the date of last arrival was considered overall survival (OS). The Chi-square test for categorical variables and the Mann-Whitney U test for noncategorical variables were used. Potential prognostic factors were evaluated using the Kaplan-Meier method (log-rank test) of the OS. $p<0.05$ was considered statistically significant. The statistical analyses were conducted with SPSS 10.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). **Results:** There is no statistically significant differences were found

between the alterne chemotherapy protocol (3 cycle cyclophosphamide + epirubicine/doxorubicine + vincristine (CAV) and 3 cycle EP) and the EP (6 cycle etoposide + cisplatin) chemotherapy protocol (p=0.687). In limited-stage, comparison of the chemoradiotherapy group and only chemotherapy group; in the chemoradiotherapy group OS (p<0.001) were found to be statistically significant. The addition of radiotherapy to chemotherapy in extensive-stage was not statistically significant (p=0.591). **Conclusion:** In our study, significant improvement in locally control and OS was achieved by adding radiotherapy to chemotherapy in limited-stage. In contrast, the addition of radiotherapy to chemotherapy was not effective in locally control and OS in extensive-stage. There were no statistically significant differences between the alterne chemotherapy protocol and the EP chemotherapy protocol. **Key Words:** Small cell lung cancer, radiotherapy, chemotherapy

Introduction:

Lung cancer is one of the main causes of cancer death. Treatment of patients with lung cancer depends on the histopathological type, tumor stage, molecular characteristics, and an the medical condition of the patient.

Approximately 20% of all lung cancers are neuroendocrine carcinoma, and 14% are small cell lung cancer (1). Small cell lung cancer has a rapid doubling time, a high growth fraction, and the ability to metastasis at an early stage, in 2/3 of cases, hematogenous metastasis occurs during diagnosis. Limited-stage is a lesion that can enter a hemithorax into a limited. Extensive-stage refers to a disease that overflows from a hemithorax, including malignant pleural and pericardial effusion. In the presence of thorax-limited disease, the treatment target is curative, and platinum-based chemotherapy in combination with radiotherapy is the outstanding approach (2). In extensive-stage, the treatment is generally palliative. Prophylactic cranial irradiation is recommended in case of partial or complete response to the thorax in limited and extensive-stage The effectiveness of consolidated radiotherapy has been proven in patients with extensive-stage who received a complete or partial response to systemic chemotherapy (3). We aimed to compare treatment protocols and survival in our cases of small cell lung cancer, retrospectively in this study.

Material-methods:

One hundred twelve patients with small cell lung cancer treated in our hospital were retrospectively evaluated between 1989 and 1997. The time from the moment of diagnosis to the detection of distant metastases and/or local recurrence was considered disease-free survival (DFS); the time until death or the date of last arrival was considered overall survival (OS). The characteristics of the patients in the two groups were compared using the Chi-square test for categorical variables and the Mann-Whitney U test for noncategorical variables. Potential prognostic factors were evaluated using the Kaplan-Meier method (log-rank test) of the OS. p<0.05 was considered statistically significant. The statistical analyses were conducted with SPSS 10.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Results:

Median age was 55 (35-78). Female/Male ratio ~1/10. Smoking rate ~90%. Thirty-nine patients were evaluated in limited-stage, 73 patients were extensive-stage. The most common initial symptom of patients was cough (75%). The most common metastases region was brain. There is no statistically significant differences were found between the alterne chemotherapy protocol and the EP chemotherapy protocol (p=0.687) (Table-1).

	Limited-stage		Extensive-stage		OS	P value
	N	%	N	%	(months)	
Alterne Chemotherapy	28	72	51	70	11.6	

EP Chemoradiotherapy	11	28	22	30	10.6	0.687

Table-1. Treatment schedules according to stages.

The addition of radiation therapy to chemotherapy was not statistically significant in extensive-stage (p=0.591). In limited-stage patients who undergoing chemoradiotherapy, OS was 13.8 months. In patients with limited-stage; compared to those who underwent chemoradiotherapy and patients who underwent only chemotherapy; OS in patients who underwent chemoradiotherapy was statistically significant (p<0.001) (Table-2).

	OS for only Chemotherapy (months)	OS for Chemoradiotherapy (months)	P value
Limited-stage	11.4	13,8	<0.001
Extensive-stage	6,4	7.1	0.591

Table-2.Treatment methods by stages in months.

Discussion:

In SCLC treatment, surgery has no place, unlike non-small cell lung cancer. Main treatment chemotherapy and radiotherapy in stage I-III disease; in stage IV, systemic chemotherapy and it is radiotherapy when necessary. Combinations with platinum content are the preferred treatments considering the effect and toxicity profile. Etoposide + carboplatin / cisplatin are the most commonly used combinations. Irinotecan instead of etoposide there may be an alternative. In stage I-III, treatment is given as early as possible, concomittant chemoradiotherapy.

EP chemotherapy standard for treating SCLC induction has become (4). Alterne chemotherapy protocol, two non-cross-reaction chemotherapy is applied in the form of consecutive changes in the protocol. According to the Goldie-Coldman hypothesis, the probability of clones appearing in a tumor is directly proportional to the number of cells actively dividing in the tumor (5). Accordingly, drug resistance is used together with many drugs that are effective and have different mechanisms of action it is believed that it can be prevented.

Both CAV and EP protocols are effective and non cross-resistant regimens in the treatment of SCLC (6). In our study, we used alternate chemotherapy protocol in limited stage and extensive-stage disease. We did not find that EP protocol was superior to alterne chemotherapy protocol.

Alternating chemotherapy with CAV and PE followed by chest and brain RT in responding limited-stage patients is an effective treatment for SCLC but long-term OS remains disappointing (7). In our study, chemoradiotherapy was used in limited-stage disease, DFS and OS were superior to chemotherapy alone.

Since SCLC is sensitive to radiotherapy and concurrent chemotherapy, radiotherapy is the standard first-line treatment for limited-stage SCLC.

Conclusion:

In our study, significant improvement in locally control and OS was achieved by adding radiotherapy to chemotherapy in limited-stage. In contrast, the addition of radiotherapy to chemotherapy was not effective in locally control and OS in extensive-stage. There were no statistically significant differences between the alterne chemotherapy protocol and the EP chemotherapy protocol.

References:

1.National Comprehensive Cancer Network guidelines http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (Accessed on, 2018).

2. Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalemkerian GP. Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143:e400S-419S.

3. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. J Clin Oncol 1999;17:2092-2099.

4. Wilke H, Acterrath W, Schmoll H, et al. Etoposide and split dose cisplatin in small cell lung cancer Am J Clin Oncol 1988; 11:572-878.

5. Goldie JH, Coldman AJ, Gudauskas GA. Rationale for the use of alternating non-cross resistant chemotherapy. Cancer Treat Rep 1982; 66:439-49.

6.Bando H, Takishita Y, Ogura T, et al. Alternating chemotherapy with cyclophosphamide/adriamycin/vincristine (CAV) and cisplatin/etoposide (PVP) against small cell lung cancer. Eastern Shikoku Lung Cancer Chemotherapy Group. Jpn J Clin Oncol. 1991;21(6):435-439.

7. Ardizzoni A, Fusco V, Pennucci C, et al. Alternating chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and cisplatin, etoposide followed by prophylactic cranial and thoracic irradiation for small cell lung cancer (SCLC): long-term results. Anticancer Res. 1991;11(2):681-684.

Presentation ID/Sunum No= 59

Oral Presentation / Sözlü Sunum

The Oxygen Reserve Index and Lung Ultrasonography in Management of H1n1-Related Acute Respıratory Distress Syndrome in a Pregnant Patıent

Assoc. Prof. Dr. Bengü Gülhan Aydın[1], Assoc. Prof. Dr. Özcan Pişkin[1], Dr. Zeynep Koç[1], Prof.Dr. Hilal Ayoğlu[1]

[1] Zonguldak Bülent Ecevit University, Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation
[1]Department of Anesthesiology and Reanimation, Faculty of Medicine, Bülent Ecevit University, Zonguldak

*Corresponding author: Bengü G. Aydın, Department of Anesthesiology and Reanimation, Faculty of Medicine, Bülent Ecevit University, Zonguldak, Turkey. E-mail: bengukoksal@gmail.com Tel:+90 5305583076

Abstract

The physiological and immunological changes that take place in the mother during pregnancy weaken the defense of the mother against infections. Influenza infection in pregnancy affects both the fetus and the mother. In H1N1 influenza infection, acute respiratory distress syndrome (ARDS) may develop in 60-80% of cases. In treatment of ARDS, lung-protective mechanical ventilation strategies are practiced. Oxygen reserve index monitoring and lung ultrasonography (USG) are playing an increasingly prevalent role in acutely ill patients during mechanical ventilation. It was aimed to present the usage of the oxygen reserve index and lung ultrasonography as a guide in lung-protective ventilation strategy management in a pregnant woman who developed ARDS in relation to H1N1.

Keywords: Oxygen reserve index, Lung USG, Pregnancy, Influenza, ARDS

Case report

Consent was obtained from the patient.The pregnant patient at the age of 32 whose gestational age was 22 weeks + 2 days visited an external center with complaints of increasing coughing, weakness, nausea and high temperature in the last 3 days. It was learned that she was admitted to another hospital two weeks ago because of these complaints and received ampicillin sulbactam treatment with the diagnosis of upper respiratory tract infection

As a result of influenza type A and B turning out positive as a result of the PCR test on the throat swab taken from the patient at the external center, oseltamivir and ampicillin sulbactam treatment was started. She was intubated as a result of deterioration of her general status in her follow up and development of respiratory acidosis in her blood gasses. Her physical examination revealed foamy phlegm and bilateral rales, and her laboratory findings were as Troponin I: 0.516, CK-MB:90.2. With the pre-diagnoses of pulmonary edema, myocarditis-pericarditis, perlinganit, colchicine, beta blocker, acetylsalicylic acid, enoxaparin sodium treatment was started. The patient was admitted to our hospital by referral due to her need of advanced intensive care.

Arrival physical examination findings: general status poor, conscious, agitated, intubated with mechanical ventilator (Volume SIMV mode) follow-up. Blood pressure: 125/78mmHg, pulse: 134/minute, temperature: 38.3°C, respiratory rate :27/min. SpO_2: 89% (FiO_2: 70%). In her respiratory system examination, there were rales in the middle and lower zones. The fetus had a heartbeat, and the amniotic fluid index was on a sufficient level. Other system examinations were assessed to be natural.

In the laboratory examination: white blood cell count: 24.100/mm^3, Troponin: 0.073 AST: 105U/L, ALT: 67U/L, C-Reactive Protein: 226.2 mg/L. ECHO findings: Ejection fraction 60%, left ventricular hypertrophy 1-2^0, mitral failure and tricuspid failure present. The high troponin level of the patient was associated with non-cardiac causes. ECG: sinus tachycardia. AC USG: B lines present. Blood gases: pH:7.40, PaO_2:63.9, $PaCO_2$:38.1, BE:-0.7, Lactate:2.6. In the patient, in addition to routine monitoring, ORi™ (Masimo Corp., Irvine, CA, USA) was connected, and the Pleth Variability Index (PVI) and oxygen reserve index (ORI) values were measured. The initial values were as ORI:0, PVI:16.

Upon detection of PaO_2/FiO_2 as 91.2 in the blood gasses, the patient was considered as ARDS. Midazolam and remifentanil infusions were started due to failure to achieve mechanical ventilator compatibility, and rocuronium infusion was started due to the continuation of tachypnea and hypoxia despite sedation. After her cultures were obtained (tracheal, blood, urine), with the diagnosis of pneumonia after URTI, ceftriaxone 2x1000 mg (FDA category B), azitromisin1x500mg (FDA category B), oseltamivir (FDA category C) 2x75 mg were started. Due to the continuation of her fever, on the 4th day of her hospitalization, meropenem (FDA category B) was added to the treatment. There was no reproduction in the cultures that were taken**.** Enteral feeding was started on the 2nd day of hospitalization. The daily fluid need was adjusted as PVI 8-13%.

In the patient who was examined daily by USG by the obstetrics department, it was determined that the fetus was below the threshold of viability. Abortion was not considered by consideration that it could have a negative effect on the patient's hemodynamics.

During the patient's monitoring, FiO_2 was in the range of 80-100%, and SaO2 was in the range of 83-94%. Based on the SpO_2, ORI and blood gas follow ups, the PEEP applied to the patient was gradually increased (max: 12 cmH_2O), while the tidal volume was adjusted as 6 ml/kg. For 4 days during hospitalization at the intensive care unit, ORI was 0, and the PaO2/FiO2 ratios were in the range of 55.7-112.14. On the 5th day, upon observing that ORI was 0.54, 0.47, 0.38, in simultaneously taken blood gasses, PaO_2 was found to be respectively 170.162 and 139 mmHg. FiO_2 was reduced from 0.7 to 0.5, and PEEP was reduced from 10 to 8. Muscle relaxant infusion and sedation of the patient were stopped. In the continuing follow ups of the patient and in cases of momentary desaturation, daily lung ultrasonography was applied. In necessary situations, sedation and muscle relaxant agents were intermittently applied. In this time period, pneumothorax or pleural effusion was not encountered.

On the 7th day of her hospitalization, the patient who went into active labor following inguinal pain and vaginal bleeding in the form of spotting was applied curettage after the placenta could not be extracted following vaginal birth. Cardiopulmonary resuscitation was applied to the fetus that was born 23-week-old and 470 gr, response was received, and the fetus was transferred to the neonatology ICU in an intubated position.

After the pregnancy was ended, the patient who was being monitored by mechanical ventilation as her ARDS findings continued was periodically put into prone-supine positions. In her lung USG images, there were B lines without homogenous distribution (Figure 1). In her Chest radiograph taken after the pregnancy was ended, there was infiltration in the bilateral lower zones (Figure 2).

The FiO_2 values of the patient were adjusted based on her ORI and blood gas PaO_2 values. FiO_2 and PEEP support was gradually reduced. The patient was extubated on the 11th day of her hospitalization and discharged with full recovery on the 15th day.

DISCUSSION

It was reported that the pneumonia is the most common cause of mortality in Influenza A (H1N1-2009) infection.[1] As with past H1N1 pandemics, pregnancy has been associated with increased risk of disease severity and death during seasonal epidemics, and it has been reported that respiratory failure during pregnancy is difficult to treat and mortality rates are high. Pregnancy has been identified as one of the strongest risk factors for admission to influenza-related ICU globally.[2,3]

It was emphasized that ARDS occurs by a rate of 19% in the follow up of obstetric cases that need intensive care.[1,4]Acute respiratory distress syndrome is characterized by increased alveolo-capillary permeability, which allows both protein and fluid to move from the pulmonary capillaries into the alveolar space, resulting in respiratory failure. The case of refractory hypoxia in ARDS requires application of hypoxemic rescue treatments.[5,6]

It was shown that, in ARDS patients, lung-protective strategies improved the outcomes and led to fewer complications. Accordingly, for all patients, ventilation with low tidal volume, high PEEP in moderate and severe ARDS and prone position in severe ARDS are recommended.[7,8] In our patient, 6 ml/kg of tidal volume and initially 10-12 cmH_2O PEEP were applied.

Fetal oxygenation is dependent on the partial pressure gradient of the oxygen passing through the placenta and maternal oxygenation. Frequent and severe episodes of hypoxia lead to low birthweight, intrauterine growth retardation, premature birth and increase perinatal morbidity and mortality. To protect the fetus from hypoxia, the literature recommends maternal PaO2> 75 mmHg. It was shown that 65 mmHg or higher fetal PaCO2 was harmful effects on the fetus. Moreover, persistent respiratory alkalosis (pH> 7.48) also leads to uterine artery vasoconstriction and reduces fetal perfusion.[9,10]

In our case, throughout mechanical ventilation, the pH was in the range of 7.31-7.46, and $PaCO_2$ was in the range of 37.5-52.5 mmHg.

In the patient who was examined daily by USG by the obstetrics department, it was stated that the fetus was below the viability threshold, while abortion was not considered as it was thought that it could have a

negative effect on the hemodynamics of the patient. While it is proposed that delivery may provide an improvement in the status of the mother in pregnant women with respiratory failure, it has not been consistently shown that it would provide a significant benefit for the mother.

If the fetus is on the viability threshold and under the risk of persistent maternal hypoxia, delivery may benefit the fetus. The form of delivery needs to be determined based on the standard obstetric principles. Although cesarean-section allows faster delivery in critical patients, it significantly increases the physiological stress, and in these patients, operative delivery has been associated with high mortality.

Tomlinson et al.[11] reported on 10 intubated patients (9 patients due to pneumonia) under ventilator support. 7 had vaginal delivery, 3 had cesarean-section delivery. Only 2 patients in their 2nd trimester had exitus. In general, there was an average of 28% decrease in FiO_2, but no improvement was seen in indices such as tidal volume, PEEP, peak inspiratory pressure and static compliance. There was an improvement in the respiratory findings of only three patients, and consequently, it was concluded that their data did not support the idea that evacuation of the uterus has a benefit in improving maternal oxygenation. If maternal respiratory distress is caused especially by non-obstetric reasons, patients might not show improvement after delivery as the harmful effects of sepsis and lung damage will continue after delivery. Delivery should not be preferred for only improving maternal oxygenation and aeration. In cases of sudden maternal deterioration, the intensive care unit needs to have predetermined plans for emergency delivery and neonatal resuscitation.[12]

In our patient, as labor started and continued, delivery was achieved in the patient's own bed. The neonatology department intervened with the fetus under intensive care conditions, and the fetus was transferred in an intubated position to the newborn intensive care unit. As the placenta could not be extracted, therapeutic curettage was applied to the patient in the operating room under general anesthesia. After ending the pregnancy, the patient was occasionally put into a prone position.

As a result of the continuation of respiratory distress in the pregnant patient with ARDS they were monitoring despite conventional treatments (lung-protective ventilation, prone position), Carlier et al.[13]applied veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and achieve successful weaning. In addition to this, based on ECMO components, mechanical or patient-related complications may also be observed. Such complications include bleeding, DIC, fibrinolysis, acquired von Willebrand syndrome and hemolysis, intracranial hemorrhage, oliguria, acute tubular necrosis, pneumothorax, air leak, pulmonary fibrosis, pneumonitis, consolidations, thrombosis development in the oxygenator or cannula/device and incorrect placement/separation of cannula. As our case responded to conventional treatments, ECMO was not used.

Although pulse oximetry has become an indispensable monitoring method in determining hypoxemia in routine patient monitoring, its value is highly limited in assessing the oxygenation status beyond the maximum arterial oxygen saturation range ($SpO2 \geq 97\%$). When PaO_2 is 90-100 mmHg, SpO_2 reaches almost the highest level. Increasing PaO_2 higher than this level will no longer affect SpO_2. Consequently, when $SpO2 \geq 97\%$, PaO_2 may be anywhere between 90 and 600 mmHg.

Supplemental oxygen therapy that is applied in acute and chronic cases, hyperoxia and oxygen toxicity may occur as a result of excessive exposure to oxygen.[14] Alveolar epithelial and alveolar capillary endothelial cells are defenseless targets of free O_2 radicals caused by hyperoxia. By disruption of the barrier between alveolar epithelium and capillary endothelium cells, pulmonary microvascular hyperpermeability occurs, and as a result of plasma extravasation, pulmonary edema develops, anomalies in the coagulation and fibrinolysis pathways that regulate fibrin formation lead to disruption of surfactant production, ventilation-perfusion incompatibility, shunt, reduction in lung compliance are observed, and at the same time, the pulse rate is reduced, cardiac output decreases, and this causes systemic vasoconstriction.[15]

It was reported that oxygen toxicity may be minimized by keeping the alveolar oxygen partial pressure under 80 mm Hg or keeping FiO_2 under the range of 0.40 to 0.50.[16] Oxygen reserve index is a noninvasive monitoring method that reflects oxygenation in the medium hyperoxia range (PaO_2 100-200mmHg) in patients receiving supplemental oxygen.[17-19]

As ORI monitoring was constantly applied in the follow up of our patient, it was seen that the ORI values were increased before taking blood gas, it was determined that this was correlated with blood gasses, and the PEEP and FiO_2 values were gradually reduced.

USG is prevalently used during pregnancy without any fetal or maternal side effects. This method has replaced x-rays to a great extent for the abdomen and pelvic regions.[20,21] Lung USG can not only be used bed side, but it allows monitoring and follow up of findings until the existing pathological condition is resolved. Increased interstitial and alveolar fluid in ARDS patients leads to determination of artefacts that are known as B lines in USG. This is characterized by the presence of three or more laser-like vertical hyperechoic reverberation artefacts coming out of the pleural line. These B lines are well correlated with interstitial syndrome.[22,23] Observation of B lines alongside normal echocardiography findings in our case was interpreted in favor of ARDS.

Although the ARDS management of the pregnant patient diagnosed with H1N1 was highly difficult, with advanced imaging and monitoring techniques and application of the appropriate treatment, the patient lost her baby but could be discharged with full recovery. The medications used throughout the pregnancy and the mother's present ARDS led to loss of the fetus, but with the prone position applied after the fetus was delivered, oxygenation was relaxed even more, and the patient started to be monitored by chest radiographies.

CONCLUSION

In pregnancy, ARDS is associated with increased maternal mortality. Lung USG in pregnancy is safe in the diagnosis and follow up of respiratory system diseases by avoiding x-rays, and the oxygen reserve index is useful in noticing possible hyperoxia early in cases like ARDS where high PEEP and FiO_2 are needed during the treatment. We believe that ORI and lung USG will reduce maternal mortality rates by directing treatment in ARDS in pregnant women.

References

1. Chien YS, Su CP, Tsai HT, et al. Predictors and outcomes of respiratory failure among hospitalized pneumonia patients with 2009 H1N1 influenza in Taiwan. J Infect 2010;60:168-74.
2. Li G, Yilmaz M, Kojicic M et al. Outcome of critically ill patients with influenza virus infection. J Clin Virol 2009; 46:275–278
3. Varner MW, Rice MM, Anderson B et al. Influenza-like illness in hospitalized pregnant and postpartum women during the 2009–2010 H1N1 pandemic. Obstet Gynecol 2011; 118:593–600
4. Vasquez DN, Estenssoro E, Canales HS, et al. Clinical characteristics and outcomes of obstetric patients requiring ICU admission. Chest 2007;131:718-24.
5. Hariprashad A, Rizzolo D. Acute respiratory distress syndrome: an overview for physician assistants. JAAPA 2013; 26:23-8
6. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomised controlled trial. JAMA1999;282:54-61
7. Neto AS, Simonis FD, Barbas CS, Biehl M, Determann RM, Elmer J, et al. Lung-protective ventilation with low tidal volumes and the occurrence of pulmonary complications in patients without acute respiratory distress syndrome: A systematic review and individual patient data analysis. Crit Care Med 2015;43:2155-63.
8. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The berlin definition of ARDS: An expanded rationale, justification, and supplementary material. Intensive Care Med 2012;38:1573-82.
9. Catanzarite V, Willms D, Wong D, Landers C, Cousins L, Schrimmer D. Acute respiratory distress syndrome in pregnancy and the puerperium: Causes, courses, and outcomes. Obstet Gynecol. 2001;97(5 Pt 1):760–4.
10. 10. Al-Ansari MA, Hameed AA, Al-jawder SE, Saeed HM. Use of noninvasive positive pressure ventilation during pregnancy: Case series. Ann Thorac Med. 2007;2:23–5.
11. Tomlinson MW, Caruthers TJ, Whitty JE, et al. Does delivery improve maternal condition in the respiratory-compromised gravida? Obstet Gynecol 1998; 91: 108–111
12. Stephen E Lapinsky Acute respiratory failure in pregnancy. Obstet Med. 2015 Sep; 8(3): 126–132
13. Carlier L, Muller J, Debaveye Y, Verelst S, Rex S. Successful use of VV-ECMO in a pregnant patient with severe ARDS. Turk J Emerg Med. 2019 May 15;19(3):111-112.

14. V. Kim, J. O. Benditt, R. A. Wise, and A. Sharafkhaneh, “Oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease,” Proceedings of the American Thoracic Society, 2008;5: 513–518. 2008
15. Asfar P, Singer M, Radermacher P. Understanding the benefits and harms of oxygen therapy. Intensive Care Med. 2015;41(6):1118– 21
16. C. Broaddus, and J. Murray, Murray & Nadel’s Textbook of Respiratory Medicine, vol. 2, 2nd edition, 2005
17. Jubran A. Pulse oximetry. Crit Care. 2015;19:272.
18. Scheeren TWL, Belda FJ, Perel A. The oxygen reserve index (ORI): a new tool to monitor oxygen Therapy. J Clin Monit Comput. 2018 Jun;32(3):579-580.
19. Tusman G, Bohm SH, Suarez-Sipmann F. Advanced uses of pulse oximetry for monitoring mechanically ventilated patients. Anesth Analg. 2017;124(1):62–71.
20. Lapinksy SE. Acute respiratory failure in pregnancy. Obstet Med. 2015;8:126–132
21. Inchingolo R, Smargiassi A, Mormile F, Marra R, De Carolis , Lanzone A, Valente S, Corbo GM. Look at the lung: can chest ultrasonography be useful in pregnancy? Multidiscip Respir Med. 2014 Jun 6;9(1):32.
22. Lichtenstein D, Mézière G, Biderman P, Gepner A, Barré O. The comet-tail artifact. An ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 1997;156:1640–6.
23. Bouhemad B, Brisson H, Le-Guen M, Arbelot C, Lu Q, Rouby JJ, et al. Bedside ultrasound assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung recruitment. Am J Respir Crit Care Med. 2011

Presentation ID/Sunum No= 64

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Pamukkale Üniversitesi Honaz Organize Sanayi Bölgesi Semt Polikliniğine Başvuran 20-70 Yaş Arası Kadınların Meme Kanseri ve Tarama Yöntemleri Hakkında Bilgi, Tutum ve Davranışlarının Değerlendirilmesi

Ayşegül Akbaş Kaya[1], Tamer Edirne[2]

[1] Afyonkarahisar İl Sağlık Müdürlüğü Çay Devlet Hastanesi Aile Hekimliği
[2] Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi Aile Hekimiği Anabilim Dalı

Özet

Bu çalışmanın amacı; kadınların, meme kanserinin erken tanı ve tedavisinin faydaları ve bu konuda önerilen tarama yöntemleri olan kendi kendine meme muayenesi, klinik meme muayenesi ve mamografi hakkındaki bilgi düzeyi ve tutumlarını değerlendirmektir. Pamukkale Üniversitesi (PAÜ) Honaz Organize Sanayi Bölgesi Bölge Polikliniği'nde yapılan çalışmada 20-70 yaş arası toplam 350 kadın davet edilmiş ve 308 kadın görüşmeyi kabul etmiştir. Veriler yüz yüze anket görüşmesi ile toplanmıştır. Çalışmamıza katılan kadınların büyük bir kısmının, meme kanserinde erken tanı ve tedaviden haberdar oldukları ancak erken tanı yöntemleri ve meme kanseri alarm bulguları hakkında yeterli bilgiye sahip olmadıkları görüldü. Ayrıca erken tanı yöntemlerini uygulayanların da yeterli sayıda olmadığı saptandı. Araştırmamıza katılan kadınların %57,1'i (n=180) kendi kendine meme muayenesi (KKMM) yaparken kitle ya da herhangi bir değişiklik fark ettiklerinde ilk genel cerrahi uzmanına, %31,5'i (n=110) ise aile hekimine başvuracaklarını belirtmişlerdir. Çalışmamızda meme muayenesi yaptıran kadınların (%26,3'ü (n=81)) %69,6'sının (n=64) muayeneyi genel cerrahi uzmanına, %6,5'inin (n=6) aile hekimine yaptırdıkları saptandı. Aile hekimleri, kadınların meme kanseri konusunda ne kadar bilgiye sahip olduklarını değerlendirmeli ve bu konuda eğitimler düzenleyerek konunun önemini vurgulamalıdırlar. Tarama yöntemlerini anlatmanın yanı sıra sağlıklıyken de yapılmasının esas olduğunu, meme kanseri alarm bulgularını, risk faktörlerini anlatıp kadınları bilinçlendirmeli ve bu konuda kadınların güvenini kazanarak ikinci basamağa başvuru oranını azaltmalıdırlar.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, Risk faktörleri, Tarama yöntemleri, Aile hekimliği, Birinci basamak, Bilgi düzeyi

Giriş

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser olup, tüm kadın kanserlerinin yaklaşık %23'ünü oluşturmaktadır. Tüm kanserler içerisinde kanserden ölüm nedeni olarak 5. sırada, kadınlarda ise ilk sırada bulunmaktadır (1). Gelişmiş ülkelerde meme kanseri daha sık görülmesine rağmen, mortalite oranı daha düşüktür. Tarama programlarının yaygın olarak uygulanması, eğitim, artmış farkındalık ve etkin tedavi sayesinde mortalite oranları düşüktür (3). Türkiye'de de kadınlarda en sık görülen kanser meme kanseri olup her 4 kadın kanserinden birisidir. Ülkemizde meme kanseri yaş dağılımı incelendiğinde vakaların %42,5'inin 15-49 yaşları arasında olduğu görülmektedir. Ülkemizde meme kanseri evreleri incelendiğinde ise invazif vakaların sadece %8,4'ü uzak evrede olduğu bilinmektedir

Günümüzde meme kanserini kesin olarak önleyen bir yöntem mevcut değildir. Fakat düzenli yapılan muayene ve taramalar yardımıyla meme kanserine erken tanı konulduğu takdirde beklenen yaşam süresi uzatılabilmekte ve tamamen iyileşme sağlanabilmektedir. Amerikan Kanser Birliği ise ilk kez 1980 yılında erken tanı için gerekli yöntemleri belirlemiştir. Günümüzde bu yöntemler altın standartlar olarak belirlenmiş olup hala geçerliliğini korumaktadır (2). Meme kanserinde erken tanı için önerilen ve birbirini tamamlayan

üç yöntem vardır. Bunlar "Kendi Kendine Meme Muayenesi" (KKMM), "sağlık personeli tarafından yapılan klinik muayene" (KMM) ve "mamografidir". Amerikan Kanser Birliği, tüm asemptomatik kadınların 20–39 yaşları arasında her ay düzenli olarak KKMM yapmasını her 3 yılda bir KMM'den geçmesini; 40 yaş ve üstünde ise yine aylık KKMM ile yıllık KMM ve mamografi yaptırmalarını önermektedir (3,4)

Meme kanserinin sık görülmesi, sıklığının giderek artması, erken evrelerde tedavi edilebilir olması, erken evrelerde günümüz koşullarında tanınmasının olanaklı olması meme kanserinin önemini daha da arttırmaktadır (5). Bu nedenle özellikle birinci basamak çalışanlarına önemli görevler düşmektedir. Aile hekimlerinin meme kanserinin belirti ve bulgularını saptamada, risk gruplarını belirlemede ve erken tanı yöntemlerinin önemi hakkında toplumun eğitiminde vazgeçilmez rolü vardır. Bu nedenle aile hekimleri meme kanseri konusunda geniş bilgi sahibi olmalı ve meme kanserine yönelik tarama davranışlarını uygulamada becerili ve deneyimli olmalıdırlar. Aile hekimleri tüm kadınlara meme kanserinde erken tanının mümkün olduğunu ve bu aşamada tedavi ile kür sağlanabileceğini anlatmalıdırlar. KKMM'nin; nasıl, ne sıklıkla, hangi dönemde yapılmasının uygun olduğunu muayene sırasında nelere dikkat edilmesi gerektiğini, hangi bulgularla karşılaşılırsa hekime başvurulması gerektiğini anlatmalılar ve kadınları KKMM için cesaretlendirmelidirler. Diğer tarama yöntemleri olan KMM ve mamografi hakkında da kadınlar bilgilendirilmeli yararları ve kısıtlılıkları anlatılmalıdır.

Yöntem ve Gereçler

Bu çalışmanın amacı, kadınların meme kanserinin erken tanı ve tedavisinin faydaları ve bu konuda önerilen tarama yöntemleri olan kendi kendine meme muayenesi, klinik meme muayenesi ve mamografi hakkındaki bilgi düzeyi ve tutumlarını değerlendirmektir. Bu araştırmaya, Pamukkale Üniversitesi (PAU) Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun, çalışmanın yapılmasında etik açıdan sakınca olmadığına dair, 24.06.2014 tarihli ve 09 sayılı onayı alınmıştır. Kesitsel tipteki bu araştırma Denizli'nin Honaz ilçesinde yer alan Organize Sanayi Bölgesindeki Pamukkale Üniversitesine bağlı Semt Polikliniğinde yapılmıştır. Araştırma evrenini; Pamukkale Üniversitesi Honaz Organize Sanayi Bölgesi Semt polikliniği bünyesinde yer alan Aile Hekimliği, Dahiliye, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Kulak Burun Boğaz ve Dermatoloji polikliniklerine Temmuz 2014 tarihinde ardışık olarak başvuran 20-70 yaş arası kadınlar oluşturmaktadır. Semt polikliniğine başvuran 20-70 yaş aralığındaki kadınlarla sözel gönüllü onamları alındıktan sonra yüz yüze anket görüşmesi yapılmıştır. Örneklem seçimine gidilmeyerek, çalışmaya gönüllü olarak katılan 308 kadın araştırma kapsamına alındı.

Araştırmada kullanılacak verileri elde etmek için literatür taraması sonucunda oluşturulan ve katılımcıların sosyodemografik özellikleri, meme kanseri açısından risk faktörleri, meme kanseri ve tarama yöntemleri hakkında bilgi, tutum ve davranış sorularını içeren 43 soruluk anket formu kullanılmıştır. İlk bölümde katılımcıların sosyodemografik özellikleri sorgulayan yedi soru bulunmaktadır. İkinci bölümde ise araştırmaya katılan kadınların meme kanseri açısından risk düzeylerini hesaplamak için, meme kanseri risk faktörlerinin kadınlarda olup olmadığını sorgulayan yedi soru bulunmaktadır. Anket formunun üçüncü bölümü 29 sorudan oluşmakta olup meme kanseri ve tarama yöntemleri olan KKMM, KMM ve mamografi hakkında bilgi tutum ve davranış sorularını içermektedir. Araştırmamızda katılımcıların meme kanseri ve tarama yöntemleri hakkında bilgi düzeylerini tespit etmek amaçlı 15 soru sorulmuş olup doğru yanıtı verenlere 1 puan diğer yanıtlara 0 puan vererek hesaplama yapılmıştır. Katılımcıların bilgi düzeyleri yetersiz, yeterli ve çok iyi olacak şekilde üç grupta incelenmiştir.

Araştırmaya başlamadan önce semt polikliniğinde iki kez pilot çalışma yapılmış olup sorular katılımcıların anlayacağı şekilde biçimlendirilmiş bazı sorular ise anket formundan çıkarılmıştır. Araştırma için veriler semt polikliniğine Temmuz 2014 tarihinde başvuran kadınların muayene öncesi sıra beklerken ya da muayene sonrasında izinleri alınarak toplanmıştır. Araştırmaya katılmayı kabul eden kadınlarla yaklaşık on dakika kadar süren bir anket görüşmesi yapılmıştır. Anket görüşmesi tamamlandıktan sonra araştırma görevlisi tarafından katılımcılara meme kanseri ve tarama yöntemleri hakkında kısa bir bilgilendirme yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 21.0 (Statistical Package For Social Sciences) paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Yapılan karşılaştırmalarda Ki-kare analizi kullanılmıştır ve $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Araştırmamıza katılan kadınların yaşları 20 ile 70 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 33,9±9,7 olarak bulundu. Kadınların çoğunlukla 30-40 yaş grubunda (%44,5) yer aldıkları belirlendi. Vücut kitle indeksi açısından kadınlar değerlendirildiğinde; %50,3'ünün (n=155) normal, %32,5'inin (n=100) kilolu olduğu tespit edilmiştir. Eğitim durumlarına göre bakıldığında; %35,1'i (n=108) ilkokul mezunu, %23,7'si (n=73) lise mezunu, %19,2'si ise (n=59) üniversite mezunu olarak belirlendi. Çalışmaya dahil olan kadınların meslekleri incelendiğinde; %18,3'ünün (n=56) çalışmadığı, çalışanların ise %41.2'sinin (n=127) çoğunluğu oluşturan mavi yakalı işçi grubunda yer aldığı tespit edildi. Katılımcıların %72,7'sinin (n=224) evli olduğu, %69,2'sinin (n=213) Denizli'de oturduğu, %65,3'ünün de *(n=201)* ekonomik durumunun orta olduğu belirlendi.

3. Devam Araştırmaya katılan kadınların sosyodemografik özelliklerinin dağılı

Sosyodemografik Parametreler	**Sayı**	**Yüzde**
Yaş		
29 ve altı	110	35,7
30-40	137	44,5
41-50	38	12,3
51-60	18	5,8
61 ve üzeri	5	1,6
Toplam	**308**	**100,0**
Vücut Kitle İndeksi		
<18.5	13	4,2
18.5-24.99	155	50,3
25-29.99	100	32,5
30-34.99	30	9,7
35-39.99	9	2,9
≥40	1	0,3
Toplam	**308**	**100,0**
Eğitim Durumu		
Okur yazar değil	5	1,6
Okur yazar	11	3,6
İlkokul	108	35,1
Ortaokul	52	16,9
Lise	73	23,7

Üniversite	59	19,2
Toplam	**308**	**100,0**

Sosyodemografik Parametreler	**Sayı**	**Yüzde**
Meslek		
Yüksek nitelikli	12	3,9
Beyaz yakalı	66	21,4
Niteliksiz hizmet işçisi	32	10,4
Mavi yakalı işçi	127	41,2
İşsizler	56	18,2
Emekli	4	1,3
Esnaf	2	0,6
Çiftçi	2	0,6
Öğrenci	7	2,3
Toplam	308	100,0
Medeni Durum		
Evli	224	72,7
Bekar	63	20,5
Dul	9	2,9
Boşanmış	12	3,9
Toplam	**308**	**100,0**

Yaşadığı Yer		
Denizli (Merkez)	213	69,2
İlçe	44	14,3
Köy	51	16,6
Toplam	**308**	**100,0**
Ekonomik Durum		
İyi değil	23	7,5
İyi	78	25,3
Orta	201	65,3
Çok iyi	6	1,9
Toplam	**308**	**100,0**

Araştırmamıza katılan kadınların meme kanserine yakalanma riskleri Sağlık Bakanlığı tarafından önerilen meme kanseri risk değerlendirme formuna göre hesaplanmıştır (6). Tablo 4'de kadınların risk gruplarına göre dağılımı verilmiştir. Risk faktörlerine göre katılımcıların tek tek dağılımlarına bakıldığında; ilk adet görme yaşı kadınların büyük bir çoğunluğunda yani %74,0'ında (n=228) 12-14 yaş arasında, %5,2'sinde (n=16) 11 yaş ve altında, %20,8'inde ise (n=64) 15 yaş ve üstü olarak saptandı. Menopoza girme yaşlarına bakıldığında; %91,2'sinin (n=281) henüz menopoza girmediği, %7,5'inin (n=23) 50 yaş ve öncesinde, %1,3'ünün ise (n=4) 50 yaşından sonra menopoza girdiği belirlendi. İlk doğum yapma yaşlarına göre ise; kadınların %69,2'sinin (n=213) 30 yaş öncesinde, %2,3'ünün (n=7) 30 yaş sonrasında, %28,6'sının ise henüz çocuğu olmadığı saptandı. Katılımcıların %93,2'sinin (n=287) ailesinde meme kanseri olan akrabası yok iken %6,8'inin (n=21) ailesinde olduğu tespit edildi. Ailesinde meme kanseri olan kadınların (n=21); %14,3'ünün (n=3) 1. derece akrabasında, %38,1'inin (n=8) 2. derece akrabasında, %47,6'sının ise (n=10) 3. derece akrabasında olduğu belirlendi. Tüm bu risk faktörleri göz önünde bulundurularak kadınların %98,7'si (n=304) meme kanseri açısından düşük riske sahip iken %1,3'ü (n=4) orta dereceli riske sahip olarak bulundu. Yüksek riske sahip katılımcı tespit edilmemiştir.

Tablo 4. Araştırmaya katılan kadınların meme kanseri açısından risk düzeylerinin dağılımı

Risk puanları	**Sayı**	**Yüzde**
Düşük risk (200 altı)	304	98,7
Orta risk (201-300)	4	1,3
Toplam	**308**	**100,0**

Araştırmaya katılan kadınların %87,0'ı (n=268) meme kanserinin erken dönemde tanınmasının mümkün olduğunu belirtti. Meme kanserinin erken dönemde tanınmasının mümkün olduğunu düşünen 268 kadının %67,2'si (n=180) kendi kendine meme muayenesi ile, %36,9'u (n=99) hekimin meme muayenesi yapması ile, %35,8'i (n=96) mamografi çekilmesiyle, %23,1'i (n=62) meme ultrasonu yapılmasıyla koyulabileceğini söylerken %7,8'inin (n=21) ise bu konuda herhangi bir fikrinin olmadığı saptandı. (Tablo 5)

Tablo 5. Meme kanserine erken tanı koyulabileceğini düşünen kadınların nasıl erken tanı koyulacağı konusundaki bilgilerinin dağılımı

Nasıl erken tanı koyulur	**Sayı***	**Yüzde**

Kendi kendine meme muayenesi	180	67,2
Hekimin meme muayenesi yapması	99	36,9
Mamografi	96	35,8
Meme ultrasonu	62	23,1
Bilmiyorum	21	7,8

***** Katılımcılar tarafından birden fazla seçenek belirtilmiştir.

Meme kanserinin erken dönemde tanınmasının mümkün olduğunu düşünen 268 kadının %98,1'i (n=263) erken tanı koyulursa meme kanserinin tedavi edilebileceğini düşünmekteydi.

Araştırmaya dâhil olan kadınların %56,8'i (n=175) kendi kendine meme muayenesi yapmasını bildiğini belirtti. (Tablo 6) Kendi kendine meme muayenesi yapmasını bilen kadınların çoğunluğu (%48,5) bu bilgiyi sağlık personelinden öğrendiğini belirttiler.(Tablo 7)

Tablo 6. Araştırmaya katılan kadınların KKMM bilme durumlarının dağılımı

KKMM bilme	**Sayı**	**Yüzde**
Hayır	133	43,2
Evet	175	56,8
Toplam	**308**	**100,0**

Tablo 7. Araştırmaya Katılan Kadınlardan KKMM Hakkında Bilgi Sahibi Olanların Bilgi Kaynaklarının Dağılımı

Bilgi kaynağı	**Sayı***	**Yüzde**
Kitap-dergi-broşür	18	7,7
Televizyon-radyo	64	27,5
Sağlık personeli	113	48,5
Aile-akraba-arkadaş	21	9,0
İnternet	17	7,3

***** Katılımcılar tarafından birden fazla seçenek belirtilmiştir.

Katılımcıların %51,0'ının (n=157) KKMM yaptığı saptandı. KKMM yapmasını bildiğini belirten kadınların ise %10,3'ünün (n=18) bu muayeneyi bildiği halde yapmadığı belirlendi. (Tablo 8)

Tablo 8. Araştırmaya katılan kadınların KKMM uygulama durumları

KKMM yapma	**Sayı**	**Yüzde**
Hayır	151	49,0
Evet	157	51,0
Toplam	**308**	**100,0**

KKMM yapmayan kadınların çoğunluğunun (%37,9) nasıl yapıldığını bilmediği için, ikinci sıklıkla ise (%37,4) şikâyeti olmadığı için saptandı. (Tablo 9) KKMM'yi bildiği halde bu muayeneyi yapmayanların uygulamama nedenlerinin dağılımı ise tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 9. KKMM yapmayan kadınların bu muayeneyi uygulamama nedenleri

KKMM yapmama nedenleri	**Sayı***	**Yüzde**
Kimse yapmam gerektiğini söylemedi	17	9,8
Nasıl yapıldığını bilmiyorum	66	37,9
Şikayetim olmadığı için gereksiz buluyorum	65	37,4
Ailemde meme kanseri olmadığı için gereksiz buluyorum	21	12,1
Gençlerin kanser olacağını düşünmediğim için yapmıyorum	2	1,1
Bir şey bulurum diye korktuğum için yapmıyorum	1	0,6
İhmal ettim, vakit ayıramadım	1	0,6
Doktora muayene yaptırdığım için yapmıyorum	1	0,6

***** Katılımcılar tarafından birden fazla seçenek belirtilmiştir.

Tablo 10. KKMM'yi bildiği halde meme muayenesini yapmayanların (n=18) uygulamama nedenlerinin dağılımı

KKMM yapmama nedenleri	**Sayı***	**Yüzde**
Kimse yapmam gerektiğini söylemedi	3	13,0
Şikayetim olmadığı için gereksiz buluyorum	14	60,9
Ailemde meme kanseri olmadığı için gereksiz buluyorum	5	21,7
İhmal ettim, vakit ayıramadım	1	4,3

***** Katılımcılar tarafından birden fazla seçenek belirtilmiştir.

Çalışmaya katılan kadınlara kimler KKMM yapmalı diye sorulduğunda %59,1'inin (n=182) bu soruya doğru yanıt verdiği saptandı. Katılımcıların %33,1'inin (n=102) KKMM'nin ayda bir kez yapılması gerektiğini bildiği, çoğunluğu oluşturan %66,9'unun (n=206) ise KKMM'nin ne sıklıkla yapılması gerektiğini bilmedikleri belirlendi. Araştırmaya katılan kadınların çoğunluğunu oluşturan %76,3'ünün (n=235) KKMM'nin hangi dönemde yapılması gerektiğini bilmedikleri saptandı. (Tablo 11)

Tablo 11. Araştırmaya katılan kadınların KKMM ile ilgili bilgi düzeylerinin dağılımı

Kimler KKMM yapmalı	**Sayı**	**Yüzde**
Doğru bilen	182	59,1
Yanlış bilen	126	40,9

KKMM ne sıklıkla yapılmalı		
Doğru bilen	102	33,1
Yanlış bilen	206	66,9
KKMM hangi dönemde yapılmalı		
Doğru bilen	73	23,7
Yanlış bilen	235	76,3
Toplam	**308**	**100,0**

Araştırmamıza katılan kadınların büyük çoğunluğunun yani %74,4'ünün (n=229) memede ele gelen şişlik ya da kitlenin meme kanseri belirtisi olabileceğini bildikleri saptandı. Araştırmaya dahil olan kadınların %60,7'si (n=187) ise koltuk altında ele gelen şişliğin meme kanseri belirtisi olabileceğini düşünmektedir. (Tablo 12)

Tablo12. Araştırmaya katılan kadınların meme kanseri ile ilişkili semptomlar ve fizik muayene bulguları hakkında bilgi düzeyi

Belirtiler ve semptomlar	**Sayı**		**Yüzde**	
	Doğru	**Yanlış**	**Doğru**	**Yanlış**
Memede ele gelen şişlik ya da kitle	229	79	74,4	25,6
Meme başından gelen kanlı akıntı	145	163	47,1	52,9
Meme başının içe çekilmesi	100	208	32,5	67,5
Memede meydana gelen renk değişikliği	117	191	38,0	62,0
Meme derisinde portakal kabuğu görüntüsünün olması	102	206	33,1	66,9
Koltuk altında ele gelen şişlik	187	121	60,7	39,3
Memede oluşan yara	92	216	29,9	70,1
Memede ağrı olması	126	182	40,9	59,1
Çocukluk çağından itibaren bir memenin diğerinden büyük olması	121	187	39,3	60,7

Araştırmaya katılan kadınların %57,1'i (n=180) KKMM yaparken kitle ya da herhangi bir değişiklik fark ettiklerinde ilk genel cerrahi uzmanına başvuracaklarını belirtmişlerdir. (Tablo 13) Çalışmamızda kadınların %73,7'sinin (n=227) meme muayenesi yaptırmadığı saptandı. Meme muayenesi yaptıran kadınların ise %69,6'sının (n=64) muayeneyi genel cerrahi uzmanına yaptırdıkları saptandı. (Tablo 14) KMM yaptırmayan katılımcıların %22,0'ı (n=57) herhangi bir şikayeti olmadığı için, %20,5'i (n=53) ise KKMM yaparken herhangi bir anormallik saptamadığı için yaptırmadığını belirtti. (Tablo 15)

Tablo 13. Araştırmaya katılan kadınların KKMM yaparken kitle ya da herhangi bir değişiklik fark ettiklerinde ne yapacaklarının dağılımı

KKMM sırasında anormallik saptadıklarında	**Sayı**	**Yüzde**
Aile hekimime başvururum	110	31,5
Genel cerrahi uzmanına başvururum	180	57,1
Geçmesini beklerim	4	1,3
Aileme ya da arkadaşlarıma danışırım	11	3,5
İnternetten bilgi edinirim	7	2,2
Kadın doğum uzmanına başvururum	2	0,6
KETEM'e başvururum	1	0,3

Tablo 14. Araştırmamıza katılan kadınlardan KMM yaptıranların bu muayeneyi kime yaptırdıklarının dağılımı

KMM kime yaptırdıkları	**Sayı**	**Yüzde**
Aile hekimi	6	6,5
Genel cerrahi uzmanı	64	69,6
Kadın doğum uzmanı	19	20,7
Hemşire/ebe	3	3,3

Tablo 15. Araştırmaya katılan kadınlardan klinik meme muayenesi yaptırmayanların bu muayeneyi yaptırmama nedenleri

KMM yaptırmama nedenleri	**Sayı***	**Yüzde**
Meme muayenesi yaptırmam gerektiğini bilmediğim için	28	10,8
Gerekli olduğunu düşünmedim	33	12,7
İhmal ettiğim için, zaman ayıramadım	45	17,4
Kitle çıkar diye korktuğum için	8	3,1
Hekim önermediği için	24	9,3

Utandığım için	7	2,7
KKMM'de herhangi bir anormallik saptamadığım için	53	20,5
Şikayetim olmadığı için	57	22,0
Yaşım genç olduğu için	2	0,8
Ailemde meme kanseri olmadığı için	2	0,8

***** Katılımcılar tarafından birden fazla seçenek belirtilmiştir.

Araştırmaya dahil olan kadınların %88,0'ının (n=271) daha önce mamografi çektirmediği, %12,0'ının (n=37) ise çektirdiği saptandı.

Katılımcılara ne sıklıkla KMM yaptırılmalı diye sorulduğunda; %52,3'ünün (n=161) bu konuda doğru bilgiye sahip olduğu yılda bir kez yapılması gerektiğini belirttikleri saptandı. Mamografinin kaç yaşından sonra ve ne sıklıkla çekilmesi gerektiğini ise kadınların %94,5'inin (n=291) yanlış bilmekte olduğu ya da bu konuda herhangi bir fikirlerinin olmadığı belirlendi. Sadece %5,5'i (n=17) mamografinin 40 yaşından sonra iki yılda bir çekilmesi gerektiğini belirtti. Araştırmaya katılanlara, yaşı mamografi çektirmeye uygun olmayan genç kadınların mamografiye alternatif ne çektirebilecekleri sorulduğunda %53,6'sının (n=165) meme ultrasonu yanıtını verdikleri belirlendi. (Tablo 16)

Tablo 16. Araştırmaya katılan kadınların KMM ve mamografi hakkındaki bilgilerinin dağılımı

KMM sıklığı	**Sayı**	**Yüzde**
Doğru bilen	161	52,3
Yanlış bilen	147	47,7
Mamografi çekilme yaşı ve sıklığı		
Doğru bilen	17	5,5
Yanlış bilen	291	94,5
Mamografiye alternatif		
Doğru bilen	165	53,6
Yanlış bilen	143	46,4
Toplam	**308**	**100,0**

Çalışmamıza katılan kadınların meme kanseri ve tarama yöntemleri hakkında puanları en düşük sıfır en yüksek 15 olup puan ortalaması 6,2±3,5 olarak belirlendi. Kadınların büyük bir kısmının yani %44.8'inin (n=138) yetersiz bilgi düzeyine sahip olduğu, %13,6'sının (n=42) ise çok iyi düzeyde bilgiye sahip olduğu saptandı. (Tablo 17)

Tablo 17. Araştırmaya katılan kadınların meme kanseri ve tarama yöntemleri hakkında bilgi düzeylerinin dağılımı

Puan	**Sayı**	**Yüzde**
0-5 = yetersiz	138	44,8
6-10 = yeterli	128	41,6
11-15 = çok iyi	42	13,6
Toplam	**308**	**100,0**

Araştırmamıza katılan kadınlardan KKMM yapanların %22,8'i (n=36) herhangi bir zamanda muayene sırasında ele gelen kitle tespit ettiklerini belirttiler. KKMM esnasında kitle tespit edenlerin %55,6'sının (n=20) doktora başvurduğu ancak sonucun normal olarak değerlendirildiği belirlendi. Kitle tespit eden kadınların %30,6'sının (n=11) ise doktora başvurduğu ve sonucun iyi huylu kitle olarak belirtildiği saptandı. (Tablo 18)

Tablo 18. Araştırmaya katılan kadınlardan KKMM yapanların muayene esnasında kitle fark edip etmedikleri ve kitle tespit edenlerin sonuçlarının dağılımı

KKMM'de kitle tespit edenler (n=158) *	**Sayı**	**Yüzde**
Hayır	122	77,2
Evet	36	22,8
Kitlenin sonucu (n=36) *		
Kötü huylu kitle	0	0,0
İyi huylu kitle	11	30,6
Normal olarak değerlendirildi	20	55,6
Henüz doktora başvurmadım	5	13,9

***** Yüzdeler 'n' üzerinden hesaplanmıştır.

Tablo 19'da ve tablo 20'de araştırmaya katılan kadınların meme kanseri ve tarama yöntemleri hakkında bilgi düzeylerine göre kendi kendine meme muayenesini bilme ve KKMM yapma durumlarının dağılımı verilmiştir. Katılımcıların bilgi düzeylerine göre KKMM bilme ve yapma durumları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 19. Araştırmaya Katılan Kadınların bilgi düzeylerine göre KKMM bilme durumlarının dağılımı

	Bilgi düzeyi					
	Yetersiz (0-5 puan)		**Yeterli (6-15 puan)**			
KKMM bilme	**Sayı**	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**	**Toplam**	**p**
Hayır	87	65,4	46	34,6	133 (%100,0)	0,0001
Evet	51	29,1	124	70,9	175 (%100,0)	
Toplam	**138**	**44,8**	**170**	**55,2**	**308 (%100,0)**	

Tablo 20. Araştırmaya Katılan Kadınların bilgi düzeylerine göre KKMM yapma durumlarının dağılımı

	Bilgi düzeyi	
	Yetersiz (0-5 puan)	**Yeterli (6-15 puan)**

KKMM yapma	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Toplam	p
Hayır	96	63,6	55	36,4	151 (%100,0)	0,0001
Evet	42	26,8	115	73,2	157 (%100,0)	
Toplam	**138**	**44,8**	**170**	**55,2**	**308 (%100,0)**	

Tablo 21'de araştırmaya katılan kadınların meme kanseri ve tarama yöntemleri hakkındaki bilgi düzeylerine göre kendi kendine meme muayenesi yaparken ya da yaptıkları varsayıldığında kitle veya herhangi bir değişiklik fark ettiklerinde ilk ne yapacaklarının ya da kime başvuracaklarının dağılımı verilmiştir.

Tablo 21. Araştırmaya Katılan Kadınların bilgi düzeylerine göre KKMM'de kitle ya da herhangi bir değişiklik fark ettiklerindeki davranışlarının dağılımı

	Bilgi düzeyi				
	Yetersiz (0-5 puan)		Yeterli (6-15 puan)		
KKMM'de kitle fark ettiğinde	**Sayı**	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**	**Toplam**
Aile hekimime başvururum	52	47,3	58	52,7	110
Genel cerrahi uzmanına başvururum	76	42,2	104	57,8	180
Geçmesini beklerim	2	50,0	2	50,0	4
Arkadaş veya aileme danışırım	8	72,2	3	27,3	11
İnternet	4	57,1	3	42,9	7
Kadın Doğum	1	50,0	1	50,0	2
Ketem	1	100,0	0	0,0	1

Araştırmaya dahil olan kadınların bilgi düzeylerine göre KMM yaptırma durumları arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0,05$) (Tablo 22)

Tablo 22. Araştırmaya Katılan Kadınların bilgi düzeylerine göre KMM yaptırma durumlarının dağılımı

	Bilgi düzeyi					
	Yetersiz (0-5 puan)		Yeterli (6-15 puan)			
KMM yaptırma	**Sayı**	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**	**Toplam**	**p**
Hayır	117	51,5	110	48,5	227 (%100,0)	0,0001
Evet	21	25,9	60	74,1	81 (%100,0)	
Toplam	**138**	**44,8**	**170**	**55,2**	**308 (%100,0)**	

Tablo 23'de klinik meme muayenesi yaptıran katılımcıların meme kanseri ve tarama yöntemleri hakkındaki bilgi düzeylerine göre klinik meme muayenesini kime yaptırdıklarının dağılımı gösterilmiştir. Katılımcıların bilgi düzeylerine göre mamografi çektirme durumları arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0,05$) (Tablo 24)

Tablo 23. KMM yaptıran katılımcıların bilgi düzeylerine göre muayeneyi kime yaptırdıklarının dağılımı

	Bilgi düzeyi				
	Yetersiz (0-5 puan)		Yeterli (6-15 puan)		
KMM'yi kim yaptı	**Sayı**	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**	**Toplam**
Aile Hekimi	1	16,7	5	83,3	6
Genel Cerrahi uzmanı	14	21,9	50	78,1	64
Kadın Doğum uzmanı	7	36,8	12	63,2	19
Ebe/Hemşire	1	33,3	2	66,7	3

Tablo 24. Araştırmaya Katılan Kadınların bilgi düzeylerine göre mamografi çektirme durumlarının dağılımı

	Bilgi düzeyi					
	Yetersiz (0-5 puan)		Yeterli (6-15 puan)			
Mamografi çektirme durumu	**Sayı**	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**	**Toplam**	**p**
Hayır	128	47,2	143	52,8	271 (%100,0)	0,02
Evet	10	27,0	27	73,0	37 (%100,0)	
Toplam	**138**	**44,8**	**170**	**55,2**	**308 (%100,0)**	

Tartışma

Araştırmamızda, Amerikan Kanser Derneği tarafından geliştirilen ve Türkiye'de Sağlık Bakanlığı'nın meme kanseri riskini değerlendirmek amacıyla önerdiği "Meme kanseri riskinin değerlendirilmesi formu" katılımcılara uygulanmış olup, %98,7'sinin meme kanseri açısından düşük riske sahip iken %1,3'ünün orta dereceli riske sahip olduğu bulunmuştur. Yüksek riske sahip katılımcı ise tespit edilmemiştir. 2010 yılında yayınlanan Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi bünyesinde bulunan Kanser Erken Teşhis-Tarama ve Eğitim Merkezi (KETEM)'ne meme kanseri taraması için başvuran kadınlara Eroğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise kadınların %94,4'ünün düşük riske, %4,9'unun ise orta dereceli riske, %0,4'ünün yüksek, %0,3'ünün ise çok yüksek riske sahip olduğu saptanmıştır (7). Yine Türkiye'de Aslan ve Gürkan tarafından 2002 yılında İstanbul'da yapılan çalışmada araştırmaya katılanların %98,5'inin meme kanseri yönünden düşük, %0,7'sinin orta, %0,8'inin yüksek riske sahip olduğu (8), Tümer ve Baybek tarafından Muğla Üniversitesinde çalışan kadınlara yapılan çalışmada ise kadınların %96,3'ünün düşük, %3,1'inin orta, %0,3'ünün yüksek, %0,3'ünün ise çok yüksek derecede riske sahip olduğu saptanmıştır (9). Yapılan risk değerlendirme çalışmalarının sonuçları ile bizim sonuçlarımız uyumludur. Çalışmamızda meme kanseri açısından yüksek ve çok yüksek riske sahip katılımcı tespit edilmemesi sevindiricidir. Ancak meme kanseri risk değerlendirmesi, risk düzeyi hakkında fikir vermekle beraber meme kanseri olma olasılığı için kesin bilgi vermemektedir. Dolayısıyla risk düzeyi ne olursa olsun bütün kadınların yaşına uygun tarama yöntemlerini bilmesi ve uygulaması gereklidir.

Kadınların meme kanseri ile ilgili farkındalıkları, tarama programlarına katılımları açısından önemlidir. Araştırmamızda kadınların %87,0'ı meme kanserine erken tanı koyulabileceğini, bunların %98,1'i ise erken tanı koyulursa tedavi edilebileceğini düşünmekteydi. Katılımcıların %67,2'si KKMM ile erken tanı koyulabileceğini belirtmiştir. Yıldırım ve Özaydın'ın İstanbul Moda'da yaptıkları çalışmada; kadınların

hemen tamamının (%98,5'i) meme kanserinin tedavi edilebilir bir hastalık olduğunu, (%99,4'ü) meme kanserine erken tanı koyulabileceğini ve %88,8'inin mamografi ile erken tanı koyulabileceğini belirttikleri saptanmıştır (10). Özaydın ve ark. 2009 yılında yayınlanan çalışmalarında; kadınların %98,4'ünün meme kanserine erken tanı koyulabileceğini, %63,7'sinin bunun KKMM ile olabileceğini, %97,9'unun ise meme kanserinin tedavi edilebileceğini söyledikleri bildirilmiştir (11). Altınay ve ark. 2013 yılında yayınlanan, toplum bazlı meme kanseri taraması yapılan ve yapılmayan iki ayrı bölgede yaptıkları çalışmalarında; kadınların sırasıyla %54,7'si ve %45,3'ü erken tanı koyulursa meme kanserinin önlenebileceğini belirttikleri saptanmıştır (12). Banegas ve ark. 2012 yılında yayınlanan çalışmalarında; Latin Amerikalı kadınların %95,2'sinin, Meksikalı kadınların %100,0'ının meme kanserine erken tanı koyulursa tedavi edilebileceğini belirttikleri saptanmıştır (13). Alkhasawneh ve ark. (14) çalışmasında Ürdünlü hemşirelerin %62,0'ı, Sim ve ark. (15) çalışmasında kadınların %91,0'ı, meme kanserine erken evrede tanı koyulursa tedavi ile kür sağlanabileceğini belirtmişlerdir. Oluwatosin ve Oladepo'nun (16) 2006 yılında yayınlanan Nijerya'da yaptıkları çalışmada; kadınların %55,2'si meme kanserinde erken tedavi ile ölümün engellenebileceğini, %41,0'ı bu konuda fikri olmadığını, %3,7'si ise tedavi ile ölümün engellenemeyeceğini düşündükleri saptanmıştır. Yine bu çalışmada kadınların %6,4'ü KKMM, %1,2'si KMM ile meme kanserine erken tanı koyulabileceğini bilirken mamografi cevabını veren katılımcı olmadığı saptanmıştır. Ülkemizde yapılan çalışmaların sonuçları bizim verilerimiz ile uyumlu olup, kadınların genel olarak çoğunluğunun meme kanserinde erken tanı ve tedavinin mümkün olduğuna inandıkları ancak erken tanı yöntemleri konusunda yetersiz bilgiye sahip oldukları görülmektedir.

Günümüzde meme kanserini kesin olarak önleyen bir yöntem mevcut değildir. Fakat düzenli yapılan muayene ve taramalar yardımıyla meme kanserine erken tanı konulduğu takdirde beklenen yaşam süresi uzatılabilmekte ve tamamen iyileşme sağlanabilmektedir (1). Önerilen tarama yöntemlerinden birisi de KKMM'dir. Uzun yıllardır meme kanserinin erken tanısı için önerilen bu yöntem, günümüzde batılı ülkelerde meme kanseri tarama önerileri arasında yer almamaktadır. Yakın dönemde yapılan bazı çalışma sonuçlarının, bu önerilerde etkili olduğu bilinmektedir. Bu çalışmalarda KKMM'nin meme kanseri mortalitesini azaltmadığı raporlandırılmıştır. Bununla birlikte, KKMM gereksiz anksiyete ve biyopsiye de neden olması nedeniyle de çeşitli kurumların meme kanseri tarama önerileri arasından çıkarılmıştır. Amerikan Kanser Birliği, semptomsuz kadınlara yönelik olarak 20 yaşından itibaren her kadına KKMM'nin yararlarının ve sınırlılıklarının anlatılmasını; normal olmayan bir değişim gözlendiğinde sağlık personeline başvurulmasını önermektedir. KKMM yapmanın meme kanseri farkındalığını artırması nedeniyle, sağlık profesyonellerinin KKMM yapmayı isteyen kadınların muayene tekniklerini gözden geçirmesi ve doğru yapıp yapmadıklarını kontrol etmesi önerilmektedir. Ülkemizde de kadınlara KKMM'nin öğretilmesi meme sağlığı farkındalığının arttırılmasında hala önemini koruyan bir uygulama olup, 20 yaşından itibaren her ay kadınların düzenli olarak KKMM yapması önerilmektedir.

Çalışmamızda kadınların KKMM yapmasını bilip bilmedikleri sorgulanmış olup, %56,8'inin KKMM'yi bildiği, %43,2'sinin ise bilmediği saptanmıştır. Alpteker ve Avcı (17), Bolu ili merkez köylerinden Karaköy'de yaşayan 20 yaş ve üzeri kadınların %62,0'ının KKMM'yi daha önce duyduğunu %28,7'sinin yapmasını bildiğini %28,0'ının ise KKMM yaptığını bildirmişlerdir. Kabataş ve ark. (18) Ödemiş ilçe merkezinde bulunan okullardaki bayan öğretmenlerin %62,5'nin KKMM'yi bildiklerini saptamışlardır. Özen ve ark. (19) yaptığı çalışmada ise kadınların %86,4'ünün KKMM'nin ne olduğunu bildiği ancak %13,3'ünün bu muayeneyi uyguladığı saptanmıştır. Atanga Bi Suh ve ark. (20) tarafından 2012 yılında yapılan çalışmada ise kadınların %59,2'sinin KKMM'yi bildiği belirtilmiştir. Bu çalışmadaki katılımcıların eğitim düzeyi bizim çalışmamızdakilere göre daha yüksek olup yaş ortalaması düşüktür. Radi tarafından (21) Cidde'de Suidi kadınlarla yapılan çalışmada ise katılımcıların %79,0'ının daha önce KKMM'yi duyduğunu, %47,5'inin ise nasıl yapıldığını bildiğini belirttikleri saptanmıştır. Lee ve ark. (22) 2006 yılında yayınlanan Amerika'da yaşayan Koreli kadınlarla yaptıkları çalışmada; kadınların %87,7'sinin daha önce KKMM duyduğu, %42,9'unun öğrendiği, %58,1'inin ise daha önce en az bir kez olsun bu muayeneyi yaptığı bildirilmiştir. Chen ve Wang'in (23) 2013 yılında yayınlanan New York'da yaşayan Çinli kadınlarla yaptıkları çalışmada; kadınların %54,0'ının KKMM'yi duyduğu, duyanların ise %46,0'ının daha önce bu muayeneyi yaptığı belirlenmiştir. Bu çalışmada katılımcıların İngilizce konuşma düzeyleri ile tarama yöntemlerini bilme ve yapma oranları arasında doğru orantı saptanmıştır. Gerek ülkemizde gerek yurt dışında yapılan çalışmalarda kadınların çoğunluğunun KKMM'yi duyduğu görülmektedir ancak bu muayeneyi bilenlerin oranı düşüktür. Eğitim düzeyi yüksek, il merkezinde yaşayan ve çalışan kadınların KKMM'yi bilme oranları daha yüksektir.

Araştırmamızda KKMM yapmasını bilen kadınların %48,5'inin sağlık personelinden, %27,5'inin ise televizyon/radyodan bu bilgiyi öğrendikleri saptanmıştır. Alpteker ve Avcı'nın (17) yaptığı araştırmada ise kadınların %46,2'sinin, Göçgeldi ve ark. (24) çalışmasında ise %37,3'ünün KKMM'yi sağlık personelinden öğrendikleri bildirilmiş olup çalışmamızın sonuçları ile paraleldir. Güvenç ve ark. (25) Ankara'da bir üniversite hastanesinde yaptıkları çalışmada; meme kanseri ve tarama yöntemleri hakkında bilgiyi, kadınların %46,2'sinin doktorlardan, %34,5'inin televizyon/radyodan, %4,0'ının ise hemşirelerden edindikleri bildirilmiştir. Sönmez ve ark. (26) çalışmasında; kadınların %77,2'sinin sağlık personelinden, %14,6'sının televizyon/gazeteden, Koçyiğit ve ark. (27) 2011 yılında yayınlanan çalışmalarında kadınların %19,8'inin sağlık personelinden, %18,8'inin televizyon/radyodan meme kanseri hakkında bilgi edindikleri bildirilmiştir. 1000 Asyalı kadınla yapılan bir çalışmada ise katılımcıların %66,0'ının televizyondan, %50,0'ının afişlerden, %34,0'ının akrabalarından, %14,0'ının aile hekiminden meme kanseri hakkında bilgi edindiği bildirilmiştir (15). Klug ve ark. (29) Almanya'da yaptıkları çalışmada; kadınların %82,4'ünün jinekologlardan, %9,4'ünün aile hekimlerinden, %39,1'inin gazete/dergi/broşür, %24,1'inin televizyon/radyodan meme kanserinde erken tanı hakkında bilgi edindikleri, Oluwatosin ve Oladepo'nun (16) Nijerya'da yaptıkları çalışmada; kadınların çoğunluğunun meme kanseri hakkındaki bilgiyi komşu akraba ve arkadaşlarından edindikleri, KKMM ile ilgili bilgilerini ise sağlık çalışanlarından edindikleri saptanmıştır. Gerek bizim çalışmamızda gerek diğer çalışmalarda sağlık çalışanlarının önemli bir bilgi kaynağı olduğu görülmektedir. Ancak kadınların önemli bir kesiminin de meme kanseri ve tarama yöntemleri hakkındaki bilgilerini televizyon/radyo gibi iletişim araçlarından edindikleri de göz ardı edilemez. KKMM'nin nasıl yapılması gerektiğini, amacını, sınırlılıklarını anlatmak ve gerekli durumlarda geri bildirim vermek için özellikle birinci basamak sağlık çalışanlarına önemli görevler düşmektedir. Ancak sosyal medyanın da bu konuda etkisinin yadsınamaz olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: Globocan 2008. Int J Cancer 2010; 127(12):2893-917

2. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2013-2014, American Cancer Society, Inc, Atlanta.

3. American Cancer Society. Breast Cancer Early Detection. http://www.cancer.org/Cancer/BreastCancer

4. Leitch AM, Dodd GD, Costanza M, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of breast cancer: Update 1997. CA Cancer J Clin 1997; 47:150-153.

5. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005; 55:74-108. (PMID: 15761078)

6. Ulusal Aile Planlaması, Rehber , 3.Baskı Damla Matbaası, Volume 1, Ankara 2000, 97.

7. Eroğlu C, Eryılmaz MA, Cıvcık S, Gürbüz Z. Meme Kanseri Risk Değerlendirmesi: 5000 Olgu. Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi 2010;1(20).

8. Aslan FE, Gürkan A. Kadınlarda Meme Kanseri Risk Düzeyi. Meme Sağlığı Dergisi 2007;3:2.

9. Tümer A, Baybek H. Çalışan Kadınlarda Meme Kanseri Risk Düzeyi. Meme Sağlığı Dergisi 2010; 6:1.

10. Yıldırım AD, Özaydın AN. İstanbul / Moda'da Oturan Kadınların Meme Kanseri İle İlgili Bilgileri, Bilgi Kaynakları ve Meme Kanseri Taramalarına Katılımları. J Breast Health 2014;10:47-56.

11. Özaydın AN, Güllüoğlu BM, Ünalan PC, Gorpe S, Cabioğlu N, Öner BR, Özmen V. Bahçeşehir'de Oturan Kadınların Meme Kanseri Bilgi Düzeyleri, Bilgi Kaynakları ve Meme Sağlığı ile İlgili Uygulamaları. Meme Sağlığı Dergisi 2009; 5:4.

12. Altınay S, Başar RP, Bal N, Özden F. Giresun İlinde Toplum Bazlı Meme Kanseri Taraması Yapılan ve Yapılmayan Bölgedeki 50-69 Yaş Arası Kadınların Meme Kanseri ve Erken Tanı Yöntemleri ile İlgili Farkındalıkları. J Breast Health 2013; 9:144-50.

13. Banegas MP, Bird Y, Moraros J, King S, Prapsiri S, Thompson B. Breast Cancer Knowledge, Attitudes, and Early Detection Practices in United States-Mexico Border Latinas. Journal of Women's Health 2012; 21:1.

14. Alkhasawneh IM. Knowledge and Practice of Breast Cancer Screening Among Jordanian Nurses. Oncology Nursing Forum 2007; 34;6.

15. Sim HL, Seah M, Tan SM. Breast cancer knowledge and screening practices: a survey of 1,000 Asian women. Singapore Med J 2009; 50 (2):132.

16. Oluwatosin OA, Oladepo O. Knowledge of breast cancer and its early detection measures among rural women in Akinyele Local Government Area, Ibadan, Nigeria. BMC Cancer 2006, 6:271.

17. Alpteker H, Avcı A. Kırsal Alandaki Kadınların Meme Kanseri Bilgisi ve Kendi Kendine Meme Muayenesi Uygulama Durumlarının Belirlenmesi. Meme Sağlığı Dergisi 2010; 6:2.

18. Kabataş MS, Kızıl H, Duman D. Bayan Öğretmenlerin Meme Kanseri ve Kendi Kendine Meme Muayenesi Hakkında Bilgi, Tutum ve Davranışlarının İncelenmesi. Meme Sağlığı Dergisi 2010;6:4.

19. Özen B, Zincir H, Erten ZK, Özkan F, Elmalı F. Genç Kadınların Meme Kanseri ve Kendi Kendine Meme Muayenesi Konusunda Bilgi ve Tutumları ile Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları. J Breast Health 2013; 9: 200-4.

20. Suh MA, Atashili J, Fuh EA, Eta VA. Breast Self-Examination and breast cancer awareness in women in developing countries: a survey of women in Buea, Cameroon. BMC Research Notes 2012; 5:627.

21. Radi SM. Breast Cancer Awareness among Saudi Females in Jeddah. Asian Pac J Cancer Prev 2013;14(7):4307-4312.

22. Lee EE, Fogg L, Sadler GA. Factors of Breast Cancer Screening Among Korean Immigrants in the United States. J Immigr Minor Health. 2006; 8(3): 223–233.

23. Chen WT, Wang J. Chinese Female Immigrants English-Speaking Ability and Breast and Cervical Cancer Early Detection Practices in the New York Metropolitan Area. Asian Pacific J Cancer Prev 2013;14(2):733-738.

24. Göçgeldi E, Açıkel CH, Hasde M, Aygut M, Çelik S, Gündüz İ, Karadeniz Y, Ayas R, Şahin E ed. Ankara-Gölbası İlçesinde Bir Grup Kadının Kendi Kendine Meme Muayenesi Yapma Konusundaki Tutum ve Davranışlarının Belirlenmesi. Fırat Tıp Dergisi 2008;13(4): 261-265.

25. Güvenç İ, Güvenç G, Taştan S, Akyüz A. Identifying Women's Knowledge about Risk Factors of Breast Cancer and Reasons for Having Mammography. Asian Pacific J Cancer Prev 2012;13:4191-4197.

26. Sönmez Y, Keskin Y, Lüleci E. Kadın ve Aile Sağlığı Merkezine Başvuranların Meme Kanseri ve Erken Tanısı Konusunda Bilgi, Tutum ve Davranışları. Maltepe Tıp Dergisi 2012;4:2.

27. Koçyiğit O, Erel S, Kısmet K, Kılıçoğlu B, Sabuncuoğlu MZ, Akkuş MA. Polikliniğe Başvuran Kadınların Meme Kanseri, Meme Muayenesi ve Mamografi Hakkında Bilgi Düzeyi: İl Merkezinde Yapılan Bir Çalışma. Nobel Med 2011;7(2):19-25.

28. Klug SJ, Hetzer M, Blettner M. Screening for breast and cervical cancer in a large German city: participation, motivation and knowledge of risk factors. European Journal of Public Health 2005;15(1):70–77.

Presentation ID/Sunum No= 80

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Kardiyovasküler Cerrahi Geçiren Hastalarda Serum Ürik Asid/kreatinin Oranı ile Akut Böbrek Hasarı İlişkisinin Değerlendirilmesi

Exp. Dr. Murat Gücün[1]

[1]*İstanbul Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

Giriş

Kardiovasküler cerrahi yapılan hastalarda en önemli komplikasyonlardan biri akut böbrek hasarıdır(ABH). Basit olarak cerrahi sonrası gelişen böbrek fonksiyonlarında ani bozulma olarak tarif edilebir. ABH mortalite, morbidite ve uzamış hastanede kalış süresi ile ilişkili bulunmuştur[1]. Ne yazık ki, cerrahi sonrası gelişen ABH'ın spesifik bir tedavisi yoktur. Bundan dolayı kardiyovasküler cerrahiye girecek hastalarda operasyon öncesi risk faktörlerinin belirlenmesi ve önlemlerin alınması cerrahi sonrası gelişebilecek ABH'ın yönetiminde en önemli basamağı oluşturur. Serum ürik asid/albümin oranı özellikle diyabetik hastalarda kronik böbrek hastalığının progresyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmanın amacı ürik asid/ albümin oranın kardiyovasküler cerrahi ile ilişkili ABH gelişimini öngörmede kullanılabilirliğini araştırmaktır.

Materyal-Metod

Çalışmamıza hastanemizde 2018-2019 tarihlerinde kardiyovasküler cerrahi yapılan ve verilerine ulaşabildiğimiz toplam 110(erkek %90.9 , kadın %9.1))hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş ortalaması 67.3±9,9 idi. Hastalar operasyon sonrası KDIGO kriterlerine göre ABH yönünden değerlendirildi. ABH tespit edilen hastalar ile tespit edilmeyen hastaların verileri karşılaştırıldı

Bulgular

Operasyon öncesi hastaların serum kreatinin düzeyi 0.97 mg/dl (0.6-2.39), serum ürik asid seviyeleri13.5 mg/dl(8.9-17.8),ürik asid/ kreatinin oranı 6,24(2.22-11.7) olarak tespit edildi. Operasyon sonrası 15 hastada(%13,8) ABH gelişti. ABH gelişmeyen hastalarda işlem öncesi ürik asid/kreatinin oranı 6.36 (2,22-11,77) iken gelişmeyen hastalarda ürik asid /kreatinin oranı 5,48(2,96-10,92) olarak bulundu(p=0.123)(Tablo-1)

Tartışma

Dünyada her yıl yaklaşık 2 milyon kardiyovasküler cerrahi uygulanmaktadır[1]. Bu cerrahi işlemler sonrasında görülen en önemli komplikasyonlardan biri ABH gelişimidir. Daha önce yapılan çalışmalarda kardiyovasküler cerrahi sonrası gelişen ABH'nı değerlendirmek için 35 farklı tanımlama kullanılmıştır. Tanımlamalardaki bu farklılıklara bağlı olarak cerrahi sonrası AKI sıklığı %5-%42 aralığında olduğu bildirilmiştir[2]. Tanımlamalardaki bu karmaşıklığı engellemek adına sırası ile, Risk-İnjury-Failure-Loss-End stage kidney disease (RIFLE), Acute Kidney Injury Network (AKIN) ve son olarak Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) kriterleri önerilmiştir. Günümüzde ABH tanısı için en sık kullanılan kriterler KDIGO kriterleridir[3,4].

Kardiyak cerrahi ile ilişkili ABH birçok faktörün rol oynadğı bir kaskadın sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Kardiyopulmoner bypass, artmış hemoliz, hipoperfüzyon, iskemi-reperfüzyon hasarı,

nörohumoral aktivasyon, inflamasyon, oksidatif stres, nefrotoksinler ve genetik yatkınlık kardiyovasküler cerrahi ilişkili ABH fizyopatogenezinde rol oynayan önemli faktörler arasında sayılabilir[4,5]. Yaş, kadın cinsiyet,anemi,preoperatif kalp yetmezliği, kardiyojenik şok, acil cerrahi gereksinimi, periferik arter hastalığı, preoperatif böbrek yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve şeker hastalığı ise cerrahi sonrası ABH gelişimi için risk faktörleri olarak bildirilmiştir[6]. Ne yazık ki, kardiyovasküler cerrahi bir kere gelişince spesifik bir tedavi yöntemi yoktur. Bundan dolayı preoperatif dönemde ABH yönünden yüksek riskli hastaların tespit edilmesi ve önleyici stratejilerin uygulanması önem kazanmaktadır.

Serum ürik asid/ kreatinin oranı (SUA/Cr) kronik obstrüktif akciğer hastalığında ve non alkolik yağlı karaciğer hastalığında hastaların prognozunu belirlemede kullanılabileceği bildirilmiştir[7,8]. Ayrıca SUA/Cr oranının insülin direnci ile pozitif korele olduğu ve β-hücre fonksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yine 1339 tip 2 diyabet hastasının sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada ise SUA/Cr oranının kronik böbrek yetmezliği gelişimini predikte ettiği sonucuna varılmıştır[9]. Literatür değerlendirildiğinde sunduğumuz çalışma, SUA/Cr oranının kardiyovasküler cerrahi ilişkili ABH gelişimi ile ilişkisini değerlendiren ilk çalışmadır.

Sonuç olarak çalışmamızda SUA/Cr oranının kardivasküler cerrahi ilişkili böbrek hastalığı ile anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Ancak hem tek merkezli çalışma olması hemde retrospektif çalışma olmasının dezavantajları çalışma sonuçlarını etkilemiş olabileceği düşüncesindeyiz. Bundan dolayı bu konu ile ilgili olarak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Referanslar

1. Mao, H., Katz, N., Ariyanon, W., Blanca-Martos, L., Adýbelli, Z., Giuliani, A., Danesi, T. H. inn., Kim, J. C. hu., Nayak, A., Neri, M., Virzi, G. M. ari., Brocca, A., Scalzotto, E., Salvador, L., & Ronco, C. (2014). Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Blood Purification*, *37*(suppl 2), 34–50. https://doi.org/10.1159/000361062
2. Mariscalco, G., Lorusso, R., Dominici, C., Renzulli, A., & Sala, A. (2011). Acute kidney injury: A relevant complication after cardiac surgery. In *Annals of Thoracic Surgery* (Vol. 92, Issue 4, pp. 1539–1547). Elsevier. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.04.123
3. Gasparovic, V., Herzog, C. A., Kashani, K., Katz, N., Liu, K. D., Ricci, Z., Rich, J. B., Sajja, L. R., Weaver, F. A., Zarbock, A., Ronco, C., & Kellum, J. A. (2018). *Cardiac and Vascular Surgery – Associated Acute Kidney Injury: The 20th International Consensus Conference of the ADQI (Acute Disease Quality Initiative) Group*. https://doi.org/10.1161/JAHA.118.008834
4. Harky, A., Joshi, M., Gupta, S., Teoh, W. Y., Gatta, F., & Snosi, M. (2020). Acute kidney injury associated with cardiac surgery: A comprehensive literature review. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, *35*(2), 211–224. https://doi.org/10.21470/1678-9741-2019-0122
5. Wang, Y., & Bellomo, R. (2017). Cardiac surgery-associated acute kidney injury: Risk factors, pathophysiology and treatment. *Nature Reviews Nephrology*, *13*(11), 697–711. https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.119
6. Coleman, M. D., Shaefi, S., & Sladen, R. N. (2011). Preventing acute kidney injury after cardiac surgery. In *Current Opinion in Anaesthesiology* (Vol. 24, Issue 1, pp. 70–76). Curr Opin Anaesthesiol. https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e3283422ebc
7. Durmus Kocak, N., Sasak, G., Akturk, U. A., Akgun, M., Boga, S., Sengul, A., Gungor, S., & Arinc, S. (2016). Serum uric acid levels and uric acid/creatinine ratios in stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients: Are these parameters efficient predictors of patients at risk for exacerbation and/or severity of disease? *Medical Science Monitor*, *22*, 4169–4176. https://doi.org/10.12659/MSM.897759
8. Ma, C., Liu, Y., He, S., Zeng, J., Li, P., Ma, C., Ping, F., Zhang, H., Xu, L., Li, W., & Li, Y. (2020). C-Peptide: A Mediator of the Association Between Serum Uric Acid to Creatinine Ratio and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in a Chinese Population With Normal Serum Uric Acid Levels. *Frontiers in Endocrinology*, *11*(November), 1–7. https://doi.org/10.3389/fendo.2020.600472
9. Gu, L., Huang, L., Wu, H., Lou, Q., & Bian, R. (2017). Serum uric acid to creatinine ratio: A predictor of incident chronic kidney disease in type 2 diabetes mellitus patients with preserved kidney function. *Diabetes and Vascular Disease Research*, *14*(3), 221–225. https://doi.org/10.1177/1479164116680318

Tablo-1 ABH gelişen ve gelişmeyen hastaların karakteristik özellikleri

	ABH(-)	ABH(+)	P
Yaş(yıl)	68(18-81)	70(47-78)	0,698
Cinsiyet(Kadın)	9(%90)	1(%10)	0,591
DM	23(%92)	2(%8)	0,513
EF(%)	65(25-65)	65(30-65)	0,330
Kreatinin(mg/dl)	0,96(0,6-2,39)	1,08(0,65-2,30)	0,071
Albumin(g/l)	4.05(3,20-4,90)	4,15(3,70-4,60)	0,215
CRP	0,87(0,34-19,8)	0,65(0,5—5,57)	0,757
Hemoglobin(g/dl)	13,50(8,9-17,8)	12,9(10,00-16,4)	0,983
SUA/Kreatinin	6,36(2,22-11,77)	5,48(2,96-10,92)	0,123

ABH, Akut Böbrek Hasarı; DM, Diabetes Mellitus; EF, Ejeksiyon Fraksiyonu; CRP, C-reaktif Protein; SUA/Kreatinin, Serum Ürik Asid/kreatinin oranı

Presentation ID/Sunum No= 95

Oral Presentation / Sözlü Sunum

HbsAg Pozitif Somalili Hastalarda Trombosit Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Exp. Dr. Öznur Sarı[1]

[1]*(Specialist, M.D.);Republic of Turkey Ministry of Health, General Directorate of Turkish Public Hospitals, Ankara-Turkey*

Abstract

Aim:The clinical significance of platelets and platelet parameters in HBV-related liver diseases has been shown in many studies. In this study, we aimed to evaluate platelet parameters in HBsAg-positive Somalian patients. Methods: The present cross-sectional study was performed at Recep Tayyip Erdogan Hospital in Mogadishu, Somalia.Three hundred sixty five HBsAg-positive patients and 544 HBsAg-negative healthy individuals included in this study. HBsAg-positive patients were divided into two groups according to their HBV-DNA levels. Complete blood count results of patients and healthy controllers were obtained retrospectively from the information processing system in the hospital. Results: The average platelet count in HBsAg-positive patients and healthy controls was 246.8±76.0x103/mm3 and 283.1±67.7 x103/mm3, respectively and the difference was statistically significant ($p<0.001$). There was a statistically significant difference in mean platelet volume values between the two groups ($p<0.001$). There was statistically significant difference between platelet distribution width values of HBsAg-positive patients and HBsAg-negative group ($p < 0.001$). Conclusion: In this study, we found significant decrease in platelet count and mean platelet volume level. We also found significant increase in platelet distribution width level in HBsAg-positive Somalian patients.

Keywords: Hepatitis B, mean platelet volume, platelet distribution width.

Özet

Amaç:HBV ile ilişkili karaciğer hastalıklarında trombositlerin ve trombosit parametrelerinin klinik önemi birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada somalili HBsAg-pozitif hastalarda trombosit parametreleri değerlendirmeyi amaçladık Yöntemler: Bu kesitsel çalışma Somali Mogadişu'daki Recep Tayyip Erdogan hastanesinde yapıldı. 365 HBsAg-pozitif hasta ve 544 HBsAg-negatif sağlıklı birey bu çalışmaya dahil edildi. HBsAg-pozitif hastalar HBV-DNA düzeylerine göre iki gruba ayrıldı. Hastaların ve sağlıklı kontrollerin tam kan sayımı sonuçları hastanedeki bilgi işlem sisteminden retrospektif olarak elde edildi. Bulgular: HBsAg-pozitif hastalarda ve sağlıklı kontrollerde ortalama trombosit sayısı sırasıyla 246.8 ± 76.0x103 / mm3 ve 283.1 ± 67.7x103 / mm3 idi ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p <0.001$). İki grup ortalama trombosit hacmi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p <0.001$). HBsAg-pozitif hastalar ile HBsAg-negatif grubun trombosit dağılım genişliği değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p <0.001$). Sonuç: Bu çalışmada somalili HBsAg-pozitif hastaların trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacminde anlamlı azalma bulduk. Ayrıca trombosit dağılım genişliğinde anlamlı artış saptandık.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B, ortalama trombosit hacmi, trombosit dağılım genişliği

INTRODUCTION

Hepatitis B virus (HBV) infection is a serious health problem that affects approximately 350-400 million people worldwide, is the leading cause of progressive liver fibrosis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (1,2). The incidence in sub-Saharan Africa ranges between 9% and 20% (3). HBV infection can manifest as different clinical types, including infection with Hepatitis B surface antigen (HBsAg) positivity and non-clinical symptoms, chronic Hepatitis B, cirrhosis and hepatocellular carcinoma (4,5). It is recognized that inflammation plays an important role in the development and progression of liver disease.

It has been suggested that platelets have an important role in the pathogenesis of local and systemic inflammation-related disorders (6). Mean platelet volume (MPV) and platelet distribution width (PDW) are some parameters in complete blood count (CBC), which define thrombocyte size and the extent of diversity in thrombocyte size. MPV is a simple, inexpensive, and readily available measure in hospital and outpatient settings. MPV is a potentially useful marker as an indicator reflecting platelet function and activity. Additionally MPV had been shown to be an markers of systemic inflammation (7-10). Peripheral artery disease, acute coronary syndromes, autoimmune disorders, thyroid functional abnormalities, local or systemic infections, inflammatory diseases may affect MPV levels.

The clinical significance of platelets in HBV-related liver diseases has been shown in many studies. Clinical experience suggests that platelet parameters may be useful in the assessment of liver inflammation and fibrosis. Some researchers have investigated the value of MPV in predicting the severity, fibrosis, and inflammation in several hepatic diseases, such as steatosis, cirrhosis and hepatitis (11-13). Higher MPV has been demonstrated among HBV infected cases (14).

It has been showed that MPV is higher in HBV infection patients than levels in healthy controls (14-16). Minimal research has been conducted to investigate the relationship between MPV and HBsAg positive patients. Therefore, in the present study, we investigated the MPV and PDW in HBsAg positive Somalian patients.

METHODS

This cross-sectional study was conducted from January 2017 to November 2019, at Turkey Recep Tayyip Erdogan Hospital, Mogadishu, Somalia. Ethics committee decision was taken from Recep Tayyip Erdogan Hospital for this study. This study included 365 HBsAg-positive patients and 544 HBsAg-negative healthy individuals. Patients and healthy individuals were excluded if they were <18 years of age. The patients having underlying such as cardiac diseases, renal failure, hypertension, diabetes mellitus, atherosclerotic disease, chronic infections, malignancy, autoimmune disorders, hematological diseases, chronic obstructive lung diseases and coinfection with HCV, HDV, and HIV, as well as patients taking drugs such as aspirin, warfarin, heparin, oral antidiabetics, hyperlipidemics, and antihypertensives were excluded from the study. During the same time period, 544 HBsAg-negative healthy controls who had no specific illnesses requiring treatment, were evaluated.

Platelet parameters were evaluated using an automated haematology analyser (Sysmex XN-1000 Sysmex Corporation, Kobe, Japan). Venous blood samples were collected in a vacutainer containing di-potassium EDTA and processed within 4 hours of sample collection. Platelet parameters included platelet count, MPV and PDW. Platelet count of <150,000/μL was considered as thrombocytopenia. HBsAg concentrations were measured by use of an electro-chemiluminescence immunoassay (Cobas e411,Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). HBV-DNA was determined by real-time polimerase chain reaction (PCR) with automated system according to manifacturer's protocols. CBC, HBsAg and HBV-DNA results of patients and healthy controllers were obtained retrospectively from the information processing system in the hospital.

In this study, 365 HBsAg-positive patients were divided into two groups according to their HBV-DNA levels. HbsAg-positive patients with HBV DNA level above 2000 IU/mL were considered as high

HBV-DNA group and HbsAg-positive patients with HBV DNA level below 2000 IU/mL as low HBV-DNA group.

Statistical analysis was performed using SPSS 26 version. Data were presented as mean ± standard deviation. Between group comparisons of continuous variables were made using independent sample t-test. The chi-square test was used for categorical variables. Comparison between the three studied groups means were analyzed using analysis of variance test (ANOVA). P values <0.05 were considered to be statistically significant for all analyses.

RESULTS

In this study, platelet count and platelet indices (MPV and PDW) were evaluated in HBsAg-positive patients and compared with HBsAg-negative healthy individuals.A three hundred sixty five HBsAg-positive patients and 544 HBsAg-negative healthy individuals matched for age included in this study. HBsAg-positive patients age ranged between 18-76 years with mean age 37.43±12.36 years and healthy individuals age ranged between 18-92 with mean age 39.94±16.87 years. There was no significant differences between these two groups, in terms of age (p=0.191).The male female sex ratio was 1.66:1 for HBsAg-positive patients and 1.17:1 for healthy individuals. There was statistically significant difference between these two groups for sex ratio (p=0.01).

The average platelet count in HBsAg-positive patients and healthy controls was 246.8±76.0x103/mm3 and 283.1±67.7x103/mm3, respectively and the difference was statistically significant (p<0.001). Thrombocytopenia was found in 6.3% (n =23) of the HBsAg-positive patients and 2.4% (n=13) of healthy controls (p=0.003). MPV was significantly decreased in the HbsAg positive group (n = 365) compared to the control group (n = 544), (9.73±1.32 in HbsAg positive group and 9.97±0.69 in control group; p=0.001). The PDW, a measure of variation in platelet size, was increased in the the HbsAg positive patients. There was statistically significant difference between PDW values of HbsAg positive patients and healthy individuals (14.8±2.37 vs 12.5±2.08 , respectively p = 0.001). The demographics and characteristics of of HbsAg positive and HbsAg negative groups are illustrated in Table 1.

Of the 365 HBsAg-positive patients, 101 (27.7%) were high HBV-DNA group (≥2000 IU/mL) and 264 (72.3%) were low HBV-DNA group (<2000 IU/mL). There was no statistically significant difference between these two groups in terms of platelet count (p = 0.617), MPV (p = 0.471) and PDW (p = 0.197). Frequency of thrombocytopenia was 7.9% in the HBsAg-positive high HBV-DNA group and 5.7% in HBsAg-positive low HBV-DNA group (p=0.431). Alanine aminotransferase (ALT) and Aspartate aminotransferase (AST) level were significantly higher in high HBV-DNA group compared to low HBV-DNA group (127.9±367.4 U/L vs 60.6±202.9 U/L; p=0.027 for ALT and 101.4±301.1 U/L vs 30.5±16.3 U/L; p=0.001 for AST). Using ALT threshold of more than 2 × ULN, found 25 (24.8 %) patients in high HBV-DNA group and 28 (10.6%) patients in low HBV-DNA group to have high ALT level (p=0.001). This was for AST 18 (17.8%) patients in high HBV-DNA group and 6 (1.6%) patients in low HBV-DNA group. (p=0.028). The characteristics of HbsAg positive high and low HBV-DNA groups and control group are illustrated in Table 2.

Table1. Characteristics of HbsAg positive patients and HbsAg negative control group

Characteristic	**HBsAg positive n=365**	**HBsAg negative n=544**	**P-value**
Age (years) (mean±SD)	37.43±12.36	39.94±16.87	**p=0.191**
Sex (male/female)	228/137	293/251	**p=0.01**
Platelet count ($\times10^3$/µl)(mean±SD)	246.8±76.0	283.1±67.7	**p<0.001**
Platelet count <150×10^3/µl	23/365 (6.3%)	13/544 (2.4%)	**p=0.003**
Mean platelet volume (fL) (mean±SD)	9.73±1.32	9.97±0.69	**P=0.001**
Platelet distribution width %	14.8±2.37	12.5±2.08	**P=0.001**

Table2. The characteristics of of HbsAg positive high and low HBV-DNA groups and control group

Characteristic	**High HBV DNA group n=101**	**Low HBV DNA group n=264**	**Control group n=544**	**Anova P-value**
Age (years) (mean±SD)	37.43±13.75	39.03±11.78	39.94±16.87	**p=0.283**
Sex (male/female)	58/43	170/94	293/251	**p=0.018**
Platelet count ($\times10^3$/µl)(mean±SD)	243.6±79.7	248.1±74.7	283.1±67.7	**P=0.001***
Platelet count <150×10^3/µl	8/101 (7.9%)	15/264 (5.7%)	13/544 (2.4%)	**p=0.008**
Mean platelet volume (fL) (mean±SD)	9.80±1.38	9.69±1.29	9.97±0.69	**P=0.001***
Platelet distribution width %	14.6±2.56	14.9±2.28	12.5±2.08	**P=0.001***

*A statistically significant difference in platelet count, MPV and PDW were found between groups

DISCUSION

HBV infection is an important health problem worldwide. In Asia and sub-Saharan Africa, HBV infection is endemic and thought to be the main etiological factor more than 75% of the chronic liver diseases (17). It has been well established that many haematological and biochemical abnormalities occur in HBV infection (14,18) . In the present study, out of 365 HBsAg positive patients and 544 HBsAg negative controls were included. We aimed to investigate whether exists a relationship between HBsAg status and platelet parameters.

We found that HBsAg positive patients had significantly lower MPVs compared with HBsAg negative controls. Additionally, we found a decrease in platelet count and increase in PDW level in HBsAg-

positive patients. Low MPV level was not in accordance with other studies in the literature. For example, Turhan et al. reported that MPV was significantly higher in an inactive HBsAg carrier group compared with a control group (12). Hu et al. were reported that MPV has significantly increased in chronic HBV-infected patients and is associated with disease severity. (18). Additionally, it has been suggested that MPV values are higher in chronic hepatitis B patients, are associated with severity, and can be considered as independent predictors of liver fibrosis (14,19). In a study demonstrated that elevated MPV might be an independent predictor of cirrhosis in patients with chronic HBV infections (20). The difference between the results in our study and other studies may be related to the genotype of the virus. Genotype A predominates in northern Europe and America, genotypes B and C in Asia, genotype D in southern Europe and genotype E in Africa (21).

PDW is an indicator of heterogeneity of platelet size. Our findings have shown that PDW increased in HBsAg-positive patients.This finding is in contrast to many studies (Turhan et al.,2010; Hu et al.,2014; Ekiz et al., 2011; Karagoz et al.,2014).

High replication of HBV DNA was a risk factor for the development of cirrhosis in chronic hepatitis B patients. Our study did not show significant difference between HbsAg positive high HBV DNA and low HBV DNA groups in terms of MPV and PDW. There was significant increase in AST and ALT in high HBV-DNA group compared to low HBV-DNA group (p=0.001).

The study are limited by the retrospective study design. In addition, MPV levels of the patients were not monitored during the course of disease.It is unclear whether the MPV is elevated when a patients disease progressively worsen. We need for further studies to comparing MPV with healthy controls and chronic hepatitis B patients and HBsAg-positive inactive carriers.

REFERENCES

1. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. J Viral Hepat 2004;11(2):97–107.

2. Ceylan B, Mete B, Fincanci M, et al. A new model using platelet indices to predict liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B infection. Wien Klin Wochenschr 2013;125:453-60.

3 Kiire CF. The epidemiology and prophylaxis of hepatitis B in Sub-Saharan African; a view from tropical and subtropical Africa. Gut 1996; 38(Suppl. 2): 55-62.

4. Manno M, Camma C, Schepis F, et al. Natural history of chronic HBV carriers in northern Italy: morbidity and mortality after 30 years. Gastroenterology 2004;127:756-763.

5. Yuen MF. Revisiting the natural history of chronic hepatitis B: impact of new concepts on clinical management. J Gastroenterol Hepatol 2007;22:973–976.

6. Murat SN, Duran M, Kalay N, et al. Relation between mean platelet volume and severity of atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes. Angiology 2013; 64:131-6.

7. Ulasli SS, Ozyurek BA,Yilmaz EB, Ulubay G. Mean platelet volume as an inflammatory marker in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Pol Arch Med Wewn 2012;122(6):284-90.

8. Delgado-García G, Galarza-Delgado DA, Colunga-Pedraza, I, et al. Mean platelet volume is decreased in adults with active lupus disease. Rev Bras Reumatol Engl Ed 2016;56(6):504-508.

9.Zaccaedi F, Rocca B, Pitocco D, Tanese L, Rizzi A ,Ghirlanda G. Platelet mean volume, distribution width, and count in type 2 diabetes, impaired fasting glucose, and metabolic syndrome:A meta-analysis. Diabetes Metab Res Rev 2015;31:402–10.

10. Yuri-Gasparyan A, Ayvazyan LP, Mikhailidis D. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation?. Curr Pharm Des 2011;17:47-58.

11. Lee WS, Kim TY. Alcoholic fatty liver disease and alcoholic liver cirrhosis may be differentiated with mean platelet volume and platelet distribution width. Platelets 2010;21:584-585.

12.Turhan O, Coban E, Inan D, Yalcin AN. Increased mean platelet volume in chronic hepatitis B patients with inactive disease. Med Sci Monit 2010;16:202-205.

13.Ozhan H, Aydin M, Yazici M, et al. Mean platelet volume in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Platelets 2010;21: 29-32.

14. Ekiz F, Yuksel O, Kocak E, et al. Mean platelet volume as a fibrosis marker in patients with chronic hepatitis. B. J Clin Lab Anal. 2011;25: 162-165.

15. Han L, Han T, Nie C ,Zhang Q, Cai J. Elevated mean platelet volume is associated with poor short-term outcomes in hepatitis B virus-related acute on-chronic liver failure patients. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2015;39:331–339.

16. Abdel-Razik A, Eldars W, Rizk E. Platelet indices and inflammatory markers as diagnostic predictors for ascitic fluid infection. Eur J Gastroenterol Hepatol 2014;26:1342–1347.

17. Dawaki SS, Kawo AH. Seroprevalence of hepatitis B Surface antigen among pregnant women. Nig J Microbiol 2006;20(1):705–709.

18. Hu Y, Lou Y, Chen Y, Mao W. Evaluation of mean platelet volume in patients with hepatitis B virus infection. Int J Clin Exp Med 2014;7: 4207-4213.

19. Karagoz E, Ulcay A, Tanoglu A, et al. Clinical usefulness of mean platelet volume and red blood cell distribution width to platelet ratio for predicting the severity of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B virus patients. Eur J Gastroenterol Hepatol 2014;26: 1320–1324.

20. Qi XT, Wan F, Lou Y ,Ye B, Wu D.The mean platelet volume is a potential biomarker for cirrhosis in chronic hepatitis B virus infected patients. Hepatogastroenterology 2014; 61: 456-459.

21. Kao JH.Hepatitis B viral genotypes: clinical relevance and molecular characteristics. J Gastroenterol Hepatol 2002;17:643-50.

Presentation ID/Sunum No= 98

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Yüksek Akımlı Nazal Kanül Oksijenizasyon Tedavisi Alan Bronşiolitli Hastalarda Modifiye Wood's Klinik Astım Skorunun Değerlendirilmesi

Exp. Dr. Yelda Türkmenoğlu[1], Dr. Meltem Yılmaz[1], Exp. Dr. Diğdem Bezen[1], Assoc. Prof. Dr. Ahmet İrdem[1], Assoc. Prof. Dr. Adem Karbuz[1]

[1]Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği (Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi)

Özet

Giriş: İlk iki yaşta solunum sistemi hastalıklarında bronşiyolitler yaygın olarak görülmekte ve bu yaş grubunda hastane yatışlarının en sık nedenidir.Çoğunlukla ılımlı bir seyir izlemekle beraber bazen çocuklarda solunum yetmezliğine kadar ilerleyebilen bir tablo gösterebilir. Solunum yetmezliği gelişen hastalara ise Yüksek Akımlı Nazal Kanül Oksijenizasyon (YANKO) ve ileri dönemde Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi (ÇYBÜ) gereksinimi olabilir. Hastalığın ağırlığını belirlemek için solunum skorları yaygın olarak kullanılmaktadır, bunlardan biri de serebral fonksiyonların ; hışıltılı solunumun ve aksesuar musküler kasların kullanım şiddetinin; oksijen satürasyonun değerlendirildiği Modifiye Wood's Klinik Astım skorudur (M-WCAS). Burada amacımız YANKO tedavisi uygulanan ve uygulanmayan hastalarda M-WCAS sonuçlarını karşılaştırmaktır. Metod:Bu gözlemsel çalışma SBÜ Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde 2018-2019 tarihleri arasında bronşiyolit nedeniyle yatırılan ve yaşları 1-24 ay arasında değişen hastalarda yapıldı. Üst solunum yolu enfeksiyonunun eşlik ettiği öksürük, hışıltı ve rallerle karakterize solunum sıkıntısı, taşipne ve yardımcı solunum kaslarının kullanımı varlığında bronşiyolit tanısı kondu ve hastaların M-WCAS değerleri saptandı.YANKO tedavisi almayanlar , yalnızca YANKO tedavisi alanlar ve YANKO + ÇYBÜ alanlar şeklinde gruplandırıldı. Bulgular:Çalışma yaşları 1 ile 24 ay arasında değişen 114'ü (%66.3) erkek olmak üzere toplam 172 hasta ile yapıldı, hastaların yaş ortalaması 5.52±4.59 ay idi. YANKO almayan 130, YANKO tedavisi alan 42 hasta vardı, bunların 15'inin ÇYBÜ gereksinimi oldu. Hastaların skorlarında M-WCAS 1 ile 8 arasında değişmekte olup, ortalaması 3.34±1.38 idi. YANKO tedavisi almayan hastaların ortalama M-WCAS 2,86±1,02 iken YANKO tedavisi alanlarda 4,33±1,08, YANKO +ÇYBÜ grubunda ise 5,67±1,29 idi. YANKO tedavisi almayan bebeklerde M-WCAS, YANKO ve YANKO+ÇYBÜ gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (p=:0.000; p=:0.000). YANKO ile YANKO+ÇYBÜ grupları arasında ise M-WCAS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p=0.280) Sonuç: YANKO almayan hastaların YANKO alan gruba göre M-WCAS değerleri düşüktür. Bronşiyolit hastalarını değerlendirmede M-WCAS kolay ve uygulanabilir yöntemdir. Skorun yüksek olduğu hastalarda YANKO tedavisi ve ÇYBÜ gereksinimi akla gelmelidir.

Anahtar kelimeler: İnfant, bronşiyolit, hastalık, skor,yüksek akımlı oksijenizasyon

Abstract

Introduction:Acute bronchiolitis is the most common respiratory disease under two years of children at hospital admissions. Clinic presentations differs from self limitation to severe type which require hospitalisation at pediatric intensive care unit(PICU). There are some scores to determine level of disease seriousness . We prefered use Modified Wood's Clinical Asthma Score (M-WCAS) in this study. Our purpose is compare the M-WCAS scores of the children who need treatment with HFNCOT(High Flow Nasal Cannula Oxygenation Therapy) and not necessary. Methods:This observational study includes 1 to 24 months children who were hospitalized because of bronchiolitis between november 2018 to april 2019. Bronchiolitis clinically diagnosed who has upper respirature tract enfection with cough, wheazing,crepitant

ralles, respiratory distress ,tachypne and using of accesory respiratory muscles. Patients were divided to three groups which non-treatment with HFNCOT(NONE-HFNCOT) need to treatment with HFNCOT (HFNCOT) and need to HFNCOT and must admitted to PICU(HFNCOT+PICU) We compered M-WCAS severity of three groups
Results :Median age of 172 children is 5.52+-4.59 and 114(%66.3)of them was a boy. 130 of them NONE-HFNCOT .15 of 42 children who needed HFNCOT were admitted to PICU. Score differs from 1 to 8 median is 3.34+-1.38 . Median score of NONE-HFNCOT 2.86+-1.02, HFNCOT is 4.33 +-1.08 and HFNCOT+PICU is 5.56+-1.29 .Between there groups of scores NONE-HFNCOT was significantly lower compared with the others(p=0.000) . Between HFNCOT and HFNCOT+PICU scores werent found meaningfuly different (p:0.280) Conclusion: M-WCAS of HFNCOT and HFNCOT+PICU were higher thanNONE-HFNCOT. M -WCAS score is can be used for making decision to use HFNCOT ,admission to PICU and finding to changes of progression of bronchiolitis.

Keywords: Infant, brochiolitis, disease, score, high flow oxygenation

Giriş

İlk iki yaşta solunum sistemi hastalıklarında bronşiyolitler yaygın olarak görülmekte ve bu yaş grubunda hastane yatışlarının en sık nedeni olmaktadır. Özellikle kış dönemi pik yapan bu hastalığın en sık görülen etkenleri respiratuarsinsitial virüs, rhinovirus, influenza, parainfluenza, adenoviruslar, metapnömovirus gibi respiratuarviruslardır .Rinit ve öksürükle başlayan işaret ve semptomlar ilerleyerek alt solunum yollarına ulaşır. Küçük hava yollarının inflamasyonuyla karakterize ödem, epitel hücrelerinde nekroz ve artmış mukus birikimi sonucu taşipne, wheezing, raller ve/veya aksesuar solunum kaslarının kullanımıyla ortaya çıkan tabloya neden olur. Çoğunlukla ılımlı bir seyir izlemekle beraber akciğerin konjenital hastalıkları, unstabil konjenital kalp hastalığı, nöromusküler bozukluklar, pematürelik ve immun yetmezlik gibi eşlik eden bozukluklara sahip infantlarda hospitalizasyon gerektirebilir (1-3)Solunum yetmezliği gelişen hastalara ise Yüksek Akım Nazal Kanül Oksijenizasyon Tedavisi(YANKO) ve cevap vermeyen olgularda entübasyon gerekebilir (4,5).

Havayolu obstrüksiyonunun derecesini değerlendirmek için kullanılan solunum fonksiyon testlerinin infantlarda kullanımı kısıtlıdır. Bu nedenle hastalığın ağırlığını belirlemek için solunum skorları yaygın olarak kullanılmaktadır, bunlardan biri ise, serebral fonksiyonlar, inspiratuar solunum testleri wheezing ve yardımcı solunum kasların kullanım şiddeti, oksijen satürasyonu bakılarak ModifiedWood's klinik astım skoru(M-WCAS) olarak bilinmektedir (Tablo 1)(6-9).Burada amacımız YANKO tedavisi uygulanan ve uygulanmayan hastalarda M-WCAS sonuçlarını karşılaştırmaktır.

Tablo 1. Modifiye Wood's Klinik astım skoru

Skor	**0**	**0,5**	**1**	**2**
O_2 Satürasyonu ($Sat O_2$)	$SatO_2 \geq 95\%$ odahavasında	95%> Sat O_2> 90%odahavasında	$SatO_2$ ≥90% FiO_2>21% ile	$SatO_2$< 90% FiO_2>21% ile
İnspiratuvarsolunum Sesleri	Normal	Neredeyseeşit	Eşitdeğil	Azalmışveya yok
Yardımcısolunumkaslarınınkullanımı	Yok	Az	Ilımlı	Maksimum
Ekspiratuvarhışıltı	Yok	Az	Ilımlı	Maksimum
Serebralfonksiyon	Normal	Uyarıldığındaajite	Spontanajiteveyadeprese	Koma

Toplam skor 10, skor 0–3 arasında ise hafif ; 4–6 arasında ise orta; 6 üzerinde ise ağır olarak değerlendirilir.

FiO2: Fraksiyone solunan oksijen konsantrasyonu

Gereç ve yöntem

Çalışma SBÜ Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ndeKasım 2018- Şubat 2019 tarihleri arasında yapıldı. Hastanede yatışı olan 1-24 aylık hastalar üst solunum yolu bulgularının eşlik ettiği öksürük, hışıltı,ral, solunum sıkıntısı, taşipne ve yardımcı solunum kaslarının kullanımı varlığında bronşiyolit tanısı aldı.Daha önce bronşiolitgeçirmiş,doğumsal malformasyonlar, konjenital kalp hastalığı, kronik nöromusküler hastalık, prematürelik gibi ek bozukluğu olan hastalar çalışmamıza alınmadı.

Başvuru anında yapılan fizik muayene bulguları ve saturasyon ölçülerek her hasta için M-WCAS değeri saptandı ve yaş gruplarına ayrıldı.Hastaların başvuru anında tam kan, CRP ve venöz kan gazları alındı, solunum yetmezliği değerlendirildi(5).

Hastalara verilen hidrasyon, oksijen ve nebul tedavilerine rağmen solunum sıkıntısı devam eden veya venöz kan gazlarında solunum yetmezliği(pCO2>50mmHg ve ph<7,3) görülen hastalara YANKO tedavisi uygulandı.

YANKO tedavisi verilen ve verilmeyen hastaların M-WCAS sonuçları karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov

testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında OnewayAnova testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanıldı. İki grup arası karşılaştırmalarda Mann Whitney U Testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve FisherFreemanHalton testi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk gösteren parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde kabul edildi.

Bulgular

Çalışma yaşları 1 ile 24 ay arasında değişmekte olan, 58'i (%33.7) kız, 114'ü (%66.3) erkek olmak üzere toplam 172 hasta ile yapıldı.Hastaların yaş ortalaması 5.52±4.59 ay, medyan yaş 4 ay idi(Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların yaşlara göre dağılımı

	1-3 ay	4-6 ay	7-12 ay	13-24 ay	Toplam
Cinsiyet	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Kız	31 (%38,8)	19 (%38,8)	2 (%8,3)	6 (%31,6)	58 (%33,7)
Erkek	49 (%61,3)	30 (%61,2)	22 (%91,7)	13 (%68,4)	114 (%66,3)
Total	80 (%46,5)	49 (%28,5)	24 (%14,0)	19 (%11,0)	172 (%100)

Hastaların başvuru şikayetleri değerlendirildi. Hastaların başvuru şikayetleri arasında en sık öksürük (n:165; %95.9) bulunmaktaydı(Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların başvuru şikayetlerinin dağılımı

SEMPTOMLAR		n	%
Ateş	<38	102	59,3
	>38	70	40,7
İştahsızlık	Yok	61	35,5
	Var	111	64,5
Hışıltı	Yok	70	40,7
	Var	102	59,3
Solunum Zorluğu	Yok	84	48,8
	Var	88	51,2
Öksürük	Yok	7	4,1
	Var	165	95,9
Burun Akıntısı	Yok	58	33,7
	Var	114	66,3

Hastaların M-WCAS sonuçları saptandı ve yaş gruplarına göre değerlendirildi (Tablo 4).

Tablo 4.hastaların M-WCAS sonuçlarının yaş gruplarına göre dağılımı

		1-3 AY	4-6 AY	7-12 AY	13-24 AY	TOPLAM
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
HIŞILTI	YOK	1 (%1,3)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%0,6)
	ILIMLI	30 (%37,5)	13 (%26,5)	3 (%12,5)	2 (%10,5)	48 (%27,9)
	ORTA	44 (%55)	29 (%59,2)	19 (%79,2)	15 (%78,9)	107 (%62,2)
	CİDDİ	5 (%6,3)	7 (%14,3)	2 (%8,3)	2 (%10,5)	16 (%9,3)
İNSPİRATUVAR SOLUNUM SESLERİ	NORMAL	3 (%3,8)	3 (%6,1)	2 (%8,3)	2 (%10,5)	10 (%5,8)
	AZALMIŞ VE EŞİT	52 (%65)	35 (%71,4)	15 (%62,5)	14 (%73,7)	116 (%67,4)
	ÇOK AZALMIŞ VE EŞİT DEĞİL	24 (%30)	11 (%22,4)	7 (%29,2)	3 (%15,8)	45 (%26,2)
	DUYULMUYOR	1 (%1,3)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%0,6)
SEREBRAL FONKSİYONLAR	NORMAL	32 (%40)	19 (%38,8)	7 (%29,2)	7 (%36,8)	65 (%37,8)
	UYARAN İLE AJİTE	40 (%50)	20 (%40,8)	11 (%45,8)	8 (%42,1)	79 (%45,9)
	AjJİTE/DEPRESE	8 (%10)	10 (%20,4)	6 (%25)	4 (%21,1)	28 (%16,3)
YARDIMCI SOLUNUM KASLARI	0	1 (%1,3)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%0,6)
	0,5	25 (%31,3)	10 (%20,4)	1 (%4,2)	2 (%10,5)	38 (%22,1)
	1	46 (%57,5)	33 (%67,3)	20 (%83,3)	16 (%84,2)	115 (%66,9)
	2	8 (%10)	6 (%12,2)	3 (%12,5)	1 (%5,3)	18 (%10,5)
O_2 SATÜRASYONU	>%95 (ODA HAVASINDA)	37 (%46,3)	20 (%40,8)	8 (%33,3)	7 (%36,8)	72 (%41,9)
	%90-95 (ODA HAVASINDA)	32 (%40)	18 (%36,7)	9 (%37,5)	9 (%47,4)	68 (%39,5)
	>%90 (OKSİJEN İ DESTEĞİ İLE)	9 (%11,3)	9 (%18,4)	6 (%25)	3 (%15,8)	27 (%15,7)
	<%90 (OKSİJEN DESTEĞİ İLE)	2 (%2,5)	2 (%4,1)	1 (%4,2)	0 (%0)	5 (%2,9)

M-WCAS 1 ile 8 arasında değişmekte olup, ortalaması 3.34±1.38, medyanı 3'tü(Tablo 5).

Yaş grupları arasında M-WCAS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p=0.145). Fakat ÇYBÜ'de yatışı gereken tüm hastaların yaşı 6 ayın altında idi.

Tablo 5.Yaşlara göre M-WCAS sonuçlarının değerlendirilmesi

M-WCAS	**Minimum**	**Maximum**	**Mean±SD**	**Median**
1-3 ay	1	7	3,14±1,38	3
4-6 ay	2	8	3,46±1,55	3
7-12 ay	2	7	3,73±1,20	3,5
13-24 ay	1	5	3,37±1,01	3,5
Total	1	8	3,34±1,38	3
p			0,145	

Hastalardan tam kan sayımı ve kan gazları alındı(Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların laboratuvar sonuçları

	Min-Max	**Mean±SD**
WBC	4720-18410	11042,34±3314,82
ANC	700-9460	4184,42±1951,02
Hb	8,1-15,1	10,94±1,13
Platelet	159-841	393,77±119,82
CRP **(median)**	0-76	12,35±15,56 (6,7)
Ph	7,19-7,7	7,36±0,05
CO_2	26,7-67,6	41,15±7,23
HCO_3	2,3-28,2	22,21±2,69

Oksijen ve bronkodilatatör tedavisine rağmen solunum sıkıntısı devam eden veya kan gazları sonuçlarına göre 42 hastaya(%24.4) YANKO tedavisi uygulandı.

YANKO tedavisine rağmen solunum yetmezliği görülen 15(%8.7) hasta ÇYBÜ'ye transfer edildi. Yaş gruplarına göre YANKO dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p=0.090)(Tablo 7).

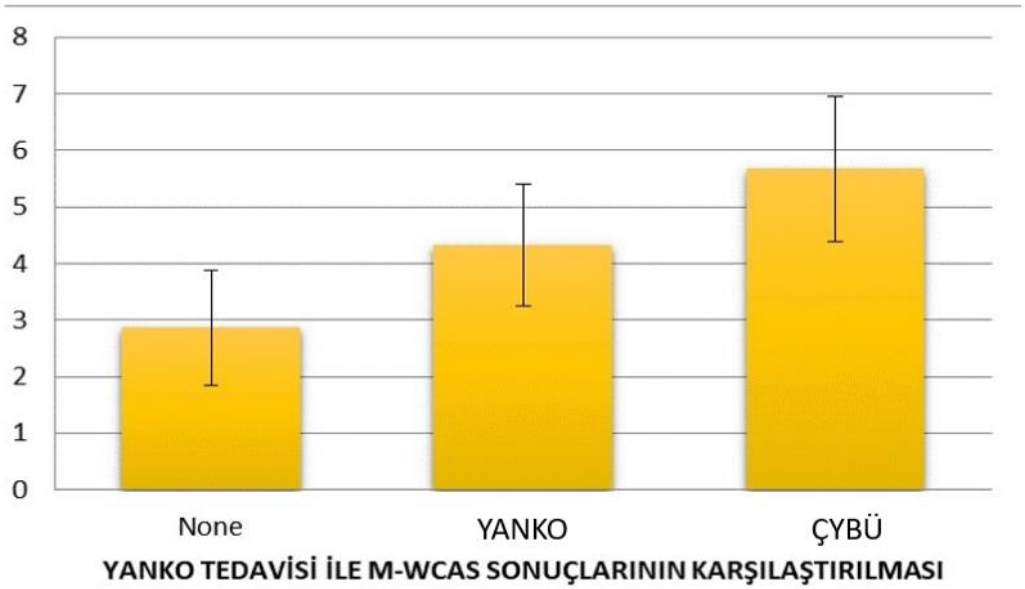
Tablo 7. Yaşlara göre YANKO tedavisi verilen hastaların değerlendirilmesi

	1-3 ay	**4-6 ay**	**7-12 ay**	**13-24 ay**	
TEDAVİ	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**p**
YANKO ALMAYAN	62 (%77,5)	37 (%75,5)	18 (%75)	13 (%68,4)	0,090
YANKO	9 (%11,3)	6 (%12,2)	6 (%25)	6 (%31,6)	
ÇYBÜ	9 (%11,3)	6 (%12,2)	0 (%0)	0 (%0)	

Tüm bronşiyolitli hastalar değerlendirildiğinde YANKO tedavisi alan ve almayan hastalar arasında ortalama M-WCAS değerlerinde, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0.05$). YANKO tedavisi almayan bebeklerin M-WCAS değeri, YANKO tedavisi alan ve ÇYBÜ'ye yatan bebeklerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (p1:0.000; p2:0.000). YANKO tedavisi alan ve ÇYBÜ'ye transfer edilen hastaların M-WCAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p:0.280; $p>0.05$)(Tablo 8 ve Şekil 1).

Tablo 8. YANKO tedavisine göre hastaların M-WCAS sonuçları

	M-WCAS
TEDAVİ	**Mean±SD (median)**
YANKO ALMAYAN	2,86±1,02 (3)
YANKO ALAN	4,33±1,08 (4)
YANKO+ÇYBÜ	5,67±1,29 (6)
p	0,000*



Şekil 1. YANKO tedavisine göre hastaların M-WCAS sonuçları

Tartışma

Akut bronşiyolit küçük hava yollarının inflamatuvar obstrüksiyonu sonucu oluşan özellikle 2 yaş altı çocuklarda görülen alt solunum yollarının en sık görülen hastalığıdır, erkeklerde daha sık gözlenmektedir ve çalışmamızda da erkek hasta sayımız daha yüksek bulunmuştur(1-3). Öksürük ve solunum sıkıntısı en sık başvuru nedeni olarak bildirilmektedir ve çalışmamızın sonuçları bununla uyumludur.

Klinik tanıya yardımcı olabilmek ve hastalığın derecesini belirlemek amacıyla klinik bulgulardan yola çıkarak oluşturulan ve hastalığın gidişatı hakkında fikir edinmemizi sağlayan çeşitli skorlamalar mevcut olup bizim çalışmamızda M-WCAS kullanılmıştır (10).

M-WCAS 0-3 hafif, 4-6 orta ve >6 ağır bronşiyolit olarak kabul edilmektedir(6-10). Çalışmamızda yer alan hastaların M-WCAS sonuçlarına bakıldığında; çoğu hastanın hafif derecede bronşiyolit olarak değerlendirildi ve yaş grupları arasında skorun kullanımı ile ilgili herhangi bir farklılık gözlenmedi. Fakat ÇYBÜ'de yatışı gereken tüm hastaların yaşı 6 ayın altında idi.

Duarte-Dorado ve ark. yaşları 1-24 ay arasında olan 53 bronşiyolitli çocuğu değerlendirdikleri çalışmalarında M-WCAS değerlerini serviste yatan hastalarda 2.5 (1.5–2.5),çocuk yoğun bakım hastalarında 4.5 (3.6–5.2) bulmuşlardır(7).Başka bir çalışmada ÇYBÜ'de 2 yaş altı bronşiyolit tanılı hastalar üzerinde yapılan çalışmada önceki yıllara göre entübasyon oranının %23'den %9'a düştüğü, yatış süresinin de kısaldığı ve bunun da YANKO tedavisiyle ilişkili olduğu öne sürülmüştür(11).Bizim çalışmamızda ise YANKO tedavisi %24.4 hastaya uygulanmıştı ve bunların yaklaşık üçte birinde tedavi yetersiz kalmıştı. Bir çalışmada iki yaş altı 93 bronşiyolitli hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların M-WCAS>7 olmasının entübasyon riskini arttırdığı öne sürmüştür (8). Bizim ÇYBÜ hastalarımızın M-WCAS ortalaması 5,67±1,29 (6) bulunmuş olup bu sonuçla uyumludur.

YANKO ve M-WCAS ilişkisi ile ilgili bir çalışma Guimaraes ve ark. tarafından yapılan, 6 ay altı 89 bronşiyolit nedeniyle takip edilen hastanın 13'üne YANKO tedavisi vermişlerdir(9). Bu çalışmada, M-WCAS ortalaması YANKO almayan grupta 2.1 iken YANKO tedavisi alan grupta 3,1 olarak bulunmuş (p=0,02).Bizim çalışmamız 1-24 ay arasındaki bronşiyolitleri içeriyordu ve ÇYBÜ'ye sadece <6ay altındaki

hastalar gönderilmişti. YANKO tedavisi almayan grupta M-WCAS ortalaması 2,86 ±1,02 iken YANKO tedavisi alan grupta 4,33 ±1,08 ve ÇYBÜ'de izlenen grupta 5,67 ±1.29 bulundu.

Çalışmamızda M-WCAS değerleri yükseldikçe YANKO ve ÇYBÜ ihtiyacının arttığı gözlendi. Ancak çalışmamızda hastaların başvuru sırasındaki M-WCAS sonuçları değerlendirilmişti. Hastaların yoğun bakıma girdikleri sıradaki M-WCAS sonuçları daha farklı olabilir. Gelecekte bu hastaların sürecinin de M-WCAS ile değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Sonuç olarak; çalışmamızda oldukça sık görülen, morbidite ve mortalitesi nedeniyle önemli olan bronşiyolit hastalığının her merkezde bakılabilen klinik bulgular ile kolayca hesaplanan M-WCAS ile hastanın YANKO ihtiyacı hakkında bilgi sahibi olacağımız güvenilir ve kullanışlı bir skorlama yöntemi olduğu gösterilmiştir. YANKO tedavisine cevap vermeyen hastalarda ÇYBÜ'nde tedavi edilmesi önerilmelidir.

Kaynaklar

1. Ralston S, Lieberthal, Meissner H, Alverson B, Baley JE, Gadomski AM, et al. American Academy of Pediatrics. Clinicalpracticeguideline: thediagnosis, management, andprevention of bronchiolitis. Pediatrics. 2014; 134: e1474-e1502.

2. Smyth RL, Openshaw PJ. Bronchiolitis. Lancet. 2006; 368:312–322.

3.Schuh S, Babl FE, Dalziel SR, Freedman SB, Macias CG, Stephens D, et al. Practicevariation in acutebronchiolitis: A PediatricEmergencyResearch Networks Study. Pediatrics. 2017 ;140(6): e 20170842.

4. Durand P, Guiddir T, Kyheng C, Blanc F, Vignaud O, Epaud R, et al. A Randomisedtrial of High-FlowNasalCannula in infantswithmoderatebronchiolitis. EurRespir J. 2020 16;56(1):1901926.

5. Kelly GS, Simon HK, Sturm JJ. High-flownasalcannulause in childrenwithrespiratorydistress in theemergencydepartment: predictingtheneedforsubsequentintubation. Pediatr EmergCare 2013; 29:888-892.

6.Wood DW, Downes JJ, Lecks HI. A clinicalscoringsystemforthediagnosis of respiratoryfailure. Am J Dis Child 1972; 123:227–228.

7. Duarte-Dorado DM, Madero-Orostegui DS, Rodriguez-Martinez CA, Nino G. Validation of a scaletoassesstheseverity of bronchiolitis in a population of hospitalizedinfants. J Asthma. 2013;50: 1056-1061.

8.Colombo J, Gattoni C, Carobbio A, Nacoti M, Pellicioli I, Vedovati S, et al. Risk factorsforintubation in severe bronchiolitis: a usefultooltodecide on an earlyintensiverespiratorysupport. Minerva Pediatr. 2020 Jun 2.doi:10.23736/S0026-4946.20.05574-7

9.Guimaraes, M., Pomedio, M., Viprey, M., Kanagaratnam, L., &Bessaci, K. (2017). Utilisationdeslunettesnasales à hautdébitchezlesnourrissonshospitalisés en service d'accueildesurgencespédiatriquespourbronchiolite :étudeobservationnelle. Archives de Pédiatrie2017; 24(1), 3–9.

10.McCallum G, Morris P, Wilson C, Versteegh L, Ward LM, Chatfield MD, et al. Severityscoringsystems: Aretheyinternallyvalid, reliableandpredictive of oxygenuse in childrenwithacutebronchiolitis? Pediatr Pulmonol. 2013; 48:797-803.

11.McKiernan C, Chua LC, Visintainer PF, Allen H.High flownasalcannulaetherapy in infantswithbronchiolitis. Pediatr. 2010 ;156(4):634-8.

Presentation ID/Sunum No= 109

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Hipertansiyonda Rosuvastatin ve Amlodipinin Oksidatif Stres ve Vaskuler Cevaplara Etkileri

Asst. Prof. Dr. Elif Onat[1], Dr. Selçuk İlhan[2], Dr. Emre Mutlu[3], Asst. Prof. Dr. Deniz Erol[4], Prof.Dr. Engin Şahna[1],

[1]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD
[2]Ordu İl Sağlık Müdürlüğü
[3] İstanbul Adli Tıp Kurumu
[4] Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD

Özet

Hipertansiyon patofizyolojisinde oksidatif stres ve endotelyal işlev bozukluğu önemli rol oynamaktadır. Statinlerin, kolesterol düşürücü etkileri ile birlikte reaktif oksijen üretimini azaltarak endotelyal disfonksiyonu iyileştirdiği ve eNOS expresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Çalışmamızda, hipertansif sıçanlarda rosuvastatinin kan basıncı, oksidatif stres ile artan NADPH oksidaz, rhokinaz, endojen NOS inhibitörü ADMA, eNOS aktivitesini inhibe eden kaveolin-1 ve aktive eden hsp90 düzeylerinin yanı sıra phe kasılma, ach gevşeme cevapları üzerine etkilerinin araştırılması ve rosuvastatinin etkilerinin amlodipin ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Hipertansiyon oluşturmak için sıçanlara, intraperitoneal (i.p) yolla 6 hafta boyunca NOS inhibitörü L-NAME ve % 1 tuz içeren içme suyu verildi. 2.haftadan itibaren rosuvastatin (10 mg/kg/gün) ve amlodipin (10 mg/kg/gün) 4 hafta boyunca i.p olarak uygulandı. Kan basınçları 0, 14, 28 ve 42. günlerde tail-cuff yöntemiyle, deney sonunda NADPH oksidaz, rhokinaz, kaveolin-1 ve hsp90 aort dokusunda RT-PCR, ADMA serumda ELİSA ile ölçüldü. Kan basınçları L-NAME ve tuz alan gruplarda kontrole göre 14, 28 ve 42. günlerde anlamlı olarak yüksekti. Amlodipin kan basıncını 28 ve 42. günlerde anlamlı olarak düşürürken, rosuvastatin 42.günde anlamlı olmayan bir azalma oluşturdu. Ach Ec50 değerleri hipertansif grupta yüksekti. Ach Emax değerleri hipertansif grupta düşük, tedavi alan gruplarda ise anlamlı olarak yüksek bulundu. Hipertansiyonun ADMA, NADPH oksidaz, rhokinaz ve kaveolin-1 düzeylerinde yaptığı anlamlı artışı, rosuvastatin ve amlodipinin ADMA dışında engellediği görüldü. Hipertansiyon grubunda kontrol grubuna göre hsp90 expresyon düzeyi anlamlı olmayan bir artış gösterdi. DMSO uygulaması gruplar arasında anlamlı farklılık oluşturmadı. Sonuç olarak, rosuvastatinin kan basınçlarını amlodipin kadar düşürmediği ve Ach Emax değerlerinin birbirine yakın olduğu görüldü. Amlodipinin kan basıncı düşürücü etkilerine ADMA, NADPH oksidaz, rhokinaz, kaveolin-1 ve hsp90 düzeylerinin aracılık edebileceğini ve rosuvastatinin de endotelyal disfonksiyon ve oksidatif stres ile ilişkili bu parametreleri amlodipine benzer şekilde etkileyebileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, Rosuvastatin, Amlodipin, Rhokinaz, Kaveolin-1, Hsp90, NADPH oksidaz, ADMA.

Abstract

Oxidative stress and endothelial dysfunction play an important role in pathophysiology of hypertension. Statins which have cholesterol-lowering effects shown to increase the expression of eNOS and improve endothelial dysfunction by reducing the production of reactive oxygen. In our study is investigated to the effects of HMG-CoA reductase inhibitor rosuvastatin and the Ca channel blocker amlodipine on blood pressure, NADPH oxidase which is incresed by oxidative stress, rhokinase, asymmetric dimethylarginine (ADMA) as an endogenous inhibitor of NOS, caveolin-1 which inhibit to eNOS activity and heat shock protein 90 (hsp90) levels in the hypertensive rats. Furthermore in this study, phenylephrine contraction,

acetylcholine relaxation responses in isolated thoracic aortic vessels were evaluated. The effects of rosuvastatin compared with amlodipine.

To form hypertension, L-NAME which is a nitric oxide inhibitor by intraperitoneally and drinking water containing 1% of salt was given to rats for 6 weeks. As from 2th week rats were applied intraperitoneally to 10 mg / kg / day rosuvastatin and to 10 mg / kg / day amlodipine for 4 weeks. Blood pressures were measured by the tail cuff method on 0, 14th, 28th and 42th days. NADPH oxidase, rhokinase, caveolin-1 and hsp90 levels of aortic tissue were measured by use of real-time PCR method and ADMA levels in serum were measured by ELISA. Blood pressures were observed as significantly higher in the 14th, 28th and 42th days in groups taking L-NAME and the salt, as significantly lower in amlodipine treatment groups in the 28th and 42th days, and as non-significantly lower in the rosuvastatin group in 42th day. Ach EC50 values were higher in hypertensive group. Ach Emax values have been observed lower in hypertensive group and significantly higher in the treatment groups. Levels of ADMA, NADPH oxidase, rhokinase and caveolin-1 significantly increased in hypertension group. Rosuvastatin and amlodipine significantly reduced these parameters but not ADMA. Level of hsp90 expression non-significant increased in hypertension group than the control group. DMSO application didn't constitute significant difference between groups. As a result rosuvastatin did not reduce blood pressure compared to amlodipine. But it has been observed that Ach Emax value was similar to amlodipine. Rhokinase, caveolin-1, hsp90, NADPH oxidase and ADMA levels might be mediated to blood pressure lowering effects of amlodipine. Rosuvastatin also similar to amlodipine may affect these parameters which associated with endothelial dysfunction and oxidative stress.

Keywords: Hypertension, Rosuvastatin, Amlodipine, Rhokinase, Caveolin-1, Hsp90, NADPH oxidase, ADMA

*Bu çalışma ""Nos İnhibisyonu ve Tuz İle Oluşturulan Hipertansiyonda Rosuvastatin ve Amlodipin'in Kan Basıncı, Asimetrik Dimetil Arginin, Isı Şok Proteini 90, Caveolin-1 Düzeyleri ve Fenilefrin, Asetilkolin ve Anjiotensin Katılımını İçeren Vaskuler Cevaplara Etkileri"" başlıklı tıpta uzmanlık tezinden türetilmiştir.

Giriş

Esansiyel hipertansiyon, kardiovaskuler sistemi olumsuz olarak etkileyebilen bir hastalıktır (1-2). Diabetes mellitus, dislipidemi, sigara ve obesiteyi içeren diğer nedenlerle birlikte hipertansiyon, kardiovaskuler morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde etkiler (3-4). Kan basıncını düşürücü tedavinin, bu risklere sahip hastalarda kardiovaskuler olayları azaltabildiği gösterilmiştir.

Hipertansif kan damarlarında, rhokinaz fonksiyonel ve yapısal değişiklikler gösterir. SHR'ların kan damarlarında rhokinazın mRNA expresyon ve aktivitesi, normotansif ratlara göre önemli ölçüde daha fazladır (5). Rhokinazın uzun süre bloke edilmesi sonucunda, SHR'larda medial hipertrofi ve perivaskuler fibrosis gibi vaskuler lezyon oluşumlarında azalma görülür (5).

Kaveolin-1'in transitoza aracılık etmek, sinyal proteinlerini düzenlemek ve eNOS gibi enzimleri aktiflemek gibi değişik fizyolojik rolleri vardır (6). Kaveolin-1'in Akt, CaMK, PKA, PKC ve hsp90 gibi diğer sinyal molekülleri ile uyumlu olarak eNOS aktivasyonunu düzenlediği gösterilmiştir (7). eNOS dış uyaranla kaveolin-1'den ayrıldıktan sonra, kalsiyum/kalmodulin veya hsp90 ile birleşir, eNOS aktive edilmiş olur ve NO üretimi artar (7). Kaveolin-1 ile eNOS'un bağlanması eNOS aktivasyonunu ve NO üretimini inhibe eder (8). Hipertansiyonda kaveolin-1 expresyonunun endotel hücreleri ve damar düz kas hücrelerinde artmış olduğu belirlenmiştir (9).

Isı şok proteini 90 eNOS'u aktive eden önemli bir proteindir. Ökaryotik hücrelerde en çok bulunan sitozolik proteinlerden biridir. Sinyal iletimi, hücre siklus kontrolü, transkripyonel düzenleme, proteinlerin maturasyonu, katlanması ve aktivasyonunda önemli rol oynar (10). Endotel hücreleri herhangi bir uyarı almadıkları zaman hsp90 ve eNOS arasındaki iletişim az iken, bu hücrelerin Vaskuler Endotelyal Growth Faktör (VEGF) veya histamin gibi bir faktör tarafından uyarılması sonucunda iki protein arasındaki etkileşim artar. Hsp90'ın eNOS ile etkileşimi eNOS aktivitesini arttırır (11) ve sonuçta NO üretimi de artar (12).

Oksidatif stres durumunda, bir arginin metaboliti olan ADMA (asimetrik dimetil-L-arginin) artmış miktarlarda plazma ve hücrelerde oluşur. ADMA, NO sentezinin endojen bir inhibitörüdür (13). ADMA, L-arginin yerine NOS'a bağlanarak eNOS'u inhibe eder. Düşük serum NO'in neden olduğu endotelyal disfonksiyon ile kardiovaskuler risk faktörleri arasında ilişki vardır (7). Endotel disfonksiyonlu hastalarda ADMA'nın artmış olmasından dolayı, kardiovaskuler hastalıklar için yeni bir biomarker olarak ADMA

önerilmektedir (14). ADMA ile esansiyel hipertansiyon arasındaki ilişki kısmen anlaşılmıştır. Plazma ADMA seviyelerinin, özellikle tuza duyarlı olan kişilerden ve normotansif sağlıklı bireylerden ziyade hipertansif kişilerde daha yüksek olduğu bulunmuştur (15).

NADPH oksidaz, vaskuler sistemde ROS'un ana kaynağıdır (16). Anjiotensin II'nin NADPH oksidazın aktivitesini arttırması sonucunda renin anjiotensin sistemi uyarılır. Bu durum vaskuler O_2^- üretiminde artışa ve vaskuler disfonksiyona sebep olabilir (17).

Hipertansiyon patofizyolojisinde oksidatif stres ve endotelyal işlev bozukluğunun önemli rol oynadığı görülmektedir. Rosuvastatin HDL'yi arttırıp, LDL ve trigliserit seviyelerini düşürerek dislipidemi tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir sentetik hidrofilik statindir. Statinlerin kolesterol düşürücü özelliklerine ek olarak antiinflamatuar, antiproliferatif, antitrombotik, antiaterojenik ve antihipertansif etkileri olduğu rapor edilmiştir (4). Reaktif oksijen üretimini azaltarak endotelyal disfonksiyonu iyileştirdiği ve eNOS expresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Vaskuler disfonksiyonun önlenmesinde, ROS'ların oluşturduğu oksidatif stres ve inflamasyonda rosuvastatinin yararlı etkileri bilinmektedir. Çalışmamızda hipertansif sıçanlarda rosuvastatinin kan basıncı, oksidatif stres ile artan NADPH oksidaz, rhokinaz, endojen NOS inhibitörü ADMA, eNOS aktivitesini inhibe eden kaveolin-1 ve aktive eden hsp90 düzeylerinin yanı sıra phe kasılma ve ach gevşeme cevaplarının araştırılması ve rosuvastatinin etkilerinin, klinikte antihipertansif amaçla yaygın kullanım alanı olan ve endotel üzerine koruyucu etkileri olduğu bildirilen bir ca kanal blokörü olan amlodipin ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Kimyasallar

Fenilefrin, asetilkolin, L-NAME ve amlodipin (Sigma Aldrich Inc.St. Louis, MO. A.B.D) den satın alındı. Rosuvastatin Abdi İbrahim İlaç Firmasından temin edildi.

Denekler

Bu çalışmada 220-260 gr ağırlığında Spraque-Dawley cinsi erkek ratlar (n=35) kullanıldı. Ratlar standart şartlarda (12 saat günışığı, 12 saat karanlık, havalandırmalı, sabit ısılı odalarda) kafeslerde barındırıldı. Deneyler, Laboratuvar Hayvanlarının Bakımı ve Kullanımı Kılavuzuna (DHEW Yayını (NIH) 8523, 1985) uygun olarak gerçekleştirildi. Bu çalışma Yerel Hayvan Etik Kurulu (2011-5-79) tarafından onaylandı.

Her bir grupta 7 rat olacak şekilde 5 gruba ayrıldı (n=35). **1) Kontrol Grubu:** Serum fizyolojik (SF) 0,5cc/gün intraperitoneal (i.p) olarak 6 hafta boyunca verildi. **2) Hipertansiyon Grubu (HT):** Ratlara 6 hafta boyunca içme suyuyla % 1 tuz ve 40 mg/kg/gün dozda L-NAME i.p olarak uygulandı. **3) HT + Rosuvastatin Grubu:** Ratlara 6 hafta boyunca içme suyuyla % 1 tuz ve 40 mg/kg/gün dozda L-NAME i.p olarak verildi. 2. haftadan sonra (14. gün) rosuvastatin 10 mg/kg/gün i.p olarak 4 hafta boyunca uygulandı. **4) HT + Amlodipin Grubu:** Ratlara 6 hafta boyunca içme suyuyla % 1 tuz ve 40 mg/kg/gün dozda L-NAME i.p olarak verildi. 2. haftadan sonra (14. gün) izotonik içerisinde %20'lik DMSO'da çözünmüş amlodipin 10 mg/kg/gün dozunda i.p olarak 4 hafta boyunca uygulandı. **5) HT + DMSO Grubu:** Ratlara 6 hafta boyunca içme suyuyla % 1 tuz ve 40 mg/kg/gün dozda L-NAME i.p olarak verildi. 2. haftadan sonra (14.gün) izotonik içerisinde %20'lik DMSO i.p olarak 4 hafta boyunca uygulandı.

İn vivo Deneyler

Bilinci açık olan ratların kan basınçları (sistolik kan basıncı) kuyruklarından indirekt tail cuff yöntemi ile ölçüldü (MAY BPHR 9610-PC TAİL-CUFF Indirect Blood Pressure Recorder, Ankara, Türkiye). Tüm gruplardaki ratların kan basınçları 0, 14, 28 ve 42. günlerde ölçüldü. Kan basıncı değerleri bilgisayara kaydedildi. Her ratın 5 ölçüm değeri alınarak ortalamaları hesaplandı.

İn vitro Deneyler

Deney bitiminde denekler dekapite edildi. Torasik aorta çevresel bağ ve destek dokularından titizlikle temizlenerek, arkusa yakın kısmından 4 mm boyunda halka halinde kesildi. Hazırlanan torasik aort halkaları, lümeninden birbirine paralel iki paslanmaz çengel geçirilerek, içerisinde 37˚C'ta ısıtılmış ve %95 O_2 + %5 CO_2 karışımı ile gazlandırılan Krebs-Ringer bikarbonat solüsyonu bulunan 20 ml'lik izole organ banyosuna asıldı. Alt çengel izole organ banyosunun alt kısmına tutturulup, üst çengel de izometrik kasılma cevaplarını kaydetmek için force-displacement transducere (FT 0.03) bağlandı. Kayıtlar BİOPAC marka (Model MP36) poligrafla yapıldı. İzole organ banyosuna asılan torasik aorta halkaları 2 gramlık istirahat gerimi altında 1 saat boyunca dengelendi. İzole organ banyosundaki Krebs-Ringer bikarbonat solüsyonu,

metabolik son ürünlerin birikimini önlemek için her 15 dakikada bir taze solusyonla yenilendi. İn vitro torasik aort çalışmaları endotel varlığında yapıldı. Torasik aort halkalarına artan konsantrasyonda fenilefrin (10^{-9}-10^{-4} mol/L) uygulamasına kasılma cevapları değerlendirildi. Artan dozlarda fenilefrin uygulamasıyla elde edilen eğriden submaximal doz belirlendi. Sonrasında submax phe dozu ile kasılma yapıldıktan sonra artan konsantrasyonda (10^{-9}-10^{-5} mol/L) asetilkolin uygulamasıyla doz bağımlı gevşeme cevapları alındı.

Genetik Analizler

Doku örnekleri RNA later'a bırakıldı. RNA later'da bir gece bekletildikten sonra dokular -80 ° C'de saklandı. Tüm protokoller, üreticinin talimatlarına göre gerçekleştirildi. Toplam RNA, Trizol Reaktifi (Invitrogen, Carlsbad, CA) kullanılarak sıçan kalp dokularından elde edildi. PCR dizisini gerçekleştirmek için, her deney grubundaki kalp örneklerinden alınan toplam RNA havuzlandı (toplam 3 µg). Havuzlardan alınan cDNA, High Capacity RNA-to-cDNA kiti (Invitrogen, Carlsbad, USA) kullanılarak sentezlendi. mRNA'nın kısmi ekspresyon seviyeleri, NADPH oksidaz, rhokinaz, caveolin-1, hsp90 ve GAPDH genleri için rat spesifik assay ve Taq Man master mix ile 7500 Fast Real Time PCR (PE Biosystems, Foster City, CA, ABD) kullanılarak belirlendi. Kısmi mRNA varlığı, GAPDH'ye normalizasyondan sonra hesaplandı. PCR reaksiyonları, 95 ° C'de 10 dakika, 95 ° C'de 15 saniye ve 60 ° C'de 1 dakika 40 döngü denatürasyondan sonra 2 dakika 50 ° C'de ısıtılarak yapıldı.

Biokimyasal Analizler

Serum ADMA düzeylerine ELISA yöntemiyle bakıldı. Ratlardan elde edilen serum örneklerinden ADMA kiti ile ticari firmaca (Eastbiopharma, Cat No: CK-E90206, Ref: E2012 1120049, lot: 20121120) belirlenen protokol uyarınca ölçüm yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler ortalama± standart hata (SH) olarak ifade edildi. Ortalamalar arasındaki farkların istatistiksel anlamlılık düzeylerini belirlemek için SPSS paket istatistik programı kullanıldı. İstatistiksel farklar bağımsız gruplarda "one-way ANOVA" ve "independent-t" testleri ile hesaplandı. Aynı grubun farklı zaman noktalarındaki değerleri arasındaki farkı değerlendirmek için "paired t test" kullanıldı. Elde edilen sonuçların yorumlanmasında $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Kan Basınçları

Tüm gruplarda tuz ve L-NAME uygulamasının 0, 14, 28 ve 42. günlerde sistolik kan basınçları üzerine etkisi Tablo-1'de verilmiştir.

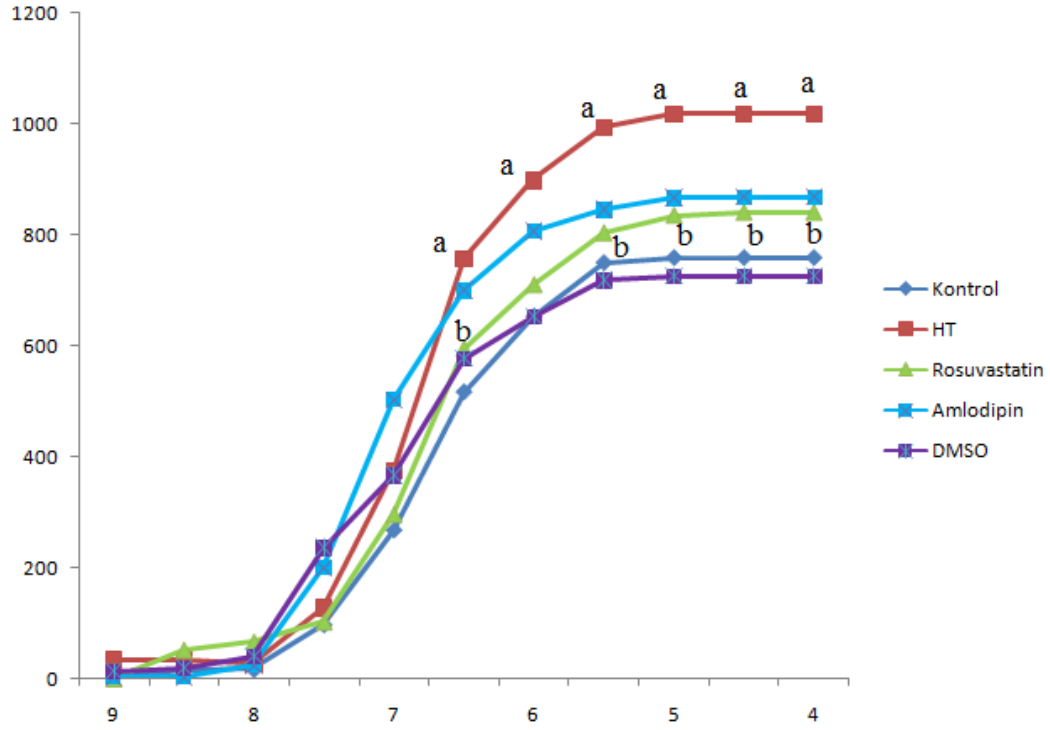
Tablo 1. 0, 14, 28 ve 42. günlerde kan basıncı değerleri (mmHg)

Gruplar	0.gün	14.gün	28.gün	42.gün
Kontrol	105,73±2,65	109,2±2,56	106,3±2,16	106,43
Hipertansiyon	104,14±2,70	137,3±2,43 a	145,0±1,86 a	145 a
Ht+ Amlodipin	99,51±4,73	144,2±3,09 a	116,0±2,55 bc	103,9 bc
Ht+ Rosuvastatin	105,79±3,14	142,0±1,58 a	139,6±1,48	132,78

Veriler ort ±SH olarak ifade edilmiştir. **a.**Kontrole göre; **b.** HT'ye göre; **c.** Ht+ Rosuvastatine göre anlamlı farklılık $p<0,05$.

Fenilefrin Kasılma Cevapları

Fenilefrin uygulamasına karşı elde edilen torasik aorta kasılma cevaplarında HT grubunda phe 5.10^{-7}, 10^{-6}, 5.10^{-6}, 10^{-5}, 5.10^{-5}, 10^{-4} konsantrasyonlarında kontrol grubuna göre anlamlılık gözlendi. HT+Rosuvastatin grubunda ise phe 5.10^{-7}, 10^{-6}, 5.10^{-6}, 10^{-5}, 5.10^{-5}, 10^{-4} konsantrasyonlarında hipertansiyon grubuna göre anlamlılık görüldü. Fenilefrin Emax ve EC50 değerleri arasında fark gözlenmedi (Şekil 1).



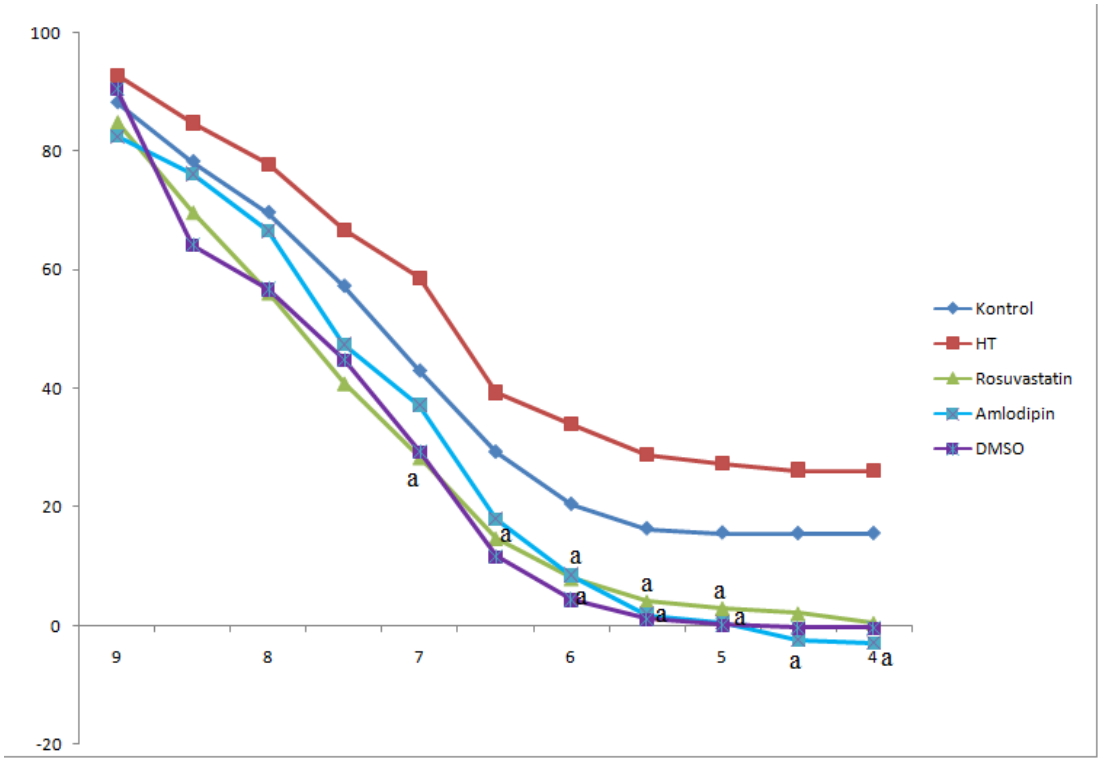
a. Kontrole göre; b. HT'ye göre anlamlı farklılık $p<0,05$

b. **Şekil 1. Fenilefrin Doz Cevap Eğrisi**

Asetilkolin Gevşeme Cevapları

Torasik aortada submaksimal doz fenilefrin kasılması sonrası artan dozlarda asetilkolin uygulamasına gevşeme cevapları şekil 2'de, bu değerlerden elde edilen Emax ve Ec50 değerleri Tablo 2'de verilmiştir.

Uygulama sonrası HT+ Rosuvastatin grubunda ach 10^{-7}, 5.10^{-7}, 10^{-6}, 5.10^{-6}, 10^{-5} konsantrasyonlarında HT grubuna göre anlamlılık gözlendi. HT+ Amlodipin grubunda ise ach 10^{-6}, 5.10^{-6}, 10^{-5}, 5.10^{-5}, 10^{-4} konsantrasyonlarında HT grubuna göre anlamlılık görüldü.



Veriler ort ±SH olarak ifade edilmiştir. a.HT'ye göre anlamlı farklılık p<0,05.

Şekil 2. Asetilkolin gevşeme cevapları

Tablo 2'de gösterildiği gibi 6 hafta L-NAME ve tuz uygulamasının aortik Ach gevşeme cevaplarının Ec50 değerlerinde anlamlı olmasa da artışa neden olduğu gözlendi. Hipertansiyon oluşturulmuş ratlara 4 hafta amlodipin tedavisi verilmesiyle, Ec50 değerlerinde hipertansiyon grubuna göre anlamlı olmayan hafif bir azalma olduğu görüldü. Rosuvastatin tedavisi uygulanmasıyla, Ec50 değerlerinde hipertansiyon grubuna göre azalma olduğu gözlendi. Ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 2. Ach gevşeme cevapları Emax ve Ec50 değerleri

Gruplar	Emax (mg)	Ec50 (µM)
Kontrol	502,62± 38.3	47± 18
HT	513,33± 61.1	60± 11
HT+Amlodipin	880,33± 103.5 ab	55± 17
HT+Rosuvastatin	915.43± 66,2 ab	29± 10

Veriler ort ±SH olarak ifade edilmiştir. a. Kontrol grubuna göre; b. Hipertansiyon grubuna göre anlamlı farklılık p<0,05.

Aortik Dokularda Gen Expresyon Çalışmaları

Rhokinaz Gen Expresyon Düzeyleri

Tablo 3'de deney gruplarında rhokinaz expresyon düzeyleri görülmektedir. Hipertansiyon grubunda expresyon düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı görüldü. Ht+Rosuvastatin ve Ht+Amlodipin gruplarının expresyon düzeylerinin ise hipertansiyon grubuna göre anlamlı olarak azaldığı gözlendi.

Tablo 3. Rhokinaz mRNA expresyon düzeyleri

	Rhokinaz mRNA expresyon
Kontrol	1,00± 0,16
HT	4,62± 0,14 a
HT+Rosuvastatin	1,46± 0,17 b
HT+Amlodipin	1,35± 0,07 b

Veriler ort ±SH olarak ifade edilmiştir. a. Kontrole göre; b. Hipertansiyona göre anlamlı farklılık $p<0,05$.

Kaveolin-1 Gen Expresyon Düzeyleri

Kaveolin-1 mRNA expresyon düzeyleri Tablo 4'de görülmektedir. Hipertansiyon grubunun expresyon düzeyinde kontrol grubuna göre anlamlı artış görüldü. Hipertansiyon grubuna göre Ht+Rosuvastatin grubunda expresyon düzeylerinin 1,23'e, Ht+Amlodipin grubunda ise 1,35'e düştüğü gözlendi.

Tablo 4. Kaveolin-1 mRNA expresyon düzeyleri

	Kaveolin-1 mRNA expresyon
Kontrol	1,00± 0,16
HT	2,16± 0,1 a
HT+Rosuvastatin	1,23± 0,21
HT+Amlodipin	1,35± 0,02

Veriler ort ±SH olarak ifade edilmiştir. a. Kontrole göre anlamlı farklılık $p<0,05$.

Hsp90 Gen Expresyon Düzeyleri

Deney gruplarında hsp90 mRNA expresyon düzeyleri Tablo 5'de görülmektedir. Hipertansiyon grubunun expresyon düzeyinde kontrol grubuna göre artış görüldü. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hipertansiyon grubuna göre Ht+Rosuvastatin grubunda azalma eğilimi gözlendi. Ht+Amlodipin grubunda ise değişiklik görülmedi.

Tablo 5. Hsp90 expresyon düzeyleri

	Hsp90 mRNA expresyon
Kontrol	1,00± 0,15
HT	1,19± 0,29
HT+Rosuvastatin	0,87± 0,18
HT+Amlodipin	1,23± 0,10

Veriler ort ±SH olarak ifade edilmiştir.

NADPH Oksidaz Gen Expresyon Düzeyleri

Tablo 6'da NADPH oksidaz mRNA expresyon düzeyleri görülmektedir. Hipertansiyon grubunda expresyon düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı, Ht+Rosuvastatin ve Ht+Amlodipin gruplarında ise hipertansiyon grubuna göre anlamlı olarak azaldığı gözlendi.

Tablo 6. NADPH oksidaz expresyon düzeyleri

	NADPH oksidaz mRNA expresyon
Kontrol	1,00± 0,15
HT	2,61± 0,13 a
HT+Rosuvastatin	1,24± 0,17 b
HT+Amlodipin	1,32± 0,07 b

Veriler ort ±SH olarak ifade edilmiştir. a. Kontrole göre; b. Hipertansiyona göre anlamlı farklılık p<0,05.

Serum ADMA Düzeyleri

Tablo 7'de serum ADMA düzeyleri görülmektedir. Hipertansiyon grubunda ADMA seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı belirlenmiştir. Ht+Rosuvastatin ve Ht+Amlodipin gruplarında hipertansiyon grubuna göre ADMA seviyelerinin azalma eğiliminde olduğu gözlenmiştir.

Tablo 7. Serum ADMA düzeyleri

	Serum ADMA düzeyleri
Kontrol	0,39± 0,25
HT	1.83± 0,66 a
HT+Rosuvastatin	1,19± 0,26
HT+Amlodipin	1,49± 0,35

Veriler ort ±SH olarak ifade edilmiştir. **a.**Kontrole göre anlamlı farklılık p<0,05.

Tartışma

Hipertansiyon kardiyovasküler, serebrovasküler ve renal hastalıklar gibi morbidite ve mortalitenin başlıca nedenleri olan komplikasyonları nedeniyle çok önemli bir sağlık sorunudur. Hipertansiyonu olan kişilerde kan basıncının düşürülmesi bu komplikasyonları önler (18-19).

Çalışmamızda rosuvastatin grubundaki kan basıncı hipertansiyon grubuna göre daha düşük olma eğilimindeydi. Ancak, bu değişiklikler istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Amlodipin tedavisi kan basıncını önemli ölçüde düşürdü. Amlodipin ve rosuvastatin, Ach'ye gevşeme yanıtlarını arttırdı. Ach EC50 değerleri hipertansif grupta daha yüksekti. Ach Emax değerleri hipertansif grupta daha düşükken, tedavi edilen gruplarda anlamlı olarak daha yüksekti. Rosuvastatin ve amlodipin, hipertansif sıçanlarda ADMA dışında NADPH oksidaz, rhokinaz ve caveolin-1 seviyelerini düşürdü. Hipertansiyon grubunda hsp90 seviyeleri arttı ancak anlamlı değildi. DMSO gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılıklar oluşturmadı.

L-NAME ve tuz verilen gruplarda 14.günde kan basıncının yükseldiğini gözlemledik. Kan basıncı hipertansiyon grubunda 42. günde anlamlı olarak yüksekti. 6 hafta 60 mg / kg / gün L-NAME verilen Sprague-Dawley erkek sıçanlarda amlodipin 4 hafta 5 mg / kg / gün verildikten sonra sistolik kan basınçlarının düştüğü görülmüştür (20). Çalışmamızda amlodipin, hipertansiyon grubu ile karşılaştırıldığında kan basıncını önemli ölçüde düşürmüştür. Bulgularımız önceki çalışmalarla benzerdi. Neto-Ferreira ve arkadaşları (21) 40 mg / kg / gün L-NAME verilen wistar fareler 5 hafta 20 mg / kg / gün rosuvastatin ile tedavi edildiğinde kan basıncında önemli bir değişiklik olmadığını gösterdiler. Başka bir çalışmada, SHR'lara rosuvastatin 12 hafta 1, 5, 10 ve 20 mg / kg / gün verildikten sonra sistolik kan basıncını düşürmüştür (22). Rosuvastatin, SHR'de sistolik kan basıncını önemli ölçüde düşürürken, L-NAME'nin neden olduğu hipertansiyonda kan basıncını düşürmedi. Hipertansiyon modelimizde rosuvastatin tedavisi sonrası kan basıncı azaldı, ancak anlamlı değildi. Bu farklılık, hipertansiyon modelinden kaynaklanıyor olabilir.

He ve arkadaşları (23), amlodipinin 8 hafta 10 mg / kg / gün verildikten sonra SHR'ların mezenterik arterde Phe ve KCl'ye kasılma yanıtlarını azalttığını, Ach'ye gevşeme yanıtını arttırdığını göstermişlerdir. Amlodipin tedavi grubunda Ach gevşeme yanıtları önemli ölçüde arttı, Phe kasılma yanıtları azaldı, ancak

anlamlı değildi. Çalışmamızda, rosuvastatin, anlamlı olarak Phe'ye kasılma yanıtını azaltmış, Ach'nin gevşeme yanıtını artırmıştır. Benzer bir çalışmada, rosuvastatinin SHR'lara 8 hafta 10 mg / kg / gün verildikten sonra Ach gevşeme yanıtını önemli ölçüde arttırdığı gözlenmiştir (24).

Uzun süreli Rhokinaz blokajının SHR'larda medial hipertrofi ve perivasküler fibroz gibi vasküler lezyon oluşumlarını baskıladığı bildirilmiştir (25). Ozawa ve arkadaşları (26), amlodipinin 5mg / 100ml içme suyuyla 4 hafta verildikten sonra profillin 1 transgenik hipertansif sıçan mezenterik arterinde ROCK 2 seviyelerini düşürdüğünü göstermişlerdir. Çalışmamızda, rosuvastatin ve amlodipin hipertansiyon grubuna göre rhokinaz düzeylerinin ekspresyonunu azaltmıştır. Li ve arkadaşları (27), rosuvastatinin, C-reaktif protein (CRP) ile uyarılan hipertansif sıçanlarda 2 ay 10 mg / kg / gün verildikten sonra rhokinaz aktivitesini düşürdüğünü göstermişlerdir.

Hipertansiyonda düz kas ve arterlerin endotel hücrelerinde caveolin-1'in artmış protein ekspresyonu ve caveolae insidansında artış gözlenmiştir (28). Caveolin-1, SHR aort endotelinde artan eNOS aktivitesini düzenler (24). Benzer şekilde, çalışmamızda caveolin-1 düzeyleri hipertansif sıçanlarda kontrol grubuna göre artmıştır. Amlodipin, hipertansif sıçan torasik aortunda caveolin-1 ekspresyonunu azalttı, ancak bu değişiklikler istatistiksel anlamlı değildi. Sharma ve arkadaşları (29) tarafından yapılan bir hücre kültürü çalışmasında, amlodipinin bağımlı olarak caveolin-1 konsantrasyonunun eNOS bağlanmasını inhibe ettiği gösterilmiştir. Amlodipinin endotel fonksiyonu üzerindeki etkilerine, en azından kısmen, nitrik oksit salınımı ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidasyonu üzerindeki etkileri aracılık eder (30-31). Rosuvastatin tedavi grubunda caveolin-1 ekspresyonu hipertansiyon grubuna göre azaldı ancak anlamlı değildi. Başka bir çalışmada, rosuvastatin SHR'lara 8 hafta 10 mg / kg / gün verildikten sonra caveolin-1'in protein ekspresyonunu önemli ölçüde azaltmıştır (24). Pelat ve arkadaşları (32), rosuvastatinin apolipoprotein E - / - farelerde caveolin-1 ekspresyonunu azalttığını, NOS fonksiyonunu artırdığını ve kan basıncını ve kalp atış hızını düzenlediğini göstermiştir. Bu çalışmalar, bizim bulgularımızı desteklemektedir.

Çalışmamızda, NADPH oksidaz ekspresyonu hipertansif sıçanlarda önemli ölçüde artmıştır. Benzer bir çalışma, 2 hafta içme suyu ile L-NAME verildikten sonra aortta NADPH oksidaz seviyelerinin arttığını göstermiştir (33). Amlodipinin hipertansif sıçanlarda NADPH oksidaz ekspresyonunu azalttığını gösterdik. Toba ve arkadaşları (33) tarafından yapılan bir çalışmada da, amlodipin L-NAME verilen hipertansif sıçanlarda 2 hafta 20 mg / kg / gün verildikten sonra eNOS ekspresyonunu arttırmış, NADPH oksidaz ve ACE ekspresyonunu azaltmıştır. Çalışmamızda, rosuvastatin hipertansif sıçanlarda torasik aortta NADPH oksidaz ekspresyonunu önemli ölçüde azaltmıştır. Sicard ve arkadaşları (34), rosuvastatinin SHR'de 3 hafta 10 mg / kg / gün verildikten sonra NADPH oksidaz seviyelerini düşürdüğünü gösterdiler. Rosuvastatinin NADPH oksidazı azaltarak, eNOS ayrılmasını suprese, antioksidan enzimatik savunma mekanizmalarını upregüle ederek ve hidrojen peroksitin aracı olduğu DNA hasarını inhibe ederek oksidatif stresi azalttığı gözlenmiştir (35).

Çeşitli çalışmalar, ADMA'nın yeni bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu fikrini desteklemektedir (36). Güncel bir çalışmada, 40 mg / kg / gün L-NAME verilen hipertansif sıçanlarda ADMA seviyeleri artmıştır (37). Benzer şekilde, hipertansif sıçan serumunda ADMA değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığını gözlemledik. Amlodipin, ADMA seviyelerini değiştirmedi. Rosuvastatin grubunda ADMA değerleri hipertansiyon grubundan daha düşük olma eğilimindeydi. Sicard ve arkadaşları (38) rosuvastatinin SHR'larda ADMA değerlerini düşürdüğünü ancak normotansif WKY sıçanlarında değişmediğini öne sürmektedir.

Çalışmamızda, rosuvastatin tarafından hipertansif sıçan arterlerinde Phe'ye karşı azalmış kasılma ve Ach'ye karşı artan gevşeme cevapları, bu ilacın vasküler tonus ve endotel disfonksiyonunun düzenlenmesinde yararlı etkileri olabileceğini göstermiştir. Benzer şekilde, rosuvastatinin caveolin-1 ve hsp90 seviyelerini düşürmesi, eNOS aktivasyonuyla NO salınımını artırarak vazodilatör etkileri olduğunu düşündürmektedir. Rosuvastatin, vasküler düz kas kasılmasında etkili olan rhokinaz ekspresyonunu azaltarak kan basıncını düşürebilir. Rosuvastatinin NADPH oksidazı azaltması, oksidatif stresi önleyerek kardiyovasküler hastalıklarda koruyucu bir role sahip olabileceğini göstermiştir. Rosuvastatinin, endojen NOS inhibitörü ADMA aracılığıyla endotel disfonksiyonunu inhibe edebileceği öne sürülmüştür.

Sonuç olarak, rosuvastatinin kan basıncını amlodipin kadar düşürmediği, ancak Ach Emax değerlerinin amlodipine yakın olduğu görüldü. ADMA, NADPH oksidaz, rhokinaz, caveolin-1 ve hsp90 seviyeleri amlodipinin kan basıncını düşürücü etkilerine aracılık edebilir. Rosuvastatinin, endotel disfonksiyonu ve oksidatif stres ile ilişkili bu parametreleri amlodipine benzer şekilde etkilediği gözlenmiştir. Rhokinaz, NADPH oksidaz, ADMA, caveolin-1 ve hsp90 hipertansiyon tedavi planlamasında önemli hedefler olabilir.

Kaynaklar

1. Chiang CE, Wang TD, Li YH, Lin TH, Chien KL, Yeh HI, et al. 2010 guidelines of the Taiwan Society of Cardiology for the management of hypertension. J Formos Med Assoc. 2010 Oct;109(10):740-73.

2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet. 2002 Dec 14;360(9349):1903-13.

3. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. Am J Hypertens. 2000 Jan;13(1 Pt 2):3S-10S.

4. Suh JW, Choi DJ, Chang HJ, Cho YS, Youn TJ, Chae IH, et al. HMG-CoA reductase inhibitor improves endothelial dysfunction in spontaneous hypertensive rats via down-regulation of caveolin-1 and activation of endothelial nitric oxide synthase. J Korean Med Sci. 2010 Jan;25(1):16-23.

5. Pinterova M, Kunes J, Zicha J. Altered neural and vascular mechanisms in hypertension. Physiol Res. 2011;60(3):381-402.

6. Quest AF, Leyton L, Parraga M. Caveolins, caveolae, and lipid rafts in cellular transport, signaling, and disease. Biochem Cell Biol. 2004 Feb;82(1):129-44.

7. Mount PF, Kemp BE, Power DA. Regulation of endothelial and myocardial NO synthesis by multi-site eNOS phosphorylation. J Mol Cell Cardiol. 2007 Feb;42(2):271-9.

8. Fulton D, Babbitt R, Zoellner S, Fontana J, Acevedo L, McCabe TJ, et al. Targeting of endothelial nitric-oxide synthase to the cytoplasmic face of the Golgi complex or plasma membrane regulates Akt- versus calcium-dependent mechanisms for nitric oxide release. J Biol Chem. 2004 Jul 16;279(29):30349-57.

9. Grayson TH, Ohms SJ, Brackenbury TD, Meaney KR, Peng K, Pittelkow YE, et al. Vascular microarray profiling in two models of hypertension identifies caveolin-1, Rgs2 and Rgs5 as antihypertensive targets. BMC Genomics. 2007;8:404.

10. Musicki B, Ross AE, Champion HC, Burnett AL, Bivalacqua TJ. Posttranslational modification of constitutive nitric oxide synthase in the penis. J Androl. 2009 Jul-Aug;30(4):352-62.

11. Pritchard KA, Jr., Ackerman AW, Gross ER, Stepp DW, Shi Y, Fontana JT, et al. Heat shock protein 90 mediates the balance of nitric oxide and superoxide anion from endothelial nitric-oxide synthase. J Biol Chem. 2001 May 25;276(21):17621-4.

12. Garcia-Cardena G, Fan R, Shah V, Sorrentino R, Cirino G, Papapetropoulos A, et al. Dynamic activation of endothelial nitric oxide synthase by Hsp90. Nature. 1998 Apr 23;392(6678):821-4.

13. Anderssohn M, Schwedhelm E, Luneburg N, Vasan RS, Boger RH. Asymmetric dimethylarginine as a mediator of vascular dysfunction and a marker of cardiovascular disease and mortality: an intriguing interaction with diabetes mellitus. Diab Vasc Dis Res. 2010 Apr;7(2):105-18.

14. Wingler K, Schmidt HH. Good stress, bad stress--the delicate balance in the vasculature. Dtsch Arztebl Int. 2009 Oct;106(42):677-84.

15. Palloshi A, Fragasso G, Piatti P, Monti LD, Setola E, Valsecchi G, et al. Effect of oral L-arginine on blood pressure and symptoms and endothelial function in patients with systemic hypertension, positive exercise tests, and normal coronary arteries. Am J Cardiol. 2004 Apr 1;93(7):933-5.

16. Forstermann U. Oxidative stress in vascular disease: causes, defense mechanisms and potential therapies. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2008 Jun;5(6):338-49.

17. Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. Circ Res. 2000 Mar 17;86(5):494-501.

18. Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. Lancet. 2007 Aug 18;370(9587):591-603.

19. Staessen JA, Wang J, Bianchi G, Birkenhager WH. Essential hypertension. Lancet. 2003 May 10;361(9369):1629-41.

20.Kobayashi N, Yanaka H, Tojo A, Kobayashi K, Matsuoka H. Effects of amlodipine on nitric oxide synthase mRNA expression and coronary microcirculation in prolonged nitric oxide blockade-induced hypertensive rats. J Cardiovasc Pharmacol. 1999 Aug;34(2):173-81.

21.Neto-Ferreira R, Novaes Rocha V, da Silva Torres T, Mandarim-de-Lacerda CA, de Carvalho JJ. Beneficial effects of rosuvastatin on aortic adverse remodeling in nitric oxide-deficient rats. Exp Toxicol Pathol. 2011 Jul;63(5):473-8.

22. Susic D, Varagic J, Ahn J, Slama M, Frohlich ED. Beneficial pleiotropic vascular effects of rosuvastatin in two hypertensive models. J Am Coll Cardiol. 2003 Sep 17;42(6):1091-7.

23. He X, Zhang HL, Zhao M, Yang JL, Cheng G, Sun L, et al. Amlodipine ameliorates endothelial dysfunction in mesenteric arteries from spontaneously hypertensive rats. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2011 Apr;38(4):255-61.

24. Suh JW, Choi DJ, Chang HJ, Cho YS, Youn TJ, Chae IH, et al. HMG-CoA reductase inhibitor improves endothelial dysfunction in spontaneous hypertensive rats via down-regulation of caveolin-1 and activation of endothelial nitric oxide synthase. J Korean Med Sci. 2010 Jan;25(1):16-23.

25. Pinterova M, Kunes J, Zicha J. Altered neural and vascular mechanisms in hypertension. Physiol Res. 2011;60(3):381-402.

26. Hassona MD, Elnakish MT, Abouelnaga ZA, Alhaj M, Wani AA, Hassanain H. The effect of selective antihypertensive drugs on the vascular remodeling-associated hypertension: insights from a profilin1 transgenic mouse model. J Cardiovasc Pharmacol. 2011 May;57(5):550-8.

27. Li X, Yang G, Zhao G, Wu B, Edin ML, Zeldin DC, et al. Rosuvastatin attenuates the elevation in blood pressure induced by overexpression of human C-reactive protein. Hypertens Res. 2011 Jul;34(7):869-75.

28. Grayson TH, Ohms SJ, Brackenbury TD, Meaney KR, Peng K, Pittelkow YE, et al. Vascular microarray profiling in two models of hypertension identifies caveolin-1, Rgs2 and Rgs5 as antihypertensive targets. BMC Genomics. 2007;8:404.

29. Sharma A, Trane A, Yu C, Jasmin JF, Bernatchez P. Amlodipine increases endothelial nitric oxide release by modulating binding of native eNOS protein complex to caveolin-1. Eur J Pharmacol. 2011 Jun 1;659(2-3):206-12.

30. Loke KE, Messina EJ, Shesely EG, Kaley G, Hintze TH. Potential role of eNOS in the therapeutic control of myocardial oxygen consumption by ACE inhibitors and amlodipine. Cardiovasc Res. 2001 Jan;49(1):86-93.

31. Rosenkranz AC, Lob H, Breitenbach T, Berkels R, Roesen R. Endothelial antioxidant actions of dihydropyridines and angiotensin converting enzyme inhibitors. Eur J Pharmacol. 2006 Jan 4;529(1-3):55-62.

32. Pelat M, Dessy C, Massion P, Desager JP, Feron O, Balligand JL. Rosuvastatin decreases caveolin-1 and improves nitric oxide-dependent heart rate and blood pressure variability in apolipoprotein E-/- mice in vivo. Circulation. 2003 May 20;107(19):2480-6.

33. Toba H, Nakagawa Y, Miki S, Shimizu T, Yoshimura A, Inoue R, et al. Calcium channel blockades exhibit anti-inflammatory and antioxidative effects by augmentation of endothelial nitric oxide synthase and the inhibition of angiotensin converting enzyme in the N(G)-nitro-L-arginine methyl ester-induced hypertensive rat aorta: vasoprotective effects beyond the blood pressure-lowering effects of amlodipine and manidipine. Hypertens Res. 2005 Aug;28(8):689-700.

34. Sicard P, Lauzier B, Oudot A, Busseuil D, Collin B, Duvillard L, et al. [A treatment with rosuvastatin induced a reduction of arterial pressure and a decrease of oxidative stress in spontaneously hypertensive rats]. Arch Mal Coeur Vaiss. 2005 Jul-Aug;98(7-8):804-8.

35. Mahalwar R, Khanna D. Pleiotropic antioxidant potential of rosuvastatin in preventing crdiovascular disorders. Eur J Pharmacol. 2013 Jul 5;711(1-3):57-62.

36. Szuba A, Podgorski M. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) a novel cardiovascular risk factor--evidence from epidemiological and prospective clinical trials. Pharmacol Rep. 2006;58 Suppl:16-20.

37. Ayturan FA. NOS inhibisyonu ve tuz ile oluşturulan hipertansiyonda melatoninin kan basıncı, ADMA, Rho kinaz, NADPH-oksidaz, hsp90 ve Kaveolin-1 düzeyleri ve vasküler cevaplara etkileri [Yüksek Lisans]. Elazığ: Fırat Üniversitesi; 2013.

38. Lopez RM, Ortiz CS, Ruiz A, Velez JM, Castillo C, Castillo EF. Impairment of smooth muscle function of rat thoracic aorta in an endothelium-independent manner by long-term administration of N(G)-nitro-L-arginine methyl ester. Fundam Clin Pharmacol. 2004 Dec;18(6):669-77.

Presentation ID/Sunum No= 126

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Hematolojik Malignitesi Olan Hastalarda Serum Siyanokobalamin Düzeyi ve Öneminin Değerlendirilmesi

Uzm. Dr. Esra Zeynelgil[1], Doç.Dr. Mehmet Asıl[2]
[1]Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara-Türkiye
[2]Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi
**Corresponding author: Esra Zeynelgil*

Özet

Giriş ve Amaç: Serum siyanokobolamin, folik asit ve ferritin düzeylerinin çeşitli hematolojik hastalıklarla ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Biz de bu çalışmada çeşitli hematolojik malignite gruplarında ilk tanı anında serum siyanokobolamin, folik asit ve ferritin düzeylerini araştırmayı amaçladık. Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hematoloji poliklinik ve kliniğine 2010-2014 yılları arasında başvurmuş olan 18-75 yaş arası Akut Lenfoblastik lösemi (ALL), Akut Myeloblastik Lösemi (AML), Kronik Lenfositik Lösemi (KLL), Kronik Myelositik Lösemi (KML), Hodgkin Lenfoma (HL), Non-Hodgkin Lenfoma (NHL), Multiple Myelom (MM), Miyelodisplastik Sendrom (MDS) ve Polisitemia Vera (PV) tanılı 200 hasta çalışma kapsamına alındı. Çalışma kapsamına dahil edilen hastaların demografik, klinik ve laboratuar verileri hastane otomasyon sisteminden retrospektif olarak taranarak elde edilmiştir.Hastaların tanılarına göre dağılımı şu şekildedir: 13 hastada ALL (%5,6); 26 hastada AML (%11,3), 20 hastada HL (%8,7), 30 hastada KLL (%13), 20 hastada KML (%8,7), 16 hastada MDS (%6,9), 16 hastada MM (%6,9), 43 hastada NHL (%18,6) ve 17 hastada PV (%7,3) olduğu görüldü. Hastaların yaş ortalaması 56,3±15,8 yıl ve Vitamin B12 değerleri 344,9±279,0 pg/mL idi. Tanılar arasında Vitamin B12 değerlerinin anlamlı fark gösterdiği ($p<0,001$) tespit edildi. Hematolojik maligniteleri olan hasta grubunun ortanca genel sağ kalımları 60 ay (SH: 17,4 ay; %95 GA: 25,9-94,0 ay) idi. 1 yıllık genel sağ kalım oranları %71,8, 2 yıllık genel sağ kalım oranları %64,3, 3 yıllık genel sağ kalım oranları %55,1ve 5 yıllık genel sağ kalım oranları %48,9 idi. PV grubunda mortalite izlenmedi, en düşük ortanca genel sağ kalım 4 ay ile ALL grubunda idi (SH:1,8 ay; %95 GA: 0,5-7,5 ay), en uzun ortanca genel sağ kalım 79 ay ile KML grubunda idi (SH:17,6 ay; %95 GA: 44,4-113,6 ay). Hematolojik malignitesi olan hastalarda serum siyanokobalamin düzeyi yüksek bulunmuştur, bu yükseklik KML grubunda en belirgindir. Ortalama serum ferritin düzeyi hematolojik maligniteler de artarken, PV hastalarında düşük bulunmuştur. Vitamin B12, folat ve ferritinin çeşili hematolojik maligniteler deki prognostik değerlerinin daha net olarak saptanması için daha geniş hasta sayılarını içeren, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Siyanokobalamin, hematolojik malignite, prognostik değer.

Hematologic Malignancies in Patıents With Evaluation of Serum Levels And Importance Cyanocobalamin

Abstract

Introduction and Objectives. Serum cyanocobalamin a my studies reporting that the folic acid and ferritin levels associated with various hematologic diseases. We also my first time of diagnosis serum

cyanocobalamin various hematologic malignancies group in this study, we aimed to investigate folic acid and ferritin levels .Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty of Hematology policlinic and clinic to the years 2010-2014 between 18-75 years of age who have applied between acute lymphoblastic leukemia (ALL), acute myeloblastic leukemia (AML), chronic lymphocytic leukemia (CLL) , chronic myelocytic leukemia (CML) Hodgkin's lymphoma (HL), non-Hodgkin's lymphoma (NHL), multiple myeloma (MM), myelodysplastic syndrome (MDS) and polycythemia vera (PV), 200 patients were assessed in the study. Patients included in the study included demographic, clinical and laboratory data were obtained retrospectively from hospital automation system. The distribution of patients according to the diagnosis are as follows: ALL 13 patients (5.6%); 26 patients with AML (11.3%), 20 patients with HL (8.7%), CLL in 30 patients (13%), CML in 20 patients (8.7 %), 16 patients had MDS (6.9 %), 16 patients MM (6.9%) in 43 patients with NHL (18.6%) and 17 patients with PV (7.3%) was found to be. The average age of the patients was 56,3±15,8 year and vitamin B12 levels in 344.9 ± 279.0 pg / ml. Diagnosis showed significant differences between the vitamin B12 levels ($p < 0.001$) were observed. The median overall survival of 60 months, patients with hematologic malignancies (SHA : 17.4 months ; 95% CI : 25.9 to 94.0 months) . 1 -year overall survival rate of 71.8 %, 2 -year overall survival rate of 64.3 % , 3 -year overall survival rates of overall survival %55, 1 and 5 year overall survial rates were 48.9%. PV group no mortality was observed , was the lowest median overall survival ALL group with 4 months (SE: 1.8 months ; 95% CI : 0.5 to 7.5 months), the longest median in the CML group with overall survival of 79 months id (SHA : 17.6 months ; 95% CI : 44.4 to 113.6 months). In patients with hematologic malignancies had elevated serum levels of cyanocobalamin , which is most noticeable in height KML group . The mean serum ferritin levels were increased in hematological malignancies were lower in PV patients. Vitamin B12, folate and ferritin containing larger numbers of patients to determine more clearly the prognostic value in hematologic malignancies, there is a need for prospective studies

Keywords: Cyanocobalamin , hematological malignancy, prognostic value.

GİRİŞ

Vitamin B12 suda çözünen ve özellikle DNA sentezi ile ilişkili reaksiyonlarda koenzim olarak görev yapan önemli bir vitamindir. Literatürde serum Vitamin B12 düzeyleri ile kanser riski arasındaki ilişkiyi araştıran çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların bazılarında, kanserli hastalarda serum Vitamin B12 düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda da hem solid hem de hematolojik malignitelerin yüksek serum kobalamin düzeyleri ile ilişkili olabileceği yönünde bulgulara rastlanmıştır.

Literatürde serum ferritin ve folik asit düzeyleri ile çeşitli malign hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştıran çeşitli çalışmalar da mevcuttur. Bu konuda gerçekleştirilen bazı çalışmalarda da her iki molekülün de malign hastalıkların etiyoloji ya da prognozunda rol oynayabileceği yönünde bulgulara rastlanmıştır.

Ülkemizde hematolojik malignitelerde serum siyanokobalamin, folik asit ve ferritin düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Biz de gerçekleştirdiğimiz bu çalışmada, farklı hematolojik maligniteleri olan hasta gruplarında ilk tanı anında serum siyanokobalamin, folik asit ve ferritin düzeylerini ölçmek, farklı hematolojik maligniteleri olan hasta gruplarında serum siyanokobalamin, folik asit ve ferritin düzeylerini birbirleriyle ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırmak ve bu düzeylerin hastalık sağ kalımı üzerindeki olası etkilerini araştırmayı planladı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hematoloji poliklinik ve kliniğine 2010-2014 yılları arasında başvurmuş olan 18-75 yaş arası Akut Lenfoblastik lösemi (ALL), Akut Myeloblastik Lösemi (AML), Kronik Lenfositik Lösemi (KLL), Kronik Myelositik Lösemi (KML), Hodgkin Lenfoma (HL), Non-Hodgkin Lenfoma (NHL), Multiple Myelom (MM), Miyelodisplastik Sendrom (MDS) ve Polisitemia Vera (PV) tanılı 200 hasta çalışma kapsamına alınmış, takibi olan hastalar ait oldukları gruba dahil edilerek değerlendirmeye katılmıştır. Hastane otomasyon sistemi retrospektif olarak taranarak belirtilen tarihler arasında hastanemiz hematoloji poliklinik ve kliniğinde yeni tanı konan ALL, AML, KLL, KML, HL, NHL, MM, MDS ve PV hastalarının verileri incelenmiş ve ilk tanı anında Vitamin B12, folik asit ve ferritin bakılmış olan hastalar çalışma kapsamına alınmıştır. Son bir yıl içerisinde oral veya intramuskuler siyanokobalamin preperatı kullanma öyküsü olan hastalar, bilinen inflamatuar bağırsak hastalığı olan

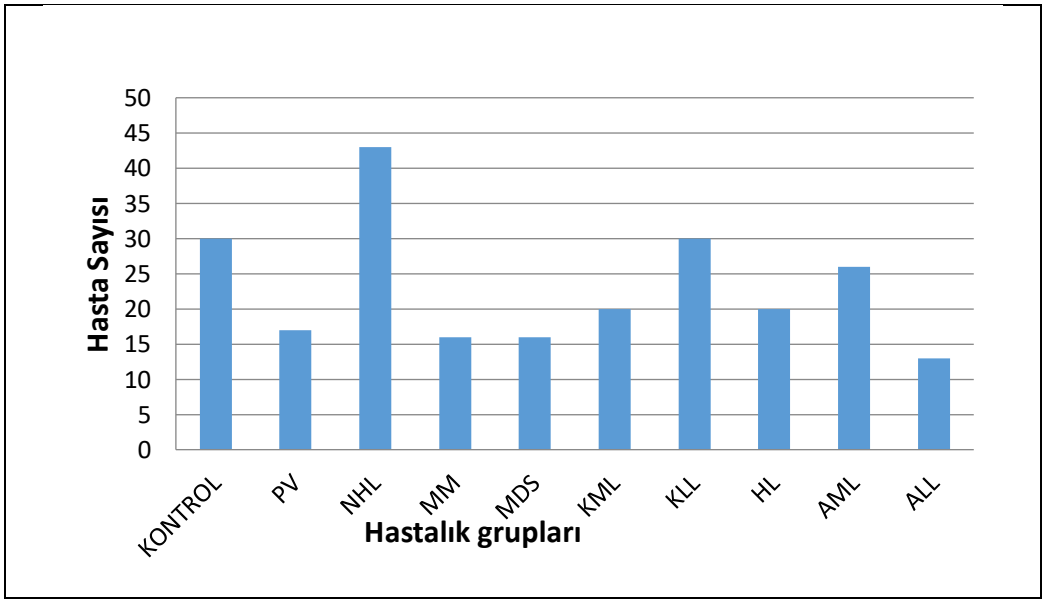
hastalar, gastrektomi ya da ince bağırsak rezeksiyonu öyküsü olan hastalar, yukarıda listenen hastalıklar dışında bilinen malignitesi olan hastalar ve vejeteryan diyet alışkanlığı olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Bilinen kronik hastalığı, anemisi ve nörolojik yakınmaları olmayan 30 sağlıklı birey de kontrol gurubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma kapsamına dahil edilen hastaların diğer demografik, klinik ve laboratuar verileri de hastane otomasyon sisteminden retrospektif olarak taranarak elde edilmiştir. Hastanemiz laboratuarının normal değer aralığı göz önüne alınarak serum siyanokobalamin düzeyi için normal aralık 126,5-505 pg/mL olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Hastaların hematolojik hastalıklarının dağılımı değerlendirildiğinde 13 hastada ALL (%5,6); 26 hastada AML (%11,3), 20 hastada HL (%8,7), 30 hastada KLL (%13), 20 hastada KML (%8,7), 16 hastada MDS (%6,9), 16 hastada MM (%6,9), 43 hastada NHL (%18,6) ve 17 hastada PV (%7,3) olduğu görüldü. Hastaların tanı dağılımları Tablo 4.1'de, tanılara göre hasta sayıları Şekil 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların tanılarının dağılımı

	n	%
ALL	13	5,6
AML	26	11,3
HL	20	8,7
KLL	30	13,0
KML	20	8,7
MDS	16	6,9
MM	16	6,9
NHL	43	18,6
PV	17	7,3
SAĞLIKLI KONTROL	30	13,0
Toplam	231	100



Şekil 4.1. Hastaların tanılarının dağılımı

Tüm grubun yaş ortalamasının 56,3±15,8 yıl olduğu tespit edildi. Ortalama yaş erkeklerde 57,4±15,0 yıl iken kadınlarda 54,98±16,9 yıldı ve her iki cinsiyetin yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0,372).

Hastaların tanı gruplarına göre yaş dağılımları değerlendirildiğinde ALL olan hastalarda 52,1±11,5 yıl, AML olan hastalarda 53,5±19,5 yıl, HL olan hastalarda 52,1±14,5 yıl, KLL olan hastalarda 62,2±8,8 yıl, KML olan hastalarda 62,2±11,2 yıl, MDS olan hastalarda 67,0±11,1 yıl, MM olan hastalarda 67,0±11,1 yıl, NHL olan hastalarda 58,1±16,0 yıl, PV olan hastalarda 55,2±14,9 yıl olduğu ve kontrol grubunda 40,3±14,5 görüldü. Tanı grupları arasında yapılan karşılaştırmalarda yaş değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiği tespit edildi (p=0,001).

Hastaların tanı gruplarına göre lökosit değerleri değerlendirildiğinde ALL olan hastalarda 7,6±8,6 10^3/ul, AML olan hastalarda 14,1±18,8 10^3/ul, HL olan hastalarda 8,4±4,1 10^3/ul, KLL olan hastalarda 65,5±38,8 10^3/ul, KML olan hastalarda 49,3±19,6 10^3/ul, MDS olan hastalarda 1,6±0,7 10^3/ul, MM olan hastalarda 5,6±2,2 10^3/ul, NHL olan hastalarda 8,5±3,7 10^3/ul, PV olan hastalarda 8,4±4,4 10^3/ul olduğu ve kontrol grubunda 7,4±4,4 10^3/ul görüldü. Tanı grupları arasında yapılan karşılaştırmalarda lökosit değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiği tespit edildi (p=0,001).

Hastaların tanılarına göre hemoglobin değerleri; ALL hasta grubunda 8,9±1,5 g/dL, AML hasta grubunda 8,1±1,2 g/dL, HL hasta grubunda 11,4±2,1 g/dL, KLL hasta grubunda 9,1±1,1 g/dL, KML hasta grubunda 10,5±1,1 g/dL, MDS hasta grubunda 7,2±0,7 g/dL, MM hasta grubunda 9,4±0,9 g/dL, NHL hasta grubunda 11,3±1,4 g/dL, PV hasta grubunda 17,8±0,7 g/dL olduğu ve kontrol grubunda 13,6±2,2 g/dL oduğu görüldü. Yapılan istatistiksel değerlendirmelerde tanı grupları arasında hemoglobin değerlerinin anlamlı fark gösterdiği (p=0,001) tespit edildi.

Hastaların tanı gruplarına göre MCV değerleri incelendiğinde ALL olan hastalarda 85,3 ±7,1 f/L, AML olan hastalarda 90,3±5,7 f/L, HL olan hastalarda 77,7±8,1 f/L, KLL olan hastalarda 80,1±5,6 f/L, KML olan hastalarda 93,3±5,9 f/L, MDS olan hastalarda 55,1±29,4 f/L, MM olan hastalarda 89,1±7,4 f/L, NHL olan hastalarda 80,7±10,1 f/L, PV olan hastalarda 79,9±6,4 f/L, olduğu ve kontrol grubunda 82,3±7,4 f/L görüldü. Tanı grupları arasında yapılan karşılaştırmalarda MCV değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiği tespit edildi (p=0,001).

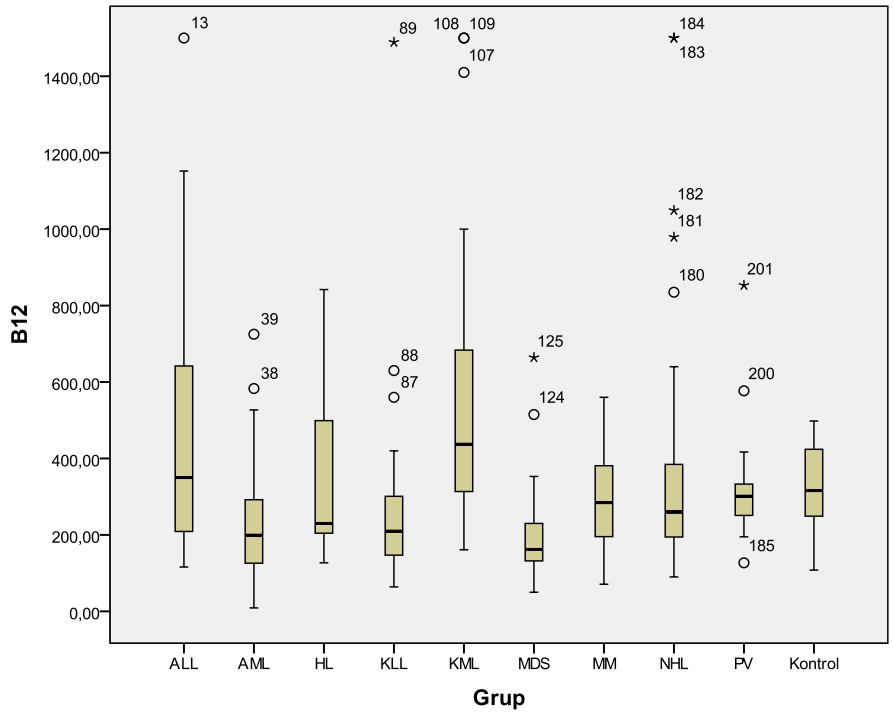
Hastaların tanı gruplarına göre trombosit değerleri değerlendirildiğinde ALL olan hastalarda 66,0±75,1 10^3/u, AML olan hastalarda 57,4±61,3 10^3/u, HL olan hastalarda 300,3±117,8 10^3/u, KLL olan hastalarda 222,3±118,7 10^3/u, KML olan hastalarda 258,9±61,1 10^3/u, MDS olan hastalarda 45,1±25,1 10^3/u, MM olan hastalarda 264,8±98,6 10^3/u, NHL olan hastalarda 269,3±104,4 10^3/u, PV olan hastalarda 309,2±93,8 10^3/u, olduğu ve kontrol grubunda 288,9±121,7 10^3/u, görüldü. Tanı grupları arasında yapılan karşılaştırmalarda trombosit değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiği tespit edildi (p=0,001).

Hastaların cinsiyet ve tanılarına göre Vitamin B12 değerlerinin dağılımı Tablo 4.2'te özetlenmiştir. Buna göre tüm hastalarda ortalama serum Vitamin B12 konsantrasyonu 344,9±279,0 pg/mL idi. Ortalama serum Vitamin B12 konsantrasyonu çalışma kapsamına alınan erkeklerde 324,7±266,2 pg/mL ve kadınlarda 371,8±294,5 pg/mL olarak bulundu. Her iki cinsiyet arasında yapılan karşılaştırmalarda ortalama serum Vitamin B12 konsantrasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=0,129) (Şekil 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların cinsiyete ve tanılarına göre Vitamin B12 değerleri (pg/mL)

	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
Tüm hastalar	344,9	279,0	9,0	1500,0
Erkek	324,7	266,2	24,0	1500,0
Kadın	371,8	294,5	9,0	1500,0
ALL	524,5	442,6	116,0	1500,0
AML	240,9	178,0	9,0	725,0
HL	338,1	196,0	127,0	842,0
KLL	280,8	262,9	64,0	1489,0
KML	596,0	428,3	161,0	1500,0
MDS	216,4	164,3	50,0	664,0
MM	295,1	138,9	71,0	560,0
NHL	370,3	332,2	90,0	1500,0
PV	331,7	167,2	127,0	853,0
SAĞLIKLI KONTROL	324,4	107,1	108,0	498,0

Buna göre Ortalama serum Vitamin B12 konsantrasyonu ALL hastalarında 524,5±442,6 pg/mL, AML hastalarında 240,9±178,0 pg/mL, HL hastalarında 338,1±196,0 pg/mL, KLL hastalarında 280,8±262,9 pg/mL, KML hastalarında 596,0±428,3 pg/mL, MDS hastalarında 216,4±164,3 pg/mL, MM'da 216,4±164,3 pg/mL ve NHL'de 370,3±332,2pg/mL ve sağlıklı kontrol grubunda 324,4±107,1 pg/mL olarak bulundu. Yapılan istatistiksel değerlendirmelerde tanı grupları arasında Vitamin B12 değerlerinin anlamlı fark gösterdiği (p<0,001) tespit edildi. Bu farklılığa neden olan faktörlerin tespiti için yapılan post-hoc analizlerde KML ve ALL gruplarında değerlerin en yüksek olduğu, MDS ve AML hastalarında ise en düşük olduğu görüldü.



Şekil 4.2. Hastaların tanılarına göre Vitamin B12 dağılımları

Hastaların cinsiyet ve tanılarına göre ferritin değerlerinin dağılımı, tüm hastalarda ortalama serum ferritin konsantrasyonu 154,2±222,4 ng/mL idi. Her iki cinsiyet arasında yapılan karşılaştırmalarda ise kadın hastalarda serum ferritin düzeylerinin erkek hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük olduğu gözlendi (p=0,022).

Hastaların tanı gruplarına göre ferritin değerlerinin dağılımları ortalama serum ferritin konsantrasyonu ALL grubunda 249,7±185,1 ng/mL, AML grubunda 272,4±376,2 ng/mL, HL grubunda 125,1±130,1 ng/mL, KLL grubunda 154,7±282,0 ng/mL, KML grubunda 142,3±208,7 ng/mL, MDS grubunda 192,1±190,0 ng/mL, MM grubunda 192,1±190,0 ng/mL, NHL grubunda 93,6±100,2 ng/mL, PV grubunda 30,2±35,5 ng/mL ve sağlıklı kontrollerde 57,2±44,2 olarak bulundu. Yapılan istatistiksel değerlendirmelerde gruplar arasında ferritin değerlerinin anlamlı fark gösterdiği tespit edildi(p<0,001). Bu farklılığa neden olan faktörlerin tespiti için yapılan post-hoc analizlerde ortalama serum ferritin konsantrasyonunun ALL, AML, MDS ve MM gruplarında en yüksek ve PV grubun en düşük olduğu saptandı.

Hastaların cinsiyet ve tanılarına göre folik asit değerlerinin dağılımı, tüm hastalarda folik asit değerleri 7,1±3,5 ng/mL idi. Her iki cinsiyet arasında yapılan karşılaştırmalarda ise folik asit değerlerinin dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=0,138).

Hastaların tanı gruplarına göre folik değerlerinin dağılımlarına göre ALL grubunda 5,2±1,5 ng/mL, AML grubunda 7,1±3,8 ng/mL, HL grubunda 6,5±3,3 ng/mL, KLL grubunda 7,0±3,9 ng/mL, KML grubunda 7,8±3,4 ng/mL, MDS grubunda 8,1±3,4 ng/mL, MM grubunda 8,1±3,4 ng/mL, NHL grubunda 7,2±4,2 ng/mL, PV grubunda 8,7±2,3 ng/mL, sağlıklı kontrollerde 6,5±2,5 ng/mL olduğu görüldü. Yapılan istatistiksel değerlendirmelerde tanı grupları arasında folik asit değerlerinin anlamlı fark gösterdiği (p=0,043) tespit edildi. Bu farklılığa neden olan faktörlerin tespiti için yapılan post-hoc analizlerde PV grubundaki değerlerin en yüksek ve ALL grubundaki değerlerin en düşük olduğu, diğer tanı gruplarındaki değerlerin ise benzer olduğu tespit edildi.

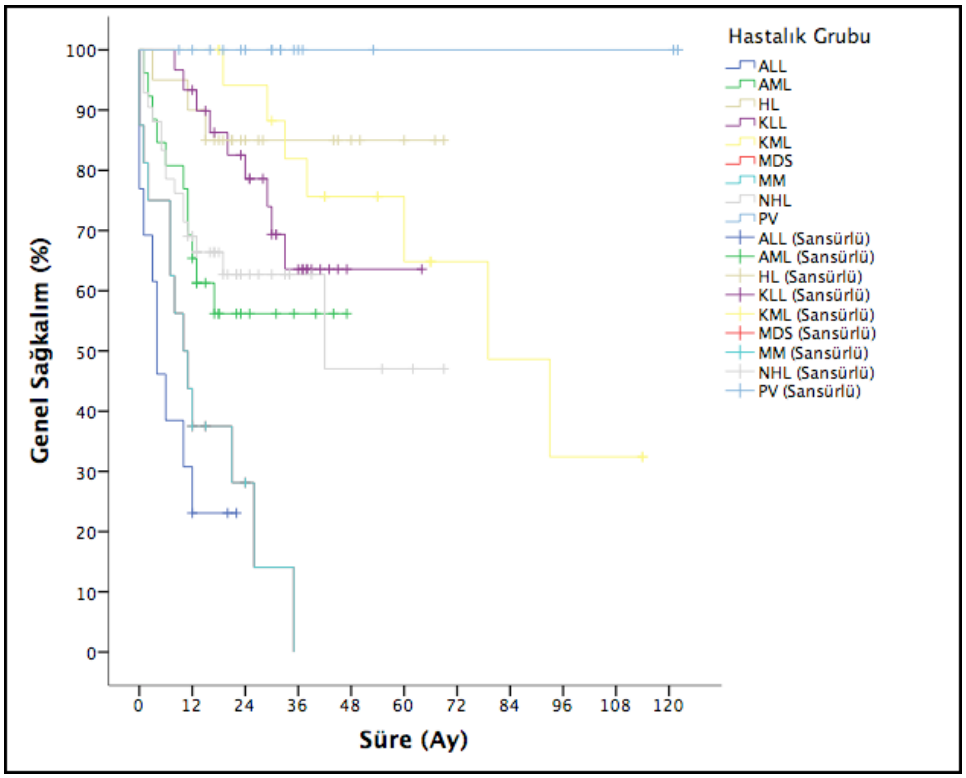
Hematolojik maligniteleri olan hasta grubunun tanı anından son kontrol tarihine kadar geçen süre içindeki ortanca genel sağ kalımlarının 60 ay olduğu (SH: 17,4 ay; %95 GA: 25,9-94,0 ay) tespit edildi.

Tüm tanı grupları bir arada değerlendirildiğinde 1 yıllık genel sağ kalım oranlarının %71,8, 2 yıllık genel sağ kalım oranlarının %64,3, 3 yıllık genel sağ kalım oranlarının %55,1ve 5 yıllık genel sağ kalım oranlarının %48,9 olduğu tespit edilmiştir.

Cinsiyetler arasında yapılan karşılaştırmalarda ortanca genel sağ kalımların erkeklerde 79 ay (SH: 28,5 ay; %95 GA: 23,1-134,9 ay), kadınlarda ise 60 ay (SH:17,4 ay; %95 GA:25,9-94,0 ay) olduğu tespit edildi. Ortanca genel sağ kalımlar cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiyordu (p=0,189).

Cinsiyetlere göre genel sağ kalım oranları değerlendirildiğinde erkeklerde 1 yıllık genel sağ kalımın %72, 2 yıllık genel sağ kalımın %63,9, 3 yıllık genel sağ kalımın %52,7 ve 5 yıllık genel sağ kalımın %50,2 olduğu görüldü. Bu değerlerin kadınlarda ise 1 yıllık %71,4, 2 yıllık %64,9, 3 yıllık %59,7 ve 5 yıllık %46,7 olduğu tespit edildi.

Hastaların tanı grupları arasında yapılan sağ kalım karşılaştırmalarda PV grubunda mortalite izlenmediği, geri kalan tanı grupları arasında en düşük ortanca genel sağ kalımların 4 ay ile ALL grubunda olduğu (SH:1,8 ay; %95 GA: 0,5-7,5 ay), en uzun ortanca genel sağ kalım sürelerinin ise 79 ay ile KML grubunda olduğu (SH:17,6 ay; %95 GA: 44,4-113,6 ay) tespit edildi. Ortanca genel sağ kalımlar tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösteriyordu (p<0.001). Hastaların tanı gruplarına göre genel sağ kalımlarını gösteren Kaplan-Meier eğrisi Şekil 4.3'de sunulmuştur.



Şekil 4.3.Tanılara göre ortanca genel sağ kalımları gösteren Kaplan-Meier eğrisi

TARTIŞMA

Literatürde Vitamin B12'nin normal aralığının 200-700 pg/mL arasında geniş bir referans aralığında dağılım gösterdiği bildirilmekte olsa da tam olarak netleşmiş bir referans sınır değeri yoktur. Tanısal plazma kobalamin düzeylerinin 400 pg/mL altında duyarlılık ve özgüllüğünün sınırlı olduğu bildirilmektedir (39). Bu nedenle 400 pg/mL altındaki değerlerde B12 eksikliği dışlanamadığı gibi normal referans aralıklarında dahi eksiklik belirti ve bulguları tespit edilebilir (40). Yine benzer şekilde Vitamin B12'nin üst sınırı hakkında da net bir bilgi mevcut değildir. Bizim çalışmamızda ise hastanemiz laboratuvarlarında kullanılan referans aralık olan 126,5-505 pg/mL değerleri normal aralığın alt ve üst sınırları olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde, çeşitli hematolojik hastalık gruplarındaki hastaların ortalama yaşlarının 52,1 yıl ile 67,0 yıl arasında değiştiği görülmektedir. Nitekim literatürde de çeşitli çalışmalarda bu hastalıklarda ortalama tanı yaşı yaklaşık 50-60 yaş olarak bildirilmiş olup çalışma grubumuzdaki hastaların ortalama yaşları bu açıdan literatürle uyumludur.

Bizim çalışmamızda da, literatürdeki bu genel bilgilerin ışığında, hematolojik malignitesi olan hastalarda Vitamin B12 düzeylerinin nasıl bir değişim gösterdiğini ve bu değişimlerin hastaların genel sağ kalımları üzerinde herhangi bir prognostik değerinin bulunup bulunmadığını tespit etmeyi amaçladık. Elde ettiğimiz sonuçlara göre Vitamin B12 seviyeleri hematolojik malignitelerde %69,2 oranında normal değerlerde tespit edilirken, hastaların %11,9'unda normalin altında, %18,9'unda ise üstünde idi. Çalışmamızda en yüksek vitamin B12 düzeyi KML hastalarında saptanmıştır. Literatürdeki çalışmaların sonuçları ile birlikte değerlendirdiğimizde biz bu hastalardaki vitamin B12 düzeylerindeki artışın lökosit kaynaklı haptokorin üretiminde meydana gelen artış ve dolayısıyla serum haptokorin düzeyinin yükselmesi olduğunu düşünüyoruz. Nitekim çalışma grubu lökosit sayısı yönünden incelendiğinde KML grubunda lökosit sayısının diğer gruplara göre belirgin olarak yüksek olduğunu görüyoruz ki bu da haptokorinle ilişkili savımızı destekleyen bir bulgudur. Nitekim literatürde de yüksek serum Vitamin B12 seviyelerinin farklı mekanizmalara bağlı olarak görüldüğü bildirilmiştir. Bu mekanizmalar arasında taşıyıcı bir protein olan, miyeloid, hepatik ve diğer hücre tipleri tarafından sentezlenen ve haptokorin olarak da isimlendirilen plazma transkobalamin I/III seviyelerindeki yükseklikler, artmış hepatik sitoliz, karaciğerde azalmış Vitamin B12 klirensi, karaciğer tarafından transkobalamin II üretimindeki azalma ve buna bağlı olarak periferik dokularda birikim ya da terapötik uygulamalara bağlı sekonder etkiler sayılabilir (48). Bunlar dışında dolaşımdaki kobalamin bağlayıcı proteinlerin ve antikorların da yüksek plazma kobalamin seviyelerine neden olabileceği bildirilmiştir (49,50). Ancak, yüksek Vitamin B12 seviyelerinin izlendiği hastalarda artmış mortalitenin altında yatan herhangi farklı bir mekanizmanın varlığı ise hala net olarak ortaya konmamıştır.

Vurgulamak istediğimiz bir nokta da şudur; lökosit yüksekliğiyle seyreden hematolojik malignitelerde artmış haptokorin düzeyi nedeniyle yüksek ölçülen serum vitamin B12 düzeyleri, vitamin B12'nin biyolojik olarak aktif formunu yansıtmamaktadır. Bu hastalarda standart laboratuar yöntemleriyle ölçülen serum vitamin B12 seviyeleri normal olmasına rağmen, biyolojik olarak aktif vitamin B12 miktarı düşük olabilir. Dolayısıyla gerçekte vitamin B12 eksikliği ve buna bağlı klinik belirti ve bulguları olan bazı hastalara sadece serum Vitamin B12 seviyesi bakarak doğru tanı koyulması mümkün olmayabilir. Teorik olarak belirgin olarak yükselmiş plazma kobalamin seviyeleri varlığında bile fonksiyonel eksiklikler görülebileceği bildirilmiş ve bazı çalışmalarda, yüksek plazma Vitamin B12 seviyeleri olan hastalarda bile fonksiyonel vitamin B12 eksikliğine bağlı nörolojik ve/veya hematolojik komplikasyonlar gelişebileceği bildirilmiştir (47,52,53). Bilindiği gibi, fonksiyonel kobalamin düzeyi, kobalamine bağlı enzimlerin aktiviteleri ile takip edilebilir. Prensipte bu durum dolaşımdaki kobalamin ile değil intrasellüler kobalamin ile ilişkilidir. Bu nedenle metionin sentaz ve metilmalonil-CoA mutazın substratları olan homosistein ile metilmalonik asitin plazma konsantrasyonlarının, Vitamin B12 fonksiyonel eksikliğinin tespitinde diagnostik değerinin olduğu bildirilmiştir (54). Bazı çalışmalarda hafif azalmış ya da normal kobalamin seviyelerinin varlığında hematolojik ve/veya nörolojik semptomların fonksiyonel bir kobalamin eksikliğini işaret edebileceği bildirilmektedir (55). Bu nedenle lökosit sayısı yüksek olan, semptom ve bulguları Vitamin B12 eksikliği düşündüren ancak ölçülen serum Vitamin B12 düzeyi normal olan hastalarda serum holotranskobolamin düzeyi, serum homosistein düzeyi yada serum veya idrar metilmalonik asit düzeyi gibi yardımcı tetkiklerin yapılması gerektiği kanaatindeyiz. Nitekim literatürde de bazı çalışmalarda, siroz ve KML hastalarında bu yüksek plazma kobalamini-homosistein ve/veya metilmalonik asit paradoksu gösterilmiştir (56). Çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle çalışma grubundaki hastalarda fonksiyonel vitamin B12 eksikliği ve buna bağlı klinik bulguların mevcut olup olmadığı değerlendirilememiştir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Hasta grubunda tanı dağılımı ALL %5,6; AML %11,3; HL %8,7; KLL %13; KML %8,7; MDS %6,9; MM %6,9; NHL %18,6 ve PV %7,3; Sağlıklı Kontrol %13,0 idi.

Tüm grubun yaş ortalaması 56,3,7±15,8 yıl, erkeklerin 57,4±15,0 yıl, kadınların 54,9±16,9 yıldı ve cinsiyetler arasında yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0,372).

Tüm hastalarda Vitamin B12 değerleri 344,9±279,0 pg/mL idi ve kadınlar ile erkekler arasında Vitamin B12 değerlerinin dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,129).

Vitamin B12 değerleri ALL hastalarında 524,5±442,6 pg/mL, AML hastalarında 240,9±178,0 pg/mL, HL hastalarında 338,1±196,0 pg/mL, KLL hastalarında 280,8±262,9 pg/mL, KML hastalarında 596,0±428,3 pg/mL, MDS hastalarında 216,4±164,3 pg/mL, MM'da 295,1±138,9 pg/mL ve NHL'de 370,3±332,2 pg/mL, PV'da 331,7±167,2 pg/mL, Sağlıklı Kontol gubunda 324,4±107,1 pg/mL idi. Tanılar arasında Vitamin B12 değerlerinin anlamlı fark gösterdiği ($p<0,001$) tespit edildi.

Lökosit yüksekliğiyle seyreden hematolojik malignitelerde artmış haptokorin düzeyi nedeniyle yüksek ölçülen serum vitamin B12 düzeyleri, vitamin B12'nin biyolojik olarak aktif formunu yansıtmamaktadır. Bu hastalarda standart laboratuar yöntemleriyle ölçülen serum vitamin B12 seviyeleri normal olmasına rağmen, biyolojik olarak aktif vitamin B12 miktarı düşük olabilir. Dolayısıyla gerçekte vitamin B12 eksikliği ve buna bağlı klinik belirti ve bulguları olan bazı hastalara sadece serum Vitamin B12 seviyesi bakarak doğru tanı koyulması mümkün olmayabilir. Bu nedenle lökosit sayısı yüksek olan, semptom ve bulguları Vitamin B12 eksikliği düşündüren ancak ölçülen serum Vitamin B12 düzeyi normal olan hastalarda serum holotranskobolamin düzeyi, serum homosistein düzeyi yada serum veya idrar metilmalonik asit düzeyi gibi yardımcı tetkiklerin yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Hematolojik malignitesi olan hastalarda serum siyanokobalamin, folik asit ve ferritin düzeylerinin prognostik değerlerinin daha net olarak saptanması için daha geniş hasta sayılarını içeren, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1.Robscheit-Robbins, F.S.,Whipple, G.H. (1929) Blood Regeneration in Severe Anemia : Xiv. A Liver Fraction Potent in Pernicious Anemia Fed Alone and Combined with Whole Liver, Liver Ash and Fresh Bile. *J Exp Med*, 49 (2), 215-227.

2.Üstdal M, Karaca L, Testereci H, Kuş S, Paşaoğlu H,Y, T.r.z. (2005). Biyokimya. (1 bs., s. 841-898). Ankara: Pelikan Yayıncılık

3.Sviri, S., Khalaila, R., Daher, S., Bayya, A., Linton, D.M., Stav, I. ve diğerleri. (2012) Increased Vitamin B12 levels are associated with mortality in critically ill medical patients. *Clinical Nutrition*, 31 (1), 53-59.

4.Tokullugil A, Dirican M,Ulukaya E. (1997). Vitaminler. Tokullugil A, Dirican M & Ulukaya E (Ed.). Lippincott's Biyokimya (s. 319-342). İstanbul: Nobel tıp kitabevleri

5.McCormick DB,HL, G. (1999). Vitamins. Burtis CA & Ashwood ER (Ed.). Tietz Textbook Of Clinical Chemistry (c. 3, s. 999-1028). Philadelphia: Saunders

6.Lee GR,Herbert VD. (1999). Nutritional factors in the production and function of erythrocytes. Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP & Rodgers GM (Ed.). Wintrobe's Clinical Hematology (c. 1, s. 228–267.). Williams and Wilkins: Baltimore

7.Donaldson, R.M., Jr. (1985) How does cobalamin (vitamin B12) enter and traverse the ileal cell? *Gastroenterology*, 88 (4), 1069-1071.

8.Miller SM,M, M. (2003). Nutritional Status Assesment. Anderson SC & C. S (Ed.). Clinical Chemistry Concept and Applications (s. 579-611). New York: Mc Graw Hill

9.Baik, H.W.,Russell, R.M. (1999) Vitamin B12 deficiency in the elderly. *Annu Rev Nutr*, 19, 357-377.

10.Ermens, A.A.M., Vlasveld, L.T.,Lindemans, J. (2003) Significance of elevated cobalamin (vitamin B12) levels in blood. *Clinical Biochemistry*, 36 (8), 585-590.

11.Bhavagan NV. (2002). Vitamin metabolism. Bhavagan NV (Ed.). Medical Biochemistry (4 bs., s. 901-928). Florida: Hartcourt Academic Press

12.Wolters, M., Strohle, A.,Hahn, A. (2004) Cobalamin: a critical vitamin in the elderly. *Prev Med*, 39 (6), 1256-1266.

13.Oh, R.,Brown, D.L. (2003) Vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician*, 67 (5), 979-986.

14.Dankı D, Telci Ş, Dilbaz N,Okay İT. (2006) B12 Vitamini Eksikliğine Bağlı Psikotik Bozukluk. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 16, 109-113.

15.Dommisse, J. (1991) Subtle vitamin-B12 deficiency and psychiatry: a largely unnoticed but devastating relationship? *Med Hypotheses*, 34 (2), 131-140.

16.Babior BM,Bunn HF. (1991). Megaloblastic Anemias. Wilson JD, Braunwald E & Isselbacher KJ (Ed.). Harrison's Principles of Internal Medicine (12 bs., s. 1523-1529). New York: McGraw Hill

17.Arendt, J.F.,Nexo, E. (2012) Cobalamin related parameters and disease patterns in patients with increased serum cobalamin levels. *PLoS One*, 7 (9), e45979.

18.Chiche, L., Jean, R., Romain, F., Roux, F., Thomas, G., Canavese, S. ve diğerleri. (2008) [Clinical implications of high cobalamin blood levels for internal medicine]. *Rev Med Interne*, 29 (3), 187-194.

19.Lildballe, D.L., Nguyen, K.Q., Poulsen, S.S., Nielsen, H.O.,Nexo, E. (2011) Haptocorrin as marker of disease progression in fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol*, 37 (1), 72-79.

20.Norredam, K., Chainuvati, T., Gimsing, P., Hippe, E.,Viranuvatti, V. (1983) Plasma cobalamin and transcobalamin in patients with primary carcinoma of the liver. A study from Thailand. *Scand J Gastroenterol*, 18 (2), 229-232.

21.Carmel, R.,Eisenberg, L. (1977) Serum vitamin B12 and transcobalamin abnormalities in patients with cancer. *Cancer*, 40 (3), 1348-1353.

22.Wakatsuki, Y., Inada, M., Kudo, H., Oshio, G., Masuda, T., Miyake, T. ve diğerleri. (1989) Immunological characterization and clinical implication of cobalamin binding protein in human gastric cancer. *Cancer Res*, 49 (11), 3122-3128.

23.Gimsing, P., Overballe-Petersen, C.,Hippe, E. (1995) Cobalamin and cobalamin-binding proteins in plasma related to the clinical condition in chronic myelogenous leukemia. *Leukemia*, 9 (9), 1604-1609.

24.Zittoun, J., Zittoun, R., Marquet, J.,Sultan, C. (1975) The three transcobalamins in myeloproliferative disorders and acute leukaemia. *Br J Haematol*, 31 (3), 287-298.

25.Collin, S.M., Metcalfe, C., Refsum, H., Lewis, S.J., Zuccolo, L., Smith, G.D. ve diğerleri. (2010) Circulating folate, vitamin B12, homocysteine, vitamin B12 transport proteins, and risk of prostate cancer: a case-control study, systematic review, and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 19 (6), 1632-1642.

26.Johansson, M., Relton, C., Ueland, P.M., Vollset, S.E., Midttun, O., Nygard, O. ve diğerleri. (2010) Serum B vitamin levels and risk of lung cancer. *JAMA*, 303 (23), 2377-2385.

27.Gimsing, P. (1998) Cobalamin metabolism in chronic myelogenous leukemia. *Dan Med Bull*, 45 (5), 459-479.

28.Gimsing, P. (1995) Cobalamin forms and analogues in plasma and myeloid cells during chronic myelogenous leukaemia related to clinical condition. *Br J Haematol*, 89 (4), 812-819.

29.Omer, A., Finlayson, N.D., Shearman, D.J., Samson, R.R.,Girdwood, R.H. (1970) Erythrocyte vitamin B12 activity in health, polycythemia, and in deficiency of vitamin B12 and folate. *Blood*, 35 (1), 73-82.

30.Rachmilewitz, B., Manny, N.,Rachmilewitz, M. (1977) The transcobalamins in polycythaemia vera. *Scand J Haematol*, 19 (5), 453-462.

31.Carmel, R. (1985) The distribution of endogenous cobalamin among cobalamin-binding proteins in the blood in normal and abnormal states. *Am J Clin Nutr*, 41 (4), 713-719.

32.Rachmilewitz, B., Rachmilewitz, M., Moshkowitz, B.,Gross, J. (1971) Serum transcobalamin in myeloid leukemia. *J Lab Clin Med*, 78 (2), 275-288.

33.Rachmilewitz, D., Rachmilewitz, E.A., Polliack, A.,Hershko, C. (1972) Acute promyelocytic leukaemia: a report of five cases with a comment on the diagnostic significance of serum vitamin B 12 determination. *Br J Haematol*, 22 (1), 87-92.

34.Gilbert, H.S., Krauss, S., Pasternack, B., Herbert, V.,Wasserman, L.R. (1969) Serum vitamin B12 content and unsaturated vitamin B12-binding capacity in myeloproliferative disease. Value in differential diagnosis and as indicators of disease activity. *Ann Intern Med*, 71 (4), 719-729.

35.Gimsing, P.,Nexo, E. (1989) Cobalamin-binding capacity of haptocorrin and transcobalamin: age-correlated reference intervals and values from patients. *Clin Chem*, 35 (7), 1447-1451.

36.Manzanares, W.,Hardy, G. (2010) Vitamin B12: the forgotten micronutrient for critical care. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 13 (6), 662-668.

37.Puntambekar, P., Basha, M.M., Zak, I.T.,Madhavan, R. (2009) Rare sensory and autonomic disturbances associated with vitamin B12 deficiency. *J Neurol Sci*, 287 (1-2), 285-287.

38.Smith, A.D.,Refsum, H. (2009) Vitamin B-12 and cognition in the elderly. *Am J Clin Nutr*, 89 (2), 707S-711S.

39.Herrmann, W., Schorr, H., Obeid, R.,Geisel, J. (2003) Vitamin B-12 status, particularly holotranscobalamin II and methylmalonic acid concentrations, and hyperhomocysteinemia in vegetarians. *Am J Clin Nutr*, 78 (1), 131-136.

40.Lesho, E.P.,Hyder, A. (1999) Prevalence of subtle cobalamin deficiency. *Arch Intern Med*, 159 (4), 407.

41.Tangün Y. (2000). Hematoloji Birinci Basamak Kursu Eğitim Kitabı. İzmir: Türk Hematoloji Derneği.

42.Koken K, Toprak D,Dogan N. (March 2009) Prevalence of cobalamin deficiency in Afyonkarahisar elderly population. *Clinical Biochemistry*, 42 (4-5), 344.

43.Ermens, A.A., Vlasveld, L.T.,Lindemans, J. (2003) Significance of elevated cobalamin (vitamin B12) levels in blood. *Clin Biochem*, 36 (8), 585-590.

44.Salles, N., Herrmann, F., Sakbani, K., Rapin, C.H.,Sieber, C. (2005) High vitamin B12 level: a strong predictor of mortality in elderly inpatients. *J Am Geriatr Soc*, 53 (5), 917-918.

45.Heinz, J., Kropf, S., Domrose, U., Westphal, S., Borucki, K., Luley, C. ve diğerleri. (2010) B vitamins and the risk of total mortality and cardiovascular disease in end-stage renal disease: results of a randomized controlled trial. *Circulation*, 121 (12), 1432-1438.

46.Sviri, S., Khalaila, R., Daher, S., Bayya, A., Linton, D.M., Stav, I. ve diğerleri. (2012) Increased Vitamin B12 levels are associated with mortality in critically ill medical patients. *Clin Nutr*, 31 (1), 53-59.

47.Carmel, R. (1975) Extreme elevation of serum transcobalamin I in patients with metastatic cancer. *N Engl J Med*, 292 (6), 282-284.

48.Andres, E., Serraj, K., Zhu, J.,Vermorken, A.J. (2013) The pathophysiology of elevated vitamin B12 in clinical practice. *QJM*, 106 (6), 505-515.

49.Carmel, R., Tatsis, B.,Baril, L. (1977) Circulating antibody to transcobalamin II causing retention of vitamin B12 in the blood. *Blood*, 49 (6), 987-1000.

50.Reynolds, E.H., Bottiglieri, T., Laundy, M., Stern, J., Payan, J., Linnell, J. ve diğerleri. (1993) Subacute combined degeneration with high serum vitamin B12 level and abnormal vitamin B12 binding protein. New cause of an old syndrome. *Arch Neurol*, 50 (7), 739-742.

51.Schwartz, M.,Bastrup-Madsen, P. (1968) A new vitamin B12 binding protein in serum causing excessively high serum vitamin B12 values. *Scand J Haematol*, 5 (1), 35-40.

52.Bolann, B.J., Solli, J.D., Schneede, J., Grottum, K.A., Loraas, A., Stokkeland, M. ve diğerleri. (2000) Evaluation of indicators of cobalamin deficiency defined as cobalamin-induced reduction in increased serum methylmalonic acid. *Clin Chem*, 46 (11), 1744-1750.

53.Stabler, S.P., Allen, R.H., Savage, D.G.,Lindenbaum, J. (1990) Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency. *Blood*, 76 (5), 871-881.

54.Gimsing, P.,Hippe, E. (1978) Increased concentration of transcobalamin I in a patient with metastatic carcinoma of the breast. *Scand J Haematol*, 21 (3), 243-249.

55.Nexo, E., Olesen, H., Norredam, K.,Schwartz, M. (1975) A rare case of megaloblastic anaemia caused by disturbances in the plasma cobalamin binding proteins in a patient with hepatocellular carcinoma. *Scand J Haematol*, 14 (5), 320-327.

56.Hagelskjaer, L.,Rasmussen, K. (1992) Methylmalonic acid concentration in serum not affected in hepatic disease. *Clin Chem*, 38 (4), 493-495.

57.Mason, J.B.,Levesque, T. (1996) Folate: effects on carcinogenesis and the potential for cancer chemoprevention. *Oncology (Williston Park)*, 10 (11), 1727-1736, 1742-1723; discussion 1743-1724.

58.Zhang, S., Hunter, D.J., Hankinson, S.E., Giovannucci, E.L., Rosner, B.A., Colditz, G.A. ve diğerleri. (1999) A prospective study of folate intake and the risk of breast cancer. *JAMA*, 281 (17), 1632-1637.

59.Zhang, Y.F., Shi, W.W., Gao, H.F., Zhou, L., Hou, A.J.,Zhou, Y.H. (2014) Folate intake and the risk of breast cancer: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *PLoS One*, 9 (6), e100044.

60.Stolzenberg-Solomon, R.Z., Albanes, D., Nieto, F.J., Hartman, T.J., Tangrea, J.A., Rautalahti, M. ve diğerleri. (1999) Pancreatic cancer risk and nutrition-related methyl-group availability indicators in male smokers. *J Natl Cancer Inst*, 91 (6), 535-541.

61.Glynn, S.A., Albanes, D., Pietinen, P., Brown, C.C., Rautalahti, M., Tangrea, J.A. ve diğerleri. (1996) Colorectal cancer and folate status: a nested case-control study among male smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 5 (7), 487-494.

62.Butterworth, C.E., Jr., Hatch, K.D., Gore, H., Mueller, H.,Krumdieck, C.L. (1982) Improvement in cervical dysplasia associated with folic acid therapy in users of oral contraceptives. *Am J Clin Nutr*, 35 (1), 73-82.

63.Vollset, S.E., Clarke, R., Lewington, S., Ebbing, M., Halsey, J., Lonn, E. ve diğerleri. (2013) Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during the randomised trials: meta-analyses of data on 50,000 individuals. *Lancet*, 381 (9871), 1029-1036.

64.Jatoi, A., Daly, B.D., Kramer, G.,Mason, J.B. (2001) Folate status among patients with non-small cell lung cancer: a case-control study. *J Surg Oncol*, 77 (4), 247-252.

65.Heimburger, D.C., Alexander, C.B., Birch, R., Butterworth, C.E., Jr., Bailey, W.C.,Krumdieck, C.L. (1988) Improvement in bronchial squamous metaplasia in smokers treated with folate and vitamin B12. Report of a preliminary randomized, double-blind intervention trial. *JAMA*, 259 (10), 1525-1530.

66.Saito, M., Kato, H., Tsuchida, T.,Konaka, C. (1994) Chemoprevention effects on bronchial squamous metaplasia by folate and vitamin B12 in heavy smokers. *Chest*, 106 (2), 496-499.

67.Dai, W.M., Yang, B., Chu, X.Y., Wang, Y.Q., Zhao, M., Chen, L. ve diğerleri. (2013) Association between folate intake, serum folate levels and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*, 126 (10), 1957-1964.

68.Zhang, Y.F., Zhou, L., Zhang, H.W., Hou, A.J., Gao, H.F.,Zhou, Y.H. (2014) Association between folate intake and the risk of lung cancer: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *PLoS One*, 9 (4), e93465.

69.Speizer, F.E., Colditz, G.A., Hunter, D.J., Rosner, B.,Hennekens, C. (1999) Prospective study of smoking, antioxidant intake, and lung cancer in middle-aged women (USA). *Cancer Causes Control*, 10 (5), 475-482.

70.Qin, X., Cui, Y., Shen, L., Sun, N., Zhang, Y., Li, J. ve diğerleri. (2013) Folic acid supplementation and cancer risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cancer*, 133 (5), 1033-1041.

71.Armand, P., Kim, H.T., Cutler, C.S., Ho, V.T., Koreth, J., Alyea, E.P. ve diğerleri. (2007) Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood*, 109 (10), 4586-4588.

72.Bazuaye, G.N., Buser, A., Gerull, S., Tichelli, A.,Stern, M. (2012) Prognostic impact of iron parameters in patients undergoing allo-SCT. *Bone Marrow Transplant*, 47 (1), 60-64.

73.Potter, V.T., Krishnamurthy, P., Barber, L.D., Lim, Z., Kenyon, M., Ireland, R.M. ve diğerleri. (2014) Long-term outcomes of alemtuzumab-based reduced-intensity conditioned hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia secondary to myelodysplastic syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant*, 20 (1), 111-117.

74.Armand, P., Sainvil, M.M., Kim, H.T., Rhodes, J., Cutler, C., Ho, V.T. ve diğerleri. (2012) Does iron overload really matter in stem cell transplantation? *Am J Hematol*, 87 (6), 569-572.

75.Cazzola, M., Della Porta, M.G.,Malcovati, L. (2008) Clinical relevance of anemia and transfusion iron overload in myelodysplastic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 166-175.

76.Delavigne, K., Berard, E., Bertoli, S., Corre, J., Duchayne, E., Demur, C. ve diğerleri. (2014) Hemophagocytic syndrome in patients with acute myeloid leukemia undergoing intensive chemotherapy. *Haematologica*, 99 (3), 474-480.

77.Alkhateeb, A.A.,Connor, J.R. (2013) The significance of ferritin in cancer: anti-oxidation, inflammation and tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta*, 1836 (2), 245-254.

78.Lebon, D., Vergez, F., Bertoli, S., Harrivel, V., De Botton, S., Micol, J.B. ve diğerleri. (2015) Hyperferritinemia at diagnosis predicts relapse and overall survival in younger AML patients with intermediate-risk cytogenetics. *Leuk Res*, 39 (8), 818-821.

79.Arosio, P., Ingrassia, R.,Cavadini, P. (2009) Ferritins: a family of molecules for iron storage, antioxidation and more. *Biochim Biophys Acta*, 1790 (7), 589-599.

80.Kikyo, N., Hagiwara, K., Yazaki, Y.,Okabe, T. (1995) Growth stimulation of ferritin of human leukemia cells in vitro. *J Cancer Res Clin Oncol*, 121 (2), 76-78.

Presentation ID/Sunum No= 133

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Tiroktoksikoz Ayırıcı Tanısında Serbest Tiroid Hormon Düzeyleri ve T3/T4 Oranının Önemi

Dr. Murat Çalapkulu[1], Dr. Muhammed Erkam Sencar[1], Dr. Davut Sakız[2], Dr. İlknur Öztürk Ünsal[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği
[2]Mardin Devlet Hastanesi

GİRİŞ

Tirotoksikoz, serumda tiroid hormonlarının fazlalığı ile karakterize bir durumdur. Hipertiroidizm ise tirotoksikozun alt grubu olup tiroid hormonlarının tiroid bezinden aşırı sentezlenmesi ve salgılanması sonucu yüksek serum tiroid hormon seviyeleri ile karakterize tabloya verilen isimdir. En yaygın nedenler Graves hastalığı (GD), toksik nodüler guatr (TNG) ve toksik multinodüler guatrdır. GD, TNG ve subakut tiroiditin (SAT) tedavi yaklaşımları farklı olduğundan ayırıcı tanı önemlidir. Bu çalışmada, serbest tiroid hormonlarını ve T3/T4 oranını inceleyerek bu parametrelerin ayırıcı tanıdaki etkinliğini belirlemeye çalıştık.

YÖNTEM

Bu çalışmaya 2018-2020 yılları arasında merkezimize tirotoksikoz kliniği ile başvuran; GD, TNG ve SAT tanısı alan 18 yaşından büyük 150 hasta alındı. Hastaların demografik ve laboratuvar verileri dosyaları taranarak kaydedildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların %74'ü kadın, %26'sı erkekti ve ortalama yaş 50±15 yıl olarak saptandı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri tablo-1'de belirtilmiştir. Hipertiroidi grubunda serbest T3 (p:0.03) ve T3/T4 ($p<0.001$) oranı SAT hastalarına göre daha yüksek saptanırken T4 düzeyinde (p:0.56) anlamlı bir farklılık saptanmadı. TSH düzeyi SAT hastalarında daha yüksek saptandı (p:0.02). Hipertiroidik hastalar GD ve TNG olmak üzere iki gruba ayrılıp değerlendirildiğinde T3/T4 oranında anlamlı bir farklılık saptanmazken (p:0.8) GD'nda fT3 ($p<0.001$) ile fT4 ($p<0.001$) düzeyi daha yüksek saptandı ve TSH düzeyi ($p<0.001$) daha düşük saptandı.

Tablo-1: Tirotoksik hastaların tanılarına göre demografik ve klinik özellikleri

	GH	**TNG**	**SAT**	**p**
YAŞ	51±10	58.1±18	41.4±10	**<0.001**
CİNSİYET (F/M)	33/17	41/9	37/13	0.19
fT3	11.8±7.2	4.7±2.9	5±1.8	**<0.001**
fT4	2.8±1.5	1.28±0.6	1.9±0.94	**0.001**
TSH	0.003 (0.001-0.35)	0.04 (0.003-1.1)	0.02 (0.003-2.3)	**<0.001**
T3/T4	4.1±1.3	4±1.6	2.6±0.6	**<0.001**

TARTIŞMA

Tirotoksik durumların ayırıcı tanısında fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme bulguları etiyolojiye yönelik önemli ipuçları verir. Özellikle ağrılı bir tiroid bezi, yüksek akut faz reaktanları, ultrasonda hipoekoik alanlar ve RAİU'de azalmış tutulum SAT düşündürürken hastalarda orbitopati olması, ultrasonda aşırı kanlanan tirodi bezi RAİU'de artmış tutulum GD'nı düşündürür. ATA/AACE kılavuzları total T3/T4 oranını tiroid sintigrafisi ve RAIU yapılamadığında GD tanısı için alternatif bir yöntem olarak önermektedir (1). Serum tiroksin bağlayıcı globulin birçok durumdan etkilendiğinden total T4 ve T3 ölçümleri yanıltabilir. Bu nedenle günümüzde serbest tiroid hormonlarının ölçümü tirotoksikoz tanısında kullanılmaktadır. Hiperaktif bezden T3 hormonu T4'e göre daha fazla salgılandığı için T3/T4 oranının hipertiroidi hastalarında tiroidit hastalarına kıyasla daha fazla artması beklenir (2). Türkiye'de yapılan bir çalışmada tirotoksikoz ile başvuran hastalarda tT3 ve T4 düzeyleri değerlendirilmiş ve GH'ında T3 düzeyi daha yüksek saptanmıştır (3). Tayland'da yapılan ve 548 hastayı içeren bir çalışmada T3/T4 oranı GD'nda 4.62±2 olarak saptanırken SAT hastalarında 2.73±0.5 olarak saptanmıştır (4). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak serbest T3 ve T4 düzeyi GD'ında yüksek saptandı. Hipertiroidik grupta T3/T4 oranı SAT hastalarına kısyasla daha yüksek saptandı. Bu çalışmanın sonucunda serbest tiroid hormonlarındaki artış durumu ve T3/T4 oranına bakarak GD, TNG ve SAT hastaları arasında ayırıcı tanı yapabileceğimizi gösterdik.

Anahtar kelimeler: Tirotoksikoz, hipertiroidi, serbest T3, serbet T4, T3/T4 oranı

Referanslar

1-) Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall IR, Montori VM, Rivkees SA, Ross DS, Sosa JA, Stan MN; American Thyroid Association; American Association of Clinical Endocrinologists. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Thyroid. 2011 Jun;21(6):593-646. doi: 10.1089/thy.2010.0417. Epub 2011 Apr 21. Erratum in: Thyroid. 2011 Oct;21(10):1169. Erratum in: Thyroid. 2012 Nov;22(11):1195. PMID: 21510801.

2-) Shigemasa C, Abe K, Taniguchi S, Mitani Y, Ueda Y, Adachi T, et al. Lower serum free thyroxine (T4) levels in painless thyroiditis compared with Graves' disease despite similar serum total T4 levels. J Clin Endocrinol Metab 1987;65:359-63

3-) Sümbül HE, Acıbucu F. Graves' disease and thyroiditis can be differentiated using only free thyroid hormone levels. The European Research Journal 2020;6(4):314-318

4-) Sriphrapradang C, Bhasipol A. Differentiating Graves' disease from subacute thyroiditis using ratio of serum free triiodothyronine to free thyroxine. Ann Med Surg (Lond). 2016 Aug 8;10:69-72. doi: 10.1016/j.amsu.2016.07.024. PMID: 27570620; PMCID: PMC4990637.

Presentation ID/Sunum No= 133

Oral Presentation / Sözlü Sunum

The Importance of Free Thyroid Hormone Levels And T3/T4 Ratio In The Differential Diagnosis of Thyrotoxicosis

Dr. Murat Çalapkulu[1], Dr. Muhammed Erkam Sencar[1], Dr. Davut Sakız[2], Dr. İlknur Öztürk Ünsal[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği
[2]Mardin Devlet Hastanesi

OBJECTIVE

Thyrotoxicosis is a condition characterized by an excess of thyroid hormones in the serum. Hyperthyroidism is a subgroup of thyrotoxicosis, and it is the name given to the table characterized by high serum thyroid hormone levels as a result of excessive synthesis and secretion of thyroid hormones from the thyroid gland. The most common causes of thyrotoxicosis are Graves' disease (GD), toxic nodular goiter (TNG) and subacute thyroiditis (SAT). Differential diagnosis is important because treatment approaches of GD, TNG, and SAT are different. In this study, we tried to determine the effectiveness of free thyroid hormones and the T3 / T4 ratio in the differential diagnosis of thyrotoxicosis.

METHODS

In this study, 150 patients older than 18 years old who applied to our center with thyrotoxicosis clinic between 2018-2020 and were diagnosed with GD, TNG and SAT were included. Demographic and laboratory data of the patients were recorded by scanning their files.

RESULTS

74% of the patients included in the study were women and 26% were men, and the mean age was 50 ± 15 years. While the free T3 level (p: 0.03) and the ratio of T3 / T4 (p <0.001) was higher in the hyperthyroid group than the SATgroup, there was no significant difference in the T4 level (p: 0.56) between the groups. TSH level was found to be higher in SAT patients (p: 0.02) then hyperthyroid patients. When hyperthyroidic patients were divided into two groups as GD and TNG, there was no significant difference in T3 / T4 ratio (p: 0.8), while fT3 level (p <0.001) and fT4 level (p <0.001) were found to be higher in GD and TSH level (p < 0.001) was found to be lower in GD (Table 1).

	GH	**TNG**	**SAT**	**p**
Age	51±10	58.1±18	41.4±10	**<0.001**
Gender (F/M)	33/17	41/9	37/13	0.19
fT3	11.8±7.2	4.7±2.9	5±1.8	**<0.001**
fT4	2.8±1.5	1.28±0.6	1.9±0.94	**0.001**
TSH	0.003 (0.001-0.35)	0.04 (0.003-1.1)	0.02 (0.003-2.3)	**<0.001**
T3/T4	4.1±1.3	4±1.6	2.6±0.6	**<0.001**

DISCUSSION

Physical examination, laboratory and imaging findings provide important clues about etiology in the differential diagnosis of thyrotoxic conditions. Especially when a painful thyroid gland, high acute phase reactants, hypoechoic areas on ultrasound and decreased uptake in RAIU test suggests SAT disease and the presence of orbitopathy and increased uptake in RAIU of the thyroid gland with excess blood flow on ultrasound suggests GD. ATA/AACE guidelines recommend the total T3/T4 ratio as an alternative method for GD diagnosis when thyroid scintigraphy and RAIU cannot be performed (1). Since serum thyroxine binding globulin is affected by many conditions, total T4 and T3 measurements may mislead the clinician. Therefore, measurement of free thyroid hormones is frequently used in the diagnosis of thyrotoxicosis. Since T3 hormone is secreted more from the hyperactive gland than T4, the T3/T4 ratio is expected to increase more in hyperthyroid patients compared to thyroiditis patients (2). In a study conducted in Turkey, T3 and T4 levels evaluated in thyrotoxic patients and it was found to be T3 levels were higher in GD than other thyrotoxic patients (3). In a study conducted in Thailand with 548 patients, the T3/T4 ratio was found to be 4.62 ± 2 in GD, while it was found to be 2.73 ± 0.5 in SAT patients (4). In our study, in accordance with the literature, free T3 and T4 levels were found to be high in GD. T3/T4 ratio was higher in hyperthyroidic group than in SAT patients. As a result of this study, we showed that we can make differential diagnosis between GD, TNG and SAT patients by looking at the increase in free thyroid hormones and T3/T4 ratio.

References

1-) Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall IR, Montori VM, Rivkees SA, Ross DS, Sosa JA, Stan MN; American Thyroid Association; American Association of Clinical Endocrinologists. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Thyroid. 2011 Jun;21(6):593-646. doi: 10.1089/thy.2010.0417. Epub 2011 Apr 21. Erratum in: Thyroid. 2011 Oct;21(10):1169. Erratum in: Thyroid. 2012 Nov;22(11):1195. PMID: 21510801.

2-) Shigemasa C, Abe K, Taniguchi S, Mitani Y, Ueda Y, Adachi T, et al. Lower serum free thyroxine (T4) levels in painless thyroiditis compared with Graves' disease despite similar serum total T4 levels. J Clin Endocrinol Metab 1987;65:359-63

3-) Sümbül HE, Acıbucu F. Graves' disease and thyroiditis can be differentiated using only free thyroid hormone levels. The European Research Journal 2020;6(4):314-318

4-) Sriphrapradang C, Bhasipol A. Differentiating Graves' disease from subacute thyroiditis using ratio of serum free triiodothyronine to free thyroxine. Ann Med Surg (Lond). 2016 Aug 8;10:69-72. doi: 10.1016/j.amsu.2016.07.024. PMID: 27570620; PMCID: PMC4990637.

Presentation ID/Sunum No= 143

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Hipertrofik Kardiyomiyopati Hastalarında Stres Ekokardiyografi ve NT-pro BNP Düzeyi

Inst. Dr. Onur Baydar[1]

[1]*Koç Üniversitesi Hastanesi*

Özet

Amaç: Daha önceki çalışmalarda hipertrofik non- obstrüktif kardiyomiyopatili (HKMP) hastalarda; istirahat halinde bozulmuş sol ventrikül diyastolik fonksiyonu ve yüksek NT-pro BNP değeleri gösterilmiş olmasına rağmen, egzersizle diyastolik fonksiyon ve NT-pro BNP değeleri hakkında bilgiler kısıtlıdır. Bu çalışmamızda, HKMP hastlarda diastolik fonksiyonların ve NT-pro BNP değelerinin egzersiz öncesi sonrası değerlerinin araştırılması planlanmıştır. Methot: Toplam 20 adet HKMP hasta (52, 6±11, 3 yaş ; 12 (60%) erkek) ve 11 adet kontrol (46,4 ± 13,0 yaş; 8 (72,7%) erkek) çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara bisiklet ergometri ile stres ekokardiyografi yapılmıştır. İstirahat ve submaksimal egzersizdeki Mitral inflow (E/A ratio), septal mitral annulus velositeleri (E/E' ratio), ve NT-proBNP ölçülmüştür. Bulgular: HKMP hastlarında beklenildiği gibi istirahatte kontrol grubuna göre yüksek E/E' oranları ve NT-proBNP değerleri saptandı. (E/E' : 15,36 ±4,90 vs 7,97± 1, 44; p< 0.001, NT-proBNP: 348,25±215,71 pg/ml vs 37,27±11,93 pg/ml; p< 0.001). Egzersizle kontrol grubunda her iki parametrede de kontrol grubunda anlamlı artış olmazken, HKMP grubunda E/E' oranı ve NT-proBNP değerlerinde anlamlı artış saptandı. (E/E' : 23,83±10,85 vs 8,01±2,22; p< 0,001, NT-proBNP: 591,25±276,28 pg/ml vs 40,0± 12,03 pg/ml; p<0,001) . E/E' oranındaki ve NT-proBNP değerlerindeki artış sol atrium volumu (SAV) , interventriküler septum kaLınlığı (IVS), deselerasyon zamanı (DZ), arka duvar kalınlığı (AD) ve sol ventrikül kitlesi (SVK) ile korole saptandı. Sonuç: HKM hastalarında istirahat halinde diyastolik disfonksiyon ve artmış NT-proBNP değerleri saptanmanmakta ve bu patolojiler ezgersiz sırasında daha da kötüleşmektedir.

Anahtar kelimeler: Hipertrofik kardiyomiyopati, stres ekokardiyografi, NT-proBNP

Stress Echocardiography and NT-proBNP Levels in Hypertrophic Cardiomyopathy Running Title: Stress Echo and NT-proBNP in HCM

Abstract*:*

Purpose—Abnormal left ventricular (LV) diastolic function, and elevated NT-proBNP levels have been demonstrated in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) at rest, but there is lack of information about the prognostic value of exercise hemodynamics. In this prospective study, we aimed to examine the diastolic function, and NT- proBNP response to exercise in HCM.

Methods—Twenty patients (age, 52, 6±11, 3 years; 12 (60%) men) with diagnosis of nonobstructive HCM and 11 volunteers (age, 46,4 ± 13,0 years; 8 (72,7%) men) serving as controls performed incremental cycle ergometry (25 –W, 2 minutes). Mitral inflow (E/A ratio), septal mitral annulus velocities (E/E' ratio), and NT-proBNP levels were measured at rest and at submaximal exercise. *Results*—Higher E/E' ratio and NT-proBNP levels were detected at rest in HCM patients (E/E'ratio : 15,36 ±4,90 vs 7,97± 1, 44; p< 0.001, NT-proBNP: 348,25±215,71 pg/ml vs 37,27±11,93 pg/ml; p< 0.001). With exercise there was no significant elevation in controls, however E/E' ratio and, NT-proBNP levels incresed significantly in patients with HCM (E/E' ratio: 23,83±10,85 vs 8,01±2,22; p< 0,001, NT-proBNP: 591,25±276,28 pg/ml vs 40,0± 12,03 pg/ml; p<0,001). The rate of increase in E/E' ratio and NT-proBNP were correlated with LAV, IVS thickness, DT and LVM. ***Conclusions*—**Nonobstructive HCM patients have diastolic dysfunction, elevated filling pressures and NT-proBNP levels at rest and these abnormalities worsen during maximal exercise.

Keywords: Hypertrophic cardiomyopathy, Stress Echocardiography, NT- proBNP

Introduction:

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) which characterized by left ventricular (LV) hypertrophy, myofiber disarray, interstitial fibrosis, and disorganized myocardial architecture, is a genetically heterogeneous disease and associated with sarcomeric protein mutations (1). LV systolic ejection fraction is normal or supranormal in HCM patients, but all these complex structural abnormalities cause differentiated LV mechanics with diastolic dysfunction (2). Clinical symptoms in HCM patients are typically exercise-induced. With exercise or catecholamine stimulation, the decrease in diastolic filling period as well as myocardial ischemia will further lead to severe abnormalities of diastolic filling of the heart, with chest pain and/or an increase in pulmonary venous pressure causing dyspnea (3,4). Therefore, exercise evaluation seems essential (5-7).In previous studies, abnormal left ventricular (LV) diastolic function, filling pressures and elevated NT-proBNP levels have been demonstrated in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) at rest and exercise(3,4,8,9), but there is lack of information about the prognostic value of exercise hemodynamics. In this prospective study, we aimed to examine the diastolic function, filling pressures and NT- proBNP response to exercise in patients with hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy.

Methods

Study Sample

Twenty consecutive patients with a diagnosis of HCM were prospectively included in a single center (...). Echocardiography showed a maximal septal thickness of at least 15 mm in all patients, in the absence of another cardiac or systemic disease that could cause LV hypertrophy. All patients were in sinus rhythm and had LV ejection fraction >50%. Patients were excluded if echocardiography showed apical hypertrophy, a maximal instantaneous gradient of the left ventricular outflow tract >30 mm Hg on continuous wave Doppler examination (10) or significant valvular

disease. Patients were compared with 11 healthy volunteers with no evidence of cardiovascular disease and selected for similar sex and age distribution as in the HCM group.

Echocardiographic Data Acquisition

Images were obtained using a Vivid E9 echocardiograph (GE Healthcare, Horten, Norway) with a 3.5-MHz transducer. Screening echocardiography was performed in supine position. Resting and exercise echocardiography in eligible subjects was performed

on a dedicated exercise table for echocardiography in semisupine position with left lateral inclination. Bidimensional cineloops were recorded in parasternal short-axis views (basal and apical levels) and in 4- and 2-chambers views. For all measurements, 3 consecutive cardiac cycles were stored digitally for blinded offline analysis .

Echocardiographic Analysis

M-Mode measurements of the LV were obtained according to the American Society of Echocardiography recommendations (11). LV end-diastolic diameter, end-systolic diameter, end-diastolic posterior wall thickness, and septum thickness were measured. LV mass was calculated and indexed for height (2). LV ejection fraction was calculated by the biplane Simpson method. Mitral and tricuspid flows were obtained using pulsed Doppler in the four-chamber apical view, with the volume sample positioned on the edge of the valve leaflets, and the least possible gain and lowest possible filter in order to obtain the best definition. To characterize a restrictive pattern, the E and A wave peak velocities, isovolumetric relaxation time, deceleration time were measured, and the E/A ratio was calculated, and the estimated pulmonary artery pressure (PAP)and left ventricular outflow tract (LVOT) gradient were evaluated by continuous wave Doppler. TDI peak systolic (Sa) and diastolic velocities (Ea and Aa) at annular level were derived from apical views on the septal, lateral, inferior, and anterior (11).

Exercise Protocol

Patients taking beta blockers stopped medication at least 48 hours before the test. Subjects were installed on a semirecumbent e-Bike EL 240 V ergometer (GE Medical Systems Information Technologies GmbH, Freiburg, Germany), and resting data were

collected. After a warm-up period of 2 minutes at 25 W, the work load was increased at 2-minute intervals with 25-W increments, depending on heart rate response. Data were recorded when the 80 % of target heart rate was obtained .

NT pro-BNP Analysis

NT pro-BNP was determined in peripheral blood drawn from a forearm vein, in a dry tube kept in ice and centrifuged under refrigeration for 10 minutes at 3,000 rpm. Serum was separated for NT pro-BNP determination using electrochemiluminescence immunoassay. The blood samples for NT pro-BNP determination were collected during the performance of the echocardiogram at rest and maximal exercise.

Statistical Analysis

Results are expressed as mean+ SD. Continuous variables were compared by analysis of variance and differences in HRT variables between the CAD and control groups were adjusted for other clinical variables by multivariate analysis of variance. Comparisons of proportions were done by chi-square test, whereas correlation analyses were performed by the Pearson rank test. One-way Anova test was used for the analysis of more than two numeric variables. Statistical significance was assumed at $P< 0.05$. Statistical analysis was performed using SPSS for MS Windows, version 22.

Results:

There was not significant difference between the two groups in terms of age and gender. Characteristics of HCM patients and control subjects are presented in Table 1. Seven HCM patients were asymptomatic (New York Heart Association class I), and 13 patients were New York Heart Association class II. HCM patients showed larger left atrial volume and smaller LV end-diastolic and end-systolic diameters than control subjects. Septal thickness, LV mass, and ejection fraction were higher in these patients. We also found higher PAP and LVOT gradient at rest and exercise in HCM patients (Table 2-3).

There was significant difference between the two groups in terms of E/A ratio, IVRT and DT at rest (E/A ratio: 0,98± 0,48 vs 1,29± 0,15; p: 0,045, IVRT: 114,35± 7,42 ms vs 87,64± 5,71 ms; p< 0,001, DT: 234,95 ± 16,57 ms vs 168, 45 ± 16,50 ms; p< 0,001, in patients with HCM and control group, respectively). Higher E/E' ratio and NT-proBNP levels were detected at rest in HCM patients (E/E'ratio : 15,36 ±4,90 vs 7,97± 1, 44; p< 0.001, NT-proBNP: 348,25±215,71pg/ml vs 37,27±11,93 pg/ml; p< 0.001). With exercise there was no significant elevation in controls, however E/E' ratio and, NT-proBNP levels incresed significantly in patients with HCM (E/E' ratio: 23,83±10,85 vs 8,01±2,22; p< 0,001, NT-proBNP: 591,25±276,28 pg/ml vs 40,0± 12,03 pg/ml; p<0,001). We detected positive correlation between NT-

proBNP and E/E' ratio at rest and maximal exercise (r_1 at rest: 0,432; p: 0,015, r_2 at exercise: 0,531; p: 0,003). The rate of increase in E/E' ratio was correlated with LAV, IVS thickness and DT (LAV r: 0, 370, p: 0,040; IVS r: 0,395, p: 0,028; DT r: 0,404; p: 0,024). The rate of increase in NT-proBNP was also correlated with LAV, DT, IVS, PW thickness and LVM (LAV r: 0,608, p< 0,001; IVS r: 0,585, p: 0,001; PW r: 0,552, p: 0,001; DT r: 0,674, p< 0,001; LVM r: 0,455, p: 0,010).

Discussion:

Assessment of exercise capacity and LV diastolic function during exercise echocardiography may have a role in risk stratification of patients with HCM(5-7). Because clinical symptoms such as breathlessness are typically exercise-induced. In obstructive HCM, exertional dyspnea has been related to dynamic obstruction (12). In nonobstructive HCM, chenged LV diastolic filling properties have been shown to be the most important determinant of limited stroke volume augmentation and hence reduced peak exercise capacity(3,4). There are not enough published studies addressing the prognostic value of diastolic performance characteristics of stress echocardiography and NT- proBNP response in patients with HCM.

In our study, we detected same results that higher E/E' ratio and NT-proBNP levels at rest in HCM patients, like previous studies (8,9). There was no significant elevation in control group with exercise. However, significantly increased E/E' ratio and, NT-proBNP levels were detected in patients with HCM. Furthermore, in accordance with the pathophysiology, positive correlation was detected between NT-proBNP and E/E' ratio at rest and submaximal exercise. With these findings we can say the relationship between NT-proBNP and E/E' ratio continues during exercise.

AS we know; left atrial remodelling, assessed as left atrial volume (LAV), has been proposed as a good marker of left ventricular diastolic dysfunction. Enlarged LAV is associated with impaired functional NYHA class and inversely with treadmill exercise capacity(13). We also found that the rate of NT- proBNP and E/E' ratio increase was correlated with LAV, LV thickness, mass and DT. Previous studies showed that increased NT-pro-BNP levels at rest correlate with peak oxygen consumption in HCM and are more predictive of functional impairment than other conventional markers of disease severity(8,9). We also showed elevated levels of NT-proBNP at exercise, in addition to past studies. So this can be a strong evidence of further worsening diastolic function during exercise.

Another result that we found a significant increase of pulmonary artery pressure during exercise in HCM patients, although there is no difference between the two groups at rest. This notes the importance of exercise testing in these patients like our other results, because most of pathological findings in these patients can not be determined at the rest. Long term follow up results may help us to determine the importance of our findings.

Conclusions—Nonobstructive HCM patients have diastolic dysfunction, elevated filling pressures and NT-proBNP levels at rest and these abnormalities worsen during maximal exercise. These findings may explain exercise intolerance and symptoms in patients with nonobstructive HCM and help us planning treatment strategies. Nevertheless these results must be investigated with further long term studies.

References:

1. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA*. 2002;287:1308 –1320.

2. Nagueh SF, Mahmarian JJ. Noninvasive cardiac imaging in patients with

hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2410 –2422.

3. Paulus WJ, Lorell BH, Craig WE, et al. Comparison of the effects of nitroprusside and nifedipine on diastolic properties in patients with hypertrophic cardiomyopathy: altered left ventricular loading or improved muscle inactivation? J Am Coll Cardiol. 1983;2:879–886.

4. Bonow RO, Dilsizian V, Rosing DR, et al. Verapamil-induced improvement in left ventricular diastolic filling and increased exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy: short- and long-term effects. Circulation. 1985;72:853– 864.

5. Wu WC, Bhavsar JH, Aziz GF, Sadaniantz A. An overview of stress echocardiography in the study of patients with dilated or hypertrophic cardiomyopathy. Echocardiography. 2004; 21:467-475.

6. Peteiro J, Bouzas-Mosquera A, Fernandez X, et al. Prognostic value of exercise echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Soc Echocardiogr. 2012;25:182-189.

7. Argulian E, Chaudhry FA. Stress testing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Prog Cardiovasc Dis. 2012;54:477-482.

8. Thaman R, Esteban MT, Barnes S, et al. Usefulness of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels to predict exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol.

2006;98:515-519.

9. Coats CJ, Gallagher MJ, Foley M, et al. Relation between serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Eur Heart J. 2013 Mar 8.

10. Maron MS, Olivotto I, Betocchi S, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2003; 348:295–303.

11. ACCF/ASE/ACEP/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2007 appropriateness criteria for transthoracic and transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:187–204.

12. Wang J, Buergler JM, Veerasamy K, et al. Delayed untwisting: the mechanistic link between dynamic obstruction and exercise tolerance in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1326 –1334.

13.Saura D, Marín F, Climent V, et al. Valdés M. Left atrial remodelling in hypertrophic cardiomyopathy: relation with exercise capacity and biochemical markers of tissue strain and remodelling. Int J Clin Pract. 2009;63:1465-1471.

Table 1. HCM and control group characteristics

Variable	HCM Group	Control Group
Age,y	52,65± 11,30*	46,45± 13,04
SEX, M/F	12/8*	8/3
Height,cm	169,30±7,60*	168,27± 8,19
Body weight, kg	76,45± 8,32	78,09± 10,03*

Not significantly different from control subjects: *p > 0,05

Table 2. Echocardiographic and Tissue Doppler Data at Rest in Control Subjects and in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy

Variable	HCM Group	Control Group	p
LA volume,ml	81,75± 29,86	40,36± 11,28	<0,001
LV end-diastolic diameter, mm	4,38± 0,51	4,71± 0,45	0,080
LV end-systolic diameter, mm	2,99± 0,63	3,02± 0,32	0,87
Septal wall thickness, mm	2,11± 0,34	0,88± 0,09	<0,001
LV posterior wall thickness, mm	1,23± 0,16	0,86± 0,09	<0,001
RV end-diastolic diameter, mm	2,25± 0,25	2,20± 0,19	0,53
LV ejection fraction, %	68± 5	61± 4	<0,001
LV Mass, gm	127,85± 15,75	103,45± 17,40	<0,001
Exercise time,min	5,58± 1,92	8,64± 2,92	0,001
Exercise work load,w	92,50± 31,51	129,55± 40,02	0,008

(LV: Left ventricular, LA: Left atrium, RV: Right ventricular)

TABLE 3. Echocardiographic Data at Rest and During Exercise in Control Subjects and in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy

Variable	HCM Group		Control Group	
	Rest	**Exercise**	**Rest**	**Exercise**
Systolic blood pressure, mm Hg	**125,5± 16,77**	**151,25±14,58‖**	**119,55±18,36**	**153,64±,06 ‖**
Diastolic blood pressure, mm Hg	**74,25±8,15**	**78,75±9,01** §	**70,91±9,43**	**75,45±10,59** §
Heart rate, bpm	**70,20±12,25**	**142,24±9,60‖**	**70,45±9,22**	**147,51±11,08 ‖**
LVOT gradient, mm/Hg	**13,6±6,15***	**24,3±10,69* ‖**	**5,91±1,44**	**7,45±1,80 ‖**
PAPsys, mm/Hg	**19,10±5,72**	**23,25±6,92 ‖**	**15,18±5,17**	**17,45±5,46* ‖**

PAPsys: Estimated pulmonary artery pressure, **LVOT:** Left ventricular outflow tract. Significantly different from control subjects in the same condition (ie, rest or exercise): *P<0.05, †P<0.01, ‡P<0.001; significantly different from rest: §P<0.05, ‖P<0.001.

Presentation ID/Sunum No= 157

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Intraparenchymal Hemorrhagic Stroke and Lipid Parameters

Dr. Zeynep Bastug Gul[1], Dr. Figen Varlibas[2]

[1]Department of Neurology, University of Health Sciences, Bakirkoy Prof. Dr. Mazhar Osman Training and Research Hospital for Psychiatric, Neurologic and Neurosurgical Diseases, Istanbul, Turkey.
[2]University of Health Sciences, Haydarpasa Numune Training and Research Hospital, Clinic of Neurology, Istanbul /
**Corresponding author: Zeynep Başţuğ Gül*

Abstract

Introduction: Lipids play an important role in endothelial cell membrane structure. Hyperlipidemia is a known risk factor, especially for ischemic stroke. We compared patients with ischemic stroke to determine the effect of lipid parameters (especially HDL) in hemorrhagic stroke. Methods: In our study, 1500 patients with a diagnosis of cerebrovascular disease were scanned in the Neurology clinic. As a result of exclusion criteria, 148 hemorrhagic stroke and 152 ischemic stroke patients were included. The risk factors and lipid parameters of the patients were retrospectively reviewed from their files. Lipid parameters of the patients were evaluated after 12 hours of fasting. Results: HDL values were higher and triglyceride and VLDL values were lower in the hemorrhagic group ($p<0.001$). In multiple regression analysis, HDL was determined as an independent risk factor for hemorrhagic stroke ($p<0.001$). There was positive correlation between hemorrhagic stroke and HDL, and negative correlation between hemorrhagic stroke and VLDL and triglyceride. Independent variables predicting in-hospital death are hemorrhagic stroke and age higher than 72. Conclusion: In this study, HDL was determined as an independent risk factor for hemorrhagic stroke. Lipids play an important role in the structure of cell membranes. With HDL-mediated reverse cholesterol transport, cholesterol in the vascular endothelium can be transported to the liver and affect the structure of the cells in the brain vascular endothelium. When low triglyceride levels are added, the weakened endothelium and easier arterial fragility may play a role in the etiology of hemorrhagic stroke.

Keywords: HDL, hemorrhagic stroke, triglyceride, ischemic stroke

Introduction

Cerebrovascular disease (CVD) is the third cause of death after coronary artery disease and cancer, and is also the first cause of disability. Stroke is a clinical manifestation due to focal or global impairment of cerebral functions for 24 hours or longer. It is divided into two subgroups as ischemic and hemorrhagic. Ischemic stroke accounts for 85% of strokes, while intracerebral hemorrhages (ICH) occur in approximately 15% and are associated with a worse prognosis(1).

Ischemic stroke is characterized by arterial occlusion due to embolism or thrombus. Functional and metabolic disorders that occur during ischemic stroke are largely due to the occluded artery and the size of the occluded vessel determines the size of the ischemic area in the brain (2). Intracerebral hemorrhages are the devastating damage to surrounding tissue caused by blood vessel rupture in the brain and subsequent bleeding. Intracerebral hemorrhage formation has a complex pathophysiology that includes oxidative stress during and after hemorrhage, inflammation, nerve cell toxicity, thrombin formation and similar events. It has been shown that systemic inflammatory responses may be involved in the pathological process of active

bleeding in patients with intracerebral bleeding. Chronic inflammation and lipid level abnormalities increase each other's pathophysiological effects (1, 3).

Hypertension (HT), valvular heart disease, atrial fibrillation, diabetes mellitus (DM), hyperlipidemia are some of the risk factors that facilitate the development of CVD disease. Hyperlipidemia is a known risk factor especially for ischemic CVD. Among the lipid parameters, high LDL and triglyceride levels and low HDL are important for cardiovascular diseases and ischemic stroke (4,5). Lipids and lipoproteins; when compared with myocardial infarction (MI) and ischemic stroke, it plays a less important role in the development of ICH (6).We have little information about lipids and lipoproteins as hemorrhagic CVD risk factors. In this study, the effect of lipid parameters on the development of hemorrhage was examined, patients with ischemic CVD were included as the control group.

Materials and Methods

In our study, 1500 patients hospitalized with the diagnosis of CVD in the Neurology Clinic of Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital between 2008 and 2012 were screened. Patients with a previous history of CVD, trauma, substance abuse (cocaine, alcohol), antiaggregant or anticoagulant use for any reason, tumor, aneurysm, arterio-venous malformation and patients with hereditary lipid metabolism disorder were excluded from the study. A total of 300 patients meeting the criteria were included in the study. Lipid levels of 152 patients with ischemic CVD matched by age and gender were compared against 148 intraparenchymal hemorrhage patients. Patients' information was retrospectively scanned from their files. Patients' age, gender, risk factors, and whether they received medication for hyperlipidemia were recorded. All lipid parameters that were evaluated after 12 hours of fasting during hospitalization were examined. Deaths during in-hospital follow-up of the patients were recorded.

A history of oral hypoglycemic drugs or insulin therapy at admission was considered as a diagnosis of DM, while a history of antihyperlipidemic drug use or a total cholesterol level of 200 mg / dl was defined as hypercholesterolemia. In addition, diastolic blood pressure over 90 mmHg or systolic blood pressure more than 140 mmHg in at least two different measurements or previous use of antihypertensive drugs was accepted as hypertension. Approval was obtained by the local ethics committee for our study.

Statistical analysis: SPSS 17.0 program was used for statistical evaluation. Numerical data were expressed as mean ± standard deviation, and categorical data as percentages. Student's t-test was used for comparison of numerical values between the two groups, and chi-square test was used for comparison of categorical variables. Multivariate Cox regression analysis was used to investigate independent predictors of in-hospital mortality. Multiple regression analysis was performed for lipid parameters with significant difference in stroke types. A p value of <0.05 was considered significant in all statistical data.

Results

One hundred forty-eight patients with hemorrhagic CVD and 152 patients with ischemic CVD were included in the study. The mean age of patients with hemorrhagic CVH was 64.4 (min-max = 29-93), and the mean age of patients with ischemic CVH was 66.5 (min-max = 35-93) ($p = 0.94$). The demographic characteristics of hemorrhagic and ischemic CVH patients are shown in table 1.

Table 1. Demographic characteristics of patients with hemorrhagic and ischemic cerebrovascular disease.

	Hemorrhagic CVD (n=148)	Ischemic CVD (n= 148)	p değeri
Male, n(%)	85 (57.4)	88 (57.9)	0.94
Female, n(%)	63 (42.6)	64 (42.1)	0.95
Age (years)	64.4±1,3	66.5±1.1	0.12
Diabetes Mellitus, n (%)	26 (17.6)	41 (27)	0.05
Hypertension, n (%)	117 (79)	107 (70.4)	0.09
Coronary Artery Disease, n (%)	27 (18.2)	66 (43.4)	< **0.001**
Antihyperlipidemic Drug use, n (%)	11 (7.4)	15 (9.9)	0.45
In-hospital death, n (%)	26 (17.6)	6 (4)	< **0.001**

CVD = Cerebrovascular diseases

The frequency of DM was 27% in the group with ischemic CVD and 17.6% in the group with hemorrhagic CVD (p = 0.05). The frequency of HT was 79% in the hemorrhagic group and 70.4% in the ischemic group, and there was no statistically significant difference (p = 0.09). Both groups were similar in terms of drug use. The frequency of CAD was found to be significantly higher in the ischemic group than in the hemorrhagic group (p <0.001). In-hospital mortality rate was 17.6% in patients with hemorrhagic CVD and 4% in patients with ischemic CVD (p <0.001). In the hemorrhagic group, there were 26 deaths in hospital and the mean time of death was 8.3 days. In the ischemic group, there were 6 deaths in the hospital and the mean time of death was 7.5 days.

The lipid parameters of the hemorrhagic and ischemic group patients are shown in Table 2. HDL values were found to be significantly higher in the hemorrhagic group compared to the ischemic group (p <0.001). Triglyceride and VLDL values in the ischemic group were found to be significantly higher than the hemorrhagic CVD group (p <0.001). No statistically significant difference was found between hemorrhagic and ischemic CVD groups in terms of LDL and total cholesterol values (p = 0.57).

Table 2. Lipid parameters of patients with hemorrhagic and ischemic cerebrovascular disease

	Hemorrhagic CVD (n=148)	Ischemic CVD (n= 148)	p değeri
HDL Cholesterol (mg/dl)	49.1±13.1	39.9±12	< **0.001**
LDL Cholesterol (mg/dl)	128.9±38.1	131.5±40.3	0.57
VLDL Cholesterol (mg/dl)	24.4±13.9	31.6±16.6	< **0.001**
Total Cholesterol (mg/dl)	201.6±42.1	201.4±45.7	0.96
Triglyceride (mg / dl)	122.4±69.5	159.4±8.6	< **0.001**

LDL = Low density lipoprotein, HDL = High density lipoprotein, VLDL = Very low density lipoprotein, CVD = Cerebrovascular diseases.

HDL cholesterol, VLDL cholesterol and Triglyceride values, which are significant differences between stroke types, were evaluated by multiple regression analysis (table 3). In the multiple regression analysis, only HDL cholesterol levels were found to be an independent predictor for hemorrhagic stroke (p <0.001).

Table 3. Evaluation of the relationship between cholesterol parameters and stroke type by multiple regression analysis.

	p	Ods ratio	Confidence interval
Triglyceride (mg / dl)	0.88	0.878	0.971-1.025
VLDL Cholesterol (mg/dl)	0.93	0.994	0.868-1.138
HDL Cholesterol (mg/dl)	< **0.001**	**1.05**	**1.029-1.075**

LDL = Low density lipoprotein, HDL = High density lipoprotein, VLDL = Very low density lipoprotein.

Correlation analysis: A positive correlation was observed between ischemic stroke and diabetes mellitus (r=0.11, p=0.05) and coronary artery disease (r=0.272, p<0.001). A positive correlation was found between hemorrhagic stroke and HDL (r=0.333, p<0.001). A negative positive correlation was also observed between hemorrhagic stroke and VLDL (r=-0.267, p <0.001) and triglycerides (r=-0.266, p<0.001).

Parameters predicting in-hospital mortality: Parameters predicting in-hospital mortality: Univariate and multivariate analysis of independent variables affecting in-hospital mortality are shown in Table 4. Independent variables predicting in-hospital death are hemorrhagic stroke and age> 72.

Table 4. Univariate and multivariate analysis of independent individuals affecting in-hospital mortality.

	Univariate			Multivariate		
	OR	CI	p	OR	CI	p
Age>72	1,74- 7,859	3,69	**0,001**	4,22	1,92 – 9,24	< **0,001**
Hemorrhagic stroke	2,07 - 13	5,19	< **0,001**	5,84	2,28 - 14,9	< **0,001**
HDL Cholesterol (mg/dl)	0,09 – 0,75	0,26	**0,01**	4,22	1,92 – 9,24	

OR = odds ratio, CI = confidence interval, HDL = high-density lipoprotein

Discussion

In our study, it was found that triglyceride and VLDL values were lower and HDL values were higher in patients with hemorrhagic CVD compared to patients with ischemic CVD. HDL cholesterol level was determined as an independent risk factor for Hemorrhagic Stroke. A positive correlation was found between hemorrhagic stroke and HDL. A negative correlation was observed between hemorrhagic stroke and VLDL and triglycerides. Hemorrhagic stroke and advanced age were found to be independent indicators for in-hospital deaths.

Studies have obtained significant results between cholesterol levels and ischemic stroke (7-9). A clear association has been demonstrated between dyslipidemia and the risk of ischemic stroke in both men and women. In three prospective studies, an increased risk of ischemic stroke was found with low HDL levels (10-12). In our study, we compared the lipid levels of patients with ischemic CVD with those of hemorrhagic CVD patients. HDL levels were lower and triglyceride levels were higher in hemorrhagic CVH. DM, which is a risk factor for atherosclerosis, was found to be more common in patients with ischemic CVD than patients with hemorrhagic CVH. In addition, coronary artery disease was observed more frequently in patients with ischemic CVH.

Lipoproteins and lipids are risk factors for myocardial infarction (MI) and ischemic stroke. Lipids and lipoproteins play a less role in the development of intracranial bleeding compared to MI or ischemic stroke (6). As mentioned above, the effect of cholesterol levels in ischemic stroke has been clearly demonstrated. However, our knowledge about the effect of lipid parameters in hemorrhagic stroke is still insufficient.

Chang et al. Showed that high LDL levels at admission to hospital in patients with ICH independently decreased in-hospital mortality and hematoma expansion (13). In the study conducted by Saliba et al., It was confirmed that the risk of intracranial hemorrhage decreased with increased cholesterol levels, but they reported that the use of statin may be associated with a reduced risk of intracranial hemorrhage (14). Noda et al. Showed epidemiological evidence that low LDL cholesterol levels are associated with an increased risk of death from intraparenchymal hemorrhage (15). In the study of Ma et al., They found that the risk of ISK increases when LDL-C is <70 mg / dL, and this relationship becomes insignificant when LDL-C is ≥70 mg / dL (16). From these studies, we can deduce that low LDL cholesterol level may be a risk factor for intraparenchymal bleeding. Saito et al. Showed a significant association between high HDL cholesterol in women and the risk of developing ICH. They stated that the relationship of HDL cholesterol concentration with lacunar infarction and intracranial hemorrhage may be related to different functional properties of HDL rather than its protective function against lipid-rich atherosclerosis (17). In our study, HDL was found to be high in the hemorrhagic CVD group. In another study, total cholesterol (TC), Triglyceride (TG), HDL-C and LDL-C were evaluated as routine lipid measurements. In non-traditional lipid calculations, TC / HDL-C, TG / HDL-C, LDL-C / HDL-C and HDL-C were calculated by subtracting HDL-C from TC. In this study, it was stated that non-traditional lipids also have a strong association with ischemic stroke in the hypertensive population. Also, no lipid variable was found to be associated with the incidence of hemorrhagic stroke (18).

Wieberdink et al. Found a relationship between low serum triglyceride levels and increased intracerebral hemorrhage and suggested that lipid fractions, especially triglycerides, may be effective in the etiology of intracerebral hemorrhage (19). In our study, triglyceride levels were found to be significantly lower in the hemorrhagic group. In our country, an increased risk of ICH was found in individuals with low cholesterol levels in a study by Örken et al. (20). Dey et al. Showed no difference between lipid parameters LDL, TC, HDL and TG in patients with ischemic and hemorrhagic CVD (21). In our study, LDL and total cholesterol levels were found similar in both groups.

Ashraf et al. Demonstrated in a case-control study that low total cholesterol levels were associated with increased primary ICH in both genders, especially in elderly individuals. They also found LDL cholesterol and triglyceride levels significantly lower than the control group (22). Studies on low cholesterol levels and ICH were available. Among these, "The multiple Risk factor Intervention Trial" (MRFIT) and "Honolulu Heart Study" (HHS) studies evaluated the middle-aged male population. However, the Kaiser cohort program study consisted of both men and women of older age (23,24).

The relationship and mechanism between increased intracranial bleeding and lipid parameters are not clear. As it is known, cholesterol and triglycerides play an important role in cell membrane structures. Low cholesterol levels lead to increased erythrocyte fragility and decreased platelet aggregation in vivo and in vitro. It has been suggested that with weakened endothelium as a result of low cholesterol and triglyceride levels, easier arterial fragility, bleeding and slow repair after bleeding will ocur (25). Potentially weakened endothelium becomes more susceptible to microaneurysms. These microaneurysms are the obvious pathological finding of cerebral hemorrhages. Triglycerides and VLDL were lower in our ICH patient group. Our findings support the above-mentioned mechanisms.

Low serum cholesterol level has been blamed directly or by other mechanisms for the pathogenesis of hemorrhagic stroke, especially in elderly men. Another mechanism is that the chain of events in hemorrhagic strokes starts with the damage of medial muscle cells and this causes blood plasma insudation, histolysis and intimal storage of fibronoid material (25). This process causes intimal thickening in some places with fibrous tissue. Atherosclerosis, which results in high blood pressure, promotes the formation of intracerebral microaneurysms and leads to their rupture. Hypertension, aging, low cholesterol in the diet, animal protein and potassium cause medial muscle cell damage by causing necrosis of the artery (26,27). In our study, the number of hypertensive patients was found to be higher in patients with hemorrhagic stroke, though not statistically.

Lipids (phospholipids, glycolipids, cholesterol) provide the basic structural integrity and permeability selectivity of the membrane. HDL is synthesized in the walls of the liver and small intestine. HDL especially carries cholesterol in the vascular endothelium to the liver. This pathway is called reverse cholesterol

transport and the pathway is thought to interfere with the development of atherosclerotic lesions. HDL, which is enriched in cholesterol during circulation, releases cholesterol when it returns to the liver. HDL particles are taken up by the liver through receptor-mediated endocytosis and cholesterol esters are degraded. Cholesterol is then either repackaged into lipoproteins, converted into bile acids or secreted into bile to be removed from the body (28,29).

This reverse cholesterol transport may affect the structure of cells in the brain vessel endothelium, which may play a role in the hemorrhagic stroke mechanism. One of the most important functions of triglycerides is to participate in the structure of the cell membrane. VLDL is an important resource for triglycerides. Fats participating in the structure of the cell membrane increase the flexibility of this structure and facilitate the absorption of fat-soluble vitamins (ADEK vitamins) into the cell. In our study, high HDL, low triglyceride and VLDL were found in the hemorrhagic group.

Limitations of the study: It was a single center and retrospective study. Additional risk factors such as smoking of the patients were not given. Other markers of inflammation were not evaluated. In our study, patients with hemorrhagic and ischemic CVD were compared, no healthy control was taken.

Conclusion

HDL was high, VLDL and triglycerides were low in the hemorrhagic stroke group. HDL cholesterol was followed as an independent predictor for hemorrhagic stroke type. HDL functions to transport cholesterol from tissues such as vascular endothelium to the liver. This pathway is called reverse cholesterol transport and is thought to interfere with the development of atherosclerotic lesions. With this reverse cholesterol transport, the structure of the cells in the cerebral vascular endothelium is affected, and when low triglyceride levels are added to this, the bleeding that occurs as a result of arterial fragility with weakened endothelium may play a role in the etiology of hemorrhagic stroke. The mechanism of action of lipid parameters in hemorrhagic stroke may be different from atherosclerosis, this effect can be demonstrated by larger prospective studies.

Informed Consent: Retrospective study.

Conflict of Interest: The authors have not declared any conflict of interest related to this article.

Financial Support: No financial support was received from any institution or person for our study.

References

1. Feigin VL, Abajobir AA, Abate KH, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Neurol. 2017;16: 877–897.

2. Bastug Gul Z, Akkaya E, Vuruskan E, et al. Comparison of periprocedural and long term outcomes of proximal versus distal cerebral protection method during carotid artery stenting. Vasa. 2015 Jul;44: 297-304

3. Jayaraj RL, Azimullah S, Beiram R, Jalal FY, Rosenberg GA. Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke. J Neuroinflammation. 2019;16(1):142.

4.Willey J.Z, Xu Q, Boden-Albala B. Lipid profile components and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study (NOMAS) Arch Neurol. 2009; 66: 1400–1406

5. Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators. Mihaylova B. Emberson J. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet. 2012;380:581–590.

6. Holmes MV, Millwood IY, Kartsonaki C, et al. China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Lipids, Lipoproteins, and Metabolites and Risk of Myocardial Infarction and Stroke. J Am Coll Cardiol. 2018 Feb 13;71: 620-632.

7. Leppala JM, Virtamo J, Fogelholm R, et al. Different risk factors for different stroke subtypes: association of blood pressure, cholesterol, and antioxidants. Stroke. 1999; 30: 2535–2540.

8. Zhang X, Patel A, Horibe H, et al. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. Int J Epidemiol. 2003; 32: 563–572.

9. Bots ML, Elwood PC, Nikitin Y, et al. Total and HDL cholesterol and risk of stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe. J Epidemiol Community Health. 2002; 56(suppl 1): i19–i24.

10. Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, et al. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Stroke. 2003; 34: 623–631.

11. Soyama Y, Miura K, Morikawa Y, et al. Oyabe Study. High-density lipoprotein cholesterol and risk of stroke in Japanese men and women: the Oyabe Study. Stroke. 2003; 34: 863–868.

12. Lindenstrom E, Boysen G, Nyboe J. Influence of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen City Heart Study. BMJ. 1994;309:1619.

13. Chang JJ, Katsanos AH, Khorchid Y, et al. Higher low-density lipoprotein cholesterol levels are associated with decreased mortality in patients with intracerebral hemorrhage. Atherosclerosis. 2018; 269: 14-20.

14. Saliba W, Rennert HS, Barnett-Griness O, et al. Association of statin use with spontaneous intracerebral hemorrhage: A cohort study. Neurology.2018; 91:e400-e409.

15. Noda H, Iso H, Irie F, et al. Low-density lipoprotein cholesterol concentrations and death due to intraparenchymal hemorrhage: the Ibaraki Prefectural Health Study. Circulation. 2009;119:2136-45.

16. Ma C, Gurol ME, Huang Z, Lichtenstein AH, Wang X, Wang Y, Neumann S, Wu S, Gao X. Low-density lipoprotein cholesterol and risk of intracerebral hemorrhage: A prospective study. Neurology. 2019; 93:e445-e457.

17. Saito I, Yamagishi K, Kokubo Y, et al. Association of high-density lipoprotein cholesterol concentration with different types of stroke and coronary heart disease: The Japan Public Health Center-based prospective (JPHC) study. Atherosclerosis.2017; 265:147-154.

18.Zheng J, Sun Z, Zhang X, et al. Non-traditional lipid profiles associated with ischemic stroke not hemorrhagic stroke in hypertensive patients: results from an 8.4 years follow-up study. Lipids Health Dis. 2019;18:9.

19. Wieberdink RG, Poels MM, Vernooij MW, et al. Serum lipid levels and the risk of intracerebral hemorrhage: the Rotterdam Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011; 31: 2982-9.

20. Orken DN, kenangil G. Celik M, et al. Association of low cholesterol with primary intracerebral haemorrhage: a case control study. Acta Neurol Scand. 2009;119:151-4.

21. Dey SK, Ahmed S, Rahman KM, et al. Lipid profile among ischemic and haemorrhagic stroke patients. Mymensingh Med J. 2010; 19: 176-80.

22. Valappil AV, Chaudhary NV, Praveenkumar R, et al. Low cholesterol as a risk factor for primary intracerebral hemorrhage: A case-control study. Ann Indian Acad Neurol. 2012; 15: 19-22.

23. Iso H, Jacobs DR, Wentworth D, et al. Serum cholesterol levels and six year mortality from stroke in 350,977 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. N Engl J Med.1989; 320:904–10.

24. Yano K, Reed DM, Maclean CJ. Serum cholesterol and hemorrhagic stroke in Honolulu Heart Program. Stroke.1989; 20:1460–5.

25. Konishi M, Iso H, Komachi Y, et al. Associations of serum cholesterol, different types of stroke and stenosis distribution of cerebral arteries. The Akita Pathology Study. Stroke. 1993;24(7):954–64.

26. Ooneda G, Yoshida Y, Suzuki K, et al. Morphogenesis of plasmatic arterionecrosis as the cause of hypertensive intracerebral hemorrhage. Virchows Arch A Pathol Anat. 1973; 361:31-38.

27. Yamori Y, Horie R, Nara Y, et al. Prophylactic trials for stroke-prone SHR, II: effects of fat, protein, and amino acid. Jpn Heart J.1977; 18:551-553.

28. Girona J, Amigó N, Ibarretxe D, et al. HDL Triglycerides: A New Marker of Metabolic and Cardiovascular Risk..Int J Mol Sci. 2019; 20 (13):3151.

29. Wu Q, Wang Q, Fu J, Ren R. Polysaccharides derived from natural sources regulate triglyceride and cholesterol metabolism: a review of the mechanisms. Food Funct. 2019;10(5):2330-2339.

Presentation ID/Sunum No= 160

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Erken Dönemde Sigara Bırakma ile İlişkili Faktörlerin İncelenmesi

Dr. İlim Irmak[1]

[1]*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı*

Özet

Sigara pek çok hastalığa sebep olan ve dünyada ölüme en çok yol açan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Sigara bırakmada etkili faktörleri belirlemek etkin tedavi için önemlidir. Çalışmamız sigara bırakma tedavisi alanlarda erken dönemde sigara bırakılması ile ilişkili faktörleri incelemeyi amaçlamıştır. Çalışma Ağustos 2018-Aralık 2019 tarihleri merkezimiz sigara bırakma polikliniğinde takip edilmiş 130 erişkin hastadan oluşmaktadır. Bireylerin demografik özellikleri, komorbidite, Fagerström nikotin bağımlılık düzeyleri, sigarasız süreçteki beslenme alışkanlıkları kaydedilerek toplanan veriler tedavinin bir ay içerisinde sigarayı bırakanlar ve bırakmayanlar arasında karşılaştırıldı. Toplamda 130 hastanın 48'i kadın (%36.9), yaş ortalaması 41.9±12.6 idi. Hastaların 82'si (%63.1) erken sigarayı bırakanlardı. Alkol tüketim öyküsü olanlar, tedavi sürecinde sigara yerine sıvı gıda tüketimi tercih edenler sigarayı erken bırakan grupta anlamlı oranda fazla idi (p=0.007 ve p=0.048). Alkol öyküsü olanlar, sigara bırakma sürecinde sıvı gıda tüketenlerin daha erken sigarayı bıraktıkları saptandı.

Anahtar Kelimeler*:* sigara bırakma, diyet, gıda

Giriş

Sigara tüketimi pek çok hastalığa sebep olan ve dünyada ölüme en çok yol açan tedavi edilebilir bir halk sağlığı sorunudur. Sigara birakmaya yönelik tedavi programında farmakolojik yaklaşımların yanısıra psikolojik ve davranışsal patogeneze yönelik motivasyonel ve başa çıkabilme becerileri kazandırıcı psikososyal destek verilerek davranışçı ve bilişsel yaklaşımlar tedavi başarısını arttırmaktadır (Silagy, 2001). Sigara tamamen bırakma ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi tedavi etkinliği açısından önemlidir. Özyetisel, davranışsal ve beslenme gibi faktörlerin etkili olabildiği gibi sigara bırakma başarısının en önemli göstergesi sigarayı bırakma sürecinde kişinin sigara içmeden geçen sürenin uzunluğudur. Dolayısı ile kişinin olduğunca en erken dönemde sigarasız sürece geçerek bu süreyi uzun tutabilmesi önemlidir. Çalışmamızda sigara bırakma tedavisi alanlarda erken dönemde sigara bırakılması ile ilişkili faktörleri incelenmesi amaçlamıştır.

Yöntem

Çalışma Ağustos 2018- Aralık 2019 tarihleri arasında merkezimiz sigara bırakma polikliniğinde takip edilmiş erişkin hastaları kapsamaktadır. Takip kayıtlarına ulaşılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Dizaynı tek merkezli geriye dönük kohort olan çalışmada hastaların takip bilgileri taranarak demografik özellikleri, komorbidite, başvurudaki alkol öyküsü, Fagerström nikotin bağımlılık düzeyleri, sigarasız süreçteki beslenme alışkanlıkları kaydedildi. Elde edilen veriler 1 ay içerisinde sigarayı bırakanlar ve bırakmayanlar arasında karşılaştırılarak analiz edildi.

Bulgular

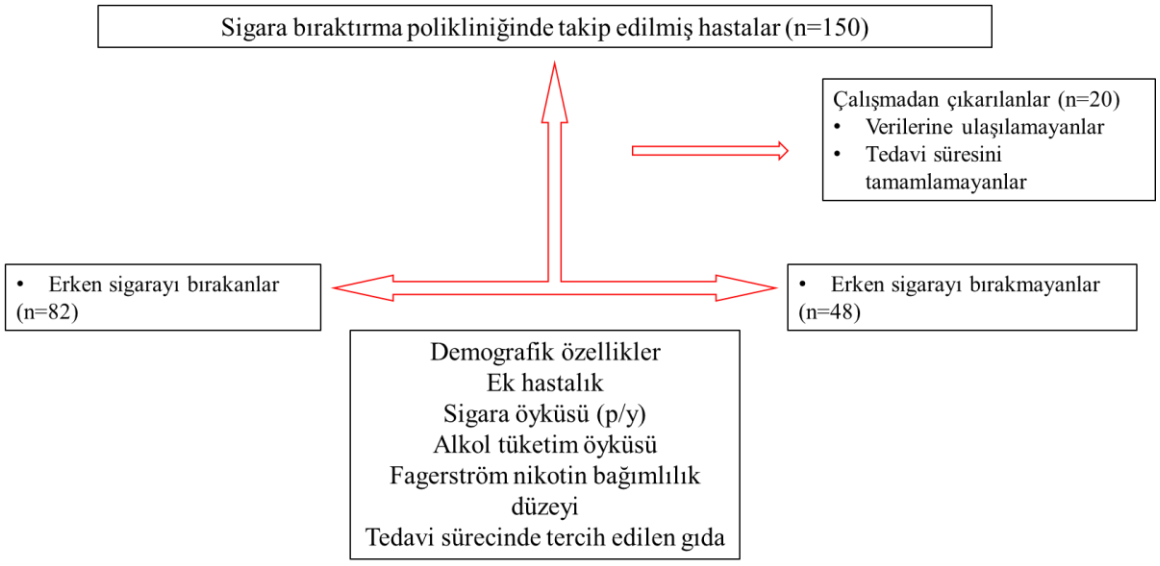
Toplamda 130 hastanın 48'i kadın (%36.9), yaş ortalaması 41.9±12.6 idi. Hastaların 82'si (%63.1) erken sigarayı bırakanlardı (Resim 1). Hastaların çoğunluğu orta ve yüksek nikotin bağımlılık düzeyi olanlardı (%97.7). Sigara bırakma sürecinde tüketilen gıdaların çoğunluğu ise kuruyemiş ve sıvı gıdalardan oluşmaktaydı (%87.7) (Tablo 1). Alkol tüketim öyküsü olanlar, tedavi sürecinde sigara yerine sıvı gıda tüketimi tercih edenler sigarayı erken bırakan grupta anlamlı oranda fazla idi (p=0.007 ve p=0.048). Erken dönem sigara bırakanlar ile bırakmayanlar arasında cinsiyet, yaş, sigara paket/yıl, ek hastalık, nikotin bağımlılık düzeyleri arasında farklılık yoktu (p>0.05) (Tablo 2).

Sonuç

Çalışma ile alkol öyküsü olanlar ve sigara bırakma sürecinde sigara yerine yalnızca sıvı gıda tüketenler daha erken sigara bıraktığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca bireylerde nikotin bağımlılık düzeyinin sigarayı erken bırakma ile ilişkisiz olduğu saptanmıştır. Çalışmamız, erken sigarayı bırakmada tüketilen gıdanın niteliğinin önemine işaret eder.

Kaynaklar

Silagy C, Stead LF. Physician advice for smoking cessation. Chocrane Database Sys Rew 2001. CD000165



Res,m 1. Çalışmanın Akış Diyagramı

Tablo 1. Çalışma hastalarının özellikleri	
	Mean ± SD N (%)
Yaş	41.9 ± 12.6
Cinsiyet **Kadın**	 48 (36.9)
Paket/yıl	27.4 ± 16.3
Alkol	37 (28.5)
Ek hastalık **Astım** **KOAH** **KKY** **DM** **HT** **Depresyon** **Malignite**	55 (%42.3) 7 (5.4) 3 (2.3) 6 (4.6) 7 (5.4) 15 (11.5) 15 (11.5) 3 (2.3)
Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi **Düşük bağımlılık** **Orta Bağımlılık** **Yüksek Bağımlılık**	 3 (2.3) 75 (57.7) 52 (40)
Diyet **Meyve** **Kuruyemiş** **Sıvı gıda**	 8 (6.2) 55 (42.3) 46 (35.4)
Erken sigarayı bırakanlar (≤1ay)	82 (63.1)

Tablo 2. Çalışma gruplarının demografik, klinik ve beslenme niteliklerinin karşılaştırması			
	Erken sigarayı bırakanlar (≤1ay) N=82	Erken sigarayı bırakmayanlar (>1ay) N=48	P değeri
Yaş	42.1 ± 11.6	41.5 ± 14.2	0.807
Cinsiyet			
Kadın	27	21	0.217
Paket/yıl	28.4 ± 16.2	25.9 ± 16.3	0.405
Alkol	30	7	**0.007**
Ek Hastalık	37	18	0.396
Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi			
Düşük bağımlılık	1	2	0.280
Orta Bağımlılık	51	24	0.174
Yüksek Bağımlılık	30	22	0.299
Diyet			
Meyve	5	3	0.972
Kuruyemiş	36	19	0.630
Sıvı gıda	34	12	**0.048**

Presentation ID/Sunum No= 161

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Toplumda Covid-19 Anksiyete Düzeyi ile Çocuklarda Covid-19'a Bağlı Hastalık Riski Bilgi Düzeyi İlişkisi

Uz. Dr. Meliha Aksoy Okan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul/Türkiye

Özet

Salgın gibi olağandışı durumlarda insanlar arasında anksiyete, depresyon gibi psikolojik sorunlar ortaya çıkabilir. Toplumu hastalığın ortaya çıkaracağı ağır klinik tablolardan korumaya çalışırken bu gibi psikolojik sorunlar bazen göz ardı edilebilir. Bu noktada zorunlu kitlesel bilgilendirme ve alınacak sıkı tedbirlerin potansiyel faydalarının yanı sıra hastalık korkusuna ilaveten yaratacağı olası psikolojik bozuklukların da araştırılması gerekmektedir. Literatür bilgileri başlangıçta Covid-19 enfeksiyonun çocukları daha az ve daha hafif etkilediği yönündeydi. Zaman ilerledikçe farklı ülkelerden Covid-19 ilişkili olarak çocuklarda " multisistemik enflamatuvar sendrom" (MIS-C) tanımlanmaya başladı. Bu çalışmada ailelerin Covid-19 pandemisi döneminde anksiyete düzeyi ile çocuklarda Covid-19'a bağlı hastalık gelişme riski bilgi düzeyini değerlendirmek amaçlanmıştır. Araştırmada Lee tarafından geliştirilen ve Türkçe geçerlilik ve güvenilirlilik çalışması da Biçer ve arkadaşları tarafından yapılmış olan COVID-19 kriziyle ilişkili olası disfonksiyonel anksiyete vakalarını tanımlama taraması olan kısa anksiyete ölçeği (KAÖ) kullanıldı. Gönüllü katılımcılara online anket uygulanarak elde edilen verilerin istatiksel analizi için SPSS 16.0 programı kullanıldı. Hastaların demografik verileri değerlendirildi, anksiyete skoru ve güvenilirlik istatistiği yapıldı. Gruplar arası analizler için de korelasyon testleri uygulandı. Araştırmaya katılan katılımcıların %82.2'si (60) kadın, %89'u (65) çocuk sahibi, %58.9'u (43) 40-55 yaş grubunda ve %78.1'i (57) üniversite mezunuydu. Covid-19 anksiyete ölçeği skoru en düşük puan= 0.0 iken (katılımcıların %41.1'inde), en yüksek puan=2.0 (katılımcıların %1.4 'ünde) idi. Katılımcıların çocuklarda Covid-19'a bağlı hastalık gelişimi riski bilgi düzeyi ile eğitim seviyesi arasında pozitif yönde, Covid-19 anksiyete skoru puanı ile negatif yönde hafif bir ilişki gözlense de istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Katılımcıların anksiyete skorları ile eğitim seviyeleri arasında istatiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Covid-19 anksiyete düzeyi ve çocuklarda Covid-19'a bağlı hastalık riski bilgi düzeyinin belirlenebilmesi açısından bu tür çalışmaların daha geniş kitlelere uygulanmasının gerekli olduğu düşünülmektedir. Sağlıklı verilere ulaşmak alınacak tedbirler ve doğru yönlendirmeler açısından önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Covid-19 bilgi düzeyi, çocuk, anksiyete

Giriş:

İlk kez Çin'de keşfedilmemiş bir koronavirüs 31 Aralık 2019'da bildirildikten sonra yeni koronavirüs (Covid-19) hızla dünyaya yayılmış, ardından Dünya Sağlık Örgütü tarafından hastalığın dünya çapında yaygın bir pandemiye neden olduğu ilan edilmiştir (1).

Pandemi gibi olağandışı kriz ortamında toplumlar, enfeksiyona karşı bilinçli önlemler alma konusunda medyanın verdiği bilgilerin güncel ve doğru olduğuna inanmaktadırlar. Yapılan çalışmalar, hastalıkla ilgili gerçek durumun kamuoyuna etkili bir şekilde iletilmesi halinde, insanların risk algılamalarının daha doğru olduğunu ortaya koymaktadır (2). Bu noktada zorunlu kitlesel bilgilendirme ve alınacak sıkı tedbirlerin potansiyel faydalarının yanı sıra hastalık korkusuna ilaveten yaratacağı olası psikolojik bozuklukların da araştırılması gerekmektedir (3). Geçmiş dönem salgınlarının deneyimleri, toplumun Covid-19 salgını ile

travmatize olma ihtimali ve salgından sonra kalıcı psikiyatrik semptomlar yaşayacakları olasılığını düşündürmektedir (4). Toplumu hastalığın ortaya çıkaracağı ağır klinik tablolardan korumaya çalışırken bu gibi psikolojik sorunlar bazen gözardı edilebilir.

Literatür bilgileri başlangıçta Covid-19 enfeksiyonun çocukları daha az ve daha hafif etkilediği yönündeydi (5,6). Fakat pandemi ilerledikçe pediatrik yaş grubunda endişe verici klinik tablo,

Kawasaki hastalığına benzer semptomlar ve toksik şok sendromu benzeri tablolar görülmeye başlandı. Zaman ilerledikçe farklı ülkelerden Covid-19 ilişkili olarak çocuklarda "multisistemik enflamatvuar sendrom" (MIS-C) tanımlanmaya başladı (7,8,9). Başlangıçta çocuklar ve gençlerin hastalığı sadece yaşlı kişilere taşıyabileceği endişesi varken, yeni bilgiler ışığında onların da virüsün hedefinde olabileceği görüldü. Fakat bu bilgilerin ailelere yeterince aktarılıp aktarılmadığı konusundaki veriler çok da yeterli değildir.

Bu çalışmada toplumun Covid-19 anksiyete düzeyi ile çocuklarda Covid-19'a bağlı hastalık geliştirme riski bilgi düzeyini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Materyal-method:

Araştırmada Lee (10) tarafından geliştirilen Covid-19 kriziyle ilişkili olası disfonksiyonel anksiyete vakalarını tanımlamak için kısa bir ruh sağlığı taraması olan kısa anksiyete ölçeği (KAÖ) kullanılmıştır. KAÖ 5'li likert türünde bir ölçektir. Ölçek 5 soru ve tek boyuttan oluşmaktadır. Ölçeğin puanlanması "0" "hiçbir zaman", "1" "nadir, bir veya iki günden az", "2" "birkaç gün", "3" "7 günden fazla" ve "4" "son iki haftada neredeyse her gün" olarak gerçekleştirilmiştir.

Bu ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlilik çalışması da Biçer ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (11). Çocuklarda Covid-19'a bağlı hastalık geliştirme riski değerlendirmesi için katılımcılara 4 likert ölçekli soru yöneltildi, cevap seçenekleri; 1-çocuklara bulaşmaz, 2-bulaşır ama kesinlikte hastalık yapmaz, 3-bulaşır ama hastalık olsa da her zaman hafif seyreder, 4-bulaşır, nadir de olsa ağır hastalık yapabilir' şeklindeydi.

Gönüllü katılımcılara online anket uygulanarak elde edilen verilerin istatiki analizi için SPSS 16.0 programı kullanıldı. Hastaların demografik verileri değerlendirildi, anksiyete skoru ve güvenilirlik istatistiği yapıldı. Gruplar arası analizler için de korelasyon testleri uygulandı.

Bulgular:

Çalışma Ekim- Kasım 2020 aralığında İstanbul'da yapıldı. Katılımcıların %82.2'si (60) kadın, %17.8'i (13) erkekti. %89'u (65) çocuk sahibi idi. Yaş aralıkları incelendiğinde %6.8'i (5) 25 yaş altı, %30.1'i (22) 25-40 yaş, %58.9'u (43) 40-55 yaş, %4.1'i (3) 55 yaş üstü olduğu görüldü. Araştırmaya katılanların %2.7'si (2) ilkokul, %2.7'si (2) ortaokul, %16.4'ü (12) lise, %78.1'i (57) üniversite seviyelerinde eğitime sahipti.

Her bir sorunun ortalama cevap puanları ve Crohnbach alfa sonucu tablo1'de belirtilmiştir. Covid-19 anksiyete ölçeği skoru en düşük puan= 0.0 iken (katılımcıların %41.1'inde), en yüksek puan=2.0 (katılımcıların %1.4 'ünde) idi (tablo2). Tüm katılımcıların %2.7'si (2) Covid-19 enfeksiyonun çocuklara bulaşabileceğini ama hastalık yapmayacağını, %16.4'ü (12) çocuklarda Covid-19 hastalık yapsa da her zaman hafif geçeceğini, % 80.8'i (59) çocuklarda Covid-19 enfeksiyonun nadiren de olsa ağır hastalık tablosu yapabileceğini belirtti. Tüm katılımcıların eğitim seviyesi ve Covid-19 anksiyete düzeyine göre verdiği cevaplar tablo3 ve tablo4'de belirtilmiştir. Eğitim düzeyi ve anksiyete skorları değerlendirmesi tablo5'de verilmiştir.

Katılımcıların, çocuklarda Covid-19'a bağlı hastalık geliştirme riski bilgi düzeyi ile eğitim seviyesi arasında pozitif yönde, Covid-19 anksiyete skoru puanı ile negatif yönde bir ilişki gözlense de istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Eğitim düzeyleri ile anksiyete skorları arasında istatiksel anlamlı ilişki tesbit edilmedi ($p>0.05$).

Tartışma ve Sonuç:

Katılımcıların eğitim seviyesinin oldukça yüksek olduğu gözlendi. Yine Covid-19 anksiyete skorları oldukça düşük bulundu. Her iki faktörün katılımcıların Covid-19 hastalığının çocuklarda da görülebileceği ve ağır hastalık yapabilme potansiyeli taşıdığı konusunda doğru bilgilere sahip olma oranlarını pozitif yönde etkilediği sonucuna varıldı. Örneklem büyüklüğünün küçük ve grubun heterojen olması çalışmanın zayıf yönlerini oluşturmaktadır.

Covid-19 anksiyete düzeyi ve çocuklarda Covid-19 bilgi düzeyinin belirlenebilmesi açısından bu tür çalışmaların daha geniş kitlelere uygulanmasının gerekli olduğu düşünülmektedir. Sağlıklı verilere ulaşmak alınacak tedbirler ve doğru yönlendirmeler açısından önem taşımaktadır.

Kaynaklar:

1. World Health Organization. Responding to community spread of COVID-19: interim guidance. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/responding-tocommunity- spread-of-covid-19 [cited 7.3.20].

2. Fischhoff, B., Wong-Parodi, G., Garfin, D. R., Holman, E. A., & Silver, R. C. (2018). Public Understanding of Ebola Risks: Mastering an Unfamiliar Threat. Risk Analysis, 38(1), 71-83.

3. Rubin, G. J., & Wessely, S. (2020). The psychological effects of quarantining a city. Bmj, 368.

4. Wu, K. K., Chan, S. K., & Ma, T. M. (2005). Posttraumatic stress after SARS. Emerging infectious diseases, 11(8), 1297.

5. Safadi MA. The intriguing features of COVID-19 in children and its impact on the pandemic. J Pediatr (Rio J). 2020;96:265-8.

6. Hoang A, Chorath K, Moreira A, Evans M, Burmeister-Morton F, Burmeister F, et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: a systematic review. Eclinical MEDICINE. 2020;24:100433.

7. New York State. Childhood inflammatory disease related to COVID-19. Available from:

http://coronavirus.heath.ny.gov/childhood-inflammatorydisease- related-covid-19.

8. Royal College of Paediatrics and Childrens Health. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. Available from https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-inflammatory syndrome- 20200501.

9. Safadi MA, Silva CA. The challenging and unpredictable spectrum of COVID-19 in children and adolescents. Rev Paul Pediatr. 2021;39:e2020192.

10. Lee, S. A. (2020). Coronavirus anxiety scale: A brief mental health screener for COVID-19 related anxiety. Death Studies, 1-9.

11. Biçer İ, Çakmak C, Demir H, Kurt ME. Koronavirüs Anksiyete Ölçeği Kısa Formu: Türkçe Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması Coronavirus Anxiety Scale Short Form: Turkish Validity and Reliability StudyAnadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi, Ocak 2020; Cilt 25, Özel Sayı 1.

Tablo1. Test istatistiği

Sorular	Ort. puan	S.S	Cronbach alfa
1. Koronavirüs ile ilgili haberleri okuduğum veya dinlediğim zaman başımın döndüğünü ve sersemleştiğimi hissettim veya bayılacakmış gibi oldum.	0.42	0.76	
2. Koronavirüsü düşündüğüm için uykuya dalmada ya da uyumada sorun yaşadım	0.45	0.57	
3. Koronavirüs ile ilgili konuları düşündüğümde ya da bu konulara maruz kaldığımda inme inmiş gibi hissettim veya donup kaldım	0.25	0.46	
4. Koronavirüs ile ilgili konuları düşündüğümde ya da bu konulara maruz kaldığımda iştahım kaçtı	0.42	0.59	
5. Koronavirüs ile ilgili konuları düşündüğümde ya da bu konulara maruz kaldığımda mide bulantısı ya da mide problemleri yaşadım	0.21	0.47	0.76

Tablo2. Covid-19 anksiyete skorları

Alınan puanlar	n=73	%
0.0	30	41,1
0.2	10	13,7
0.4	13	17,8
0.6	6	8,2
0.8	5	6,8
1.0	5	6,8
1.2	2	2,7
1.4	1	1,4
2.0	1	1,4

Tablo3. Eğitim düzeyine göre çocuklarda Covid-19 cevapları

Çocuklarda Covid-19 bağlı hastalık gelişmesiyle ilgili hangisi doğrudur?	Eğitim düzeyleri				
	İlkokul	Ortaokul	Lise	Üniversite	n=73
1- Çocuklara bulaşmaz	0	0	0	0	0
2- Bulaşır, hastalık yapmaz	0	1	0	1	2
3- Çocuklara bulaşır,hastalık olsa da her zaman hafif seyreder	0	0	1	11	12
4- Çocuklara bulaşır, nadir de olsa ağır hastalık yapabilir	2	1	11	45	59

p=0.94

Tablo4. Covid-19 anksiyete düzeyine göre çocuklarda Covid-19 cevapları

Çocuklarda Covid-19 bağlı hastalık gelişmesiyle ilgili hangisi doğrudur?	Covid-19 anksiyete skorları									
	0.0	0.2	0.4	0.6	0.8	1.0	1.2	1.4	2.0	n=73
1- Çocuklara bulaşmaz	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2- Bulaşır, hastalık yapmaz	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2
3.Çocuklara bulaşır,hastalık olsa da her zaman hafif seyreder	7	1	2	0	0	0	1	0	1	12
4- Çocuklara bulaşır, nadir de olsa ağır hastalık yapabilir	23	9	11	4	5	5	1	1	0	59

Total p=0.56

Tablo5. Eğitim düzeyine göre Covid-19 anksiyete skorları

		Eğitim düzeyi				Total
		İlkokul	Ortaokul	Lise	Üniversite	
Covid-19 anksiyete skoru	,0	0	0	4	26	30
	,2	2	1	1	6	10
	,4	0	0	2	11	13
	,6	0	1	1	4	6
	,8	0	0	2	3	5
	1,0	0	0	1	4	5
	1,2	0	0	0	2	2
	1,4	0	0	11	0	1
	2,0	0	0	0	1	1

p=0.26

Presentation ID/Sunum No= 172

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Kanser Hastalarında Sosyal Medya Kullanımı

Merve Korkmaz Yılmaz[1], Mesut Yılmaz[2]

[1]Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul
[2]Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul

Özet

Giriş: Sosyal medya kullanım sıklığı günümüzde hızla artmaktadır. Bu çalışmayla, kanser tanılı hastaların sosyal medyayı ne sıklıkla ve ne ölçüde kullandığını araştırmayı amaçladık. Doktorları ile sosyal medya üzerinden iletişim kurup kurmadıklarını ve beklentilerinin neler olduğunu öğrenmek istedik. Materyal ve Metod: Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniğinden takipli kanser tanılı hastalar alındı. Hastalardan sosyal medyayı nasıl, ne sıklıkta, ne ölçüde kullandıklarını ölçen modifiye sosyal medya anketini doldurmaları istendi. Demografik özellikler, eğitim durumu ve tanı ile ilgili bilgiler kaydedildi. Sonuçlar: Medyan yaşı 45 olan 200 (K/E: 1/1) hasta çalışmaya katıldı. Meme kanseri (% 35), akciğer kanseri (% 24), kolon kanseri (% 14), mide kanseri (% 12), prostat kanseri (%7) ve diğer kanserler (% 8) olarak teşhis edildi. Katılımcıların % 40'ı ilkokul mezunu idi. %17'sinin (n=34) herhangi bir iletişim cihazına sahip olmadığı, sosyal medyayı kullanmadığı varsayıldı. Akıllı telefon kullanıcıları çoğunluktaydı (% 74). En çok tercih edilen sosyal medya sitesi Facebook (% 79), onu Instagram (% 70), Twitter (% 50) ve diğerleri (% 13) izledi. Facebook kullanıcıları yaş, cinsiyet veya eğitim durumuna göre benzer iken, Twitter kullanıcılarının erkek ve daha eğitimli olma olasılığı daha yüksekti. Hastaların çoğunluğu (% 78) sosyal medyanın sağlık konusunda yararlı bir bilgi kaynağı olduğunu düşünüyordu. Toplam % 77'inin onkologlarıyla hiçbir iletişim bağlantısı yoktu. % 96'sı doktorlarıyla sosyal medya kaynaklarından biri aracılığıyla iletişim kurmaya istekliyken,% 75'i onkologlarıyla Facebook'ta arkadaş olmayı istedi. "Onkoloğunuzla neden iletişim kurmak istiyorsunuz?" diye sorduğumuzda; çoğunluk (% 39) birbirini anlamanın daha kolay olacağını söyledi; % 32'si kendilerini daha bağlı hissedeceğini düşündü, % 27 onkologlarının daha sorumlu olacağını düşündü ve % 21'i hastalıklarının iyileşeceğini düşündü. Tartışma: Bu anket, daha genç ve eğitimli kişilerin önemli ölçüde daha fazla iletişim cihazına sahip olduğunu göstermiştir. Facebook en çok tercih edilen sosyal medya sitesiydi. Çoğunluk sosyal medyanın sağlık konusunda yararlı bir bilgi kaynağı olduğunu düşünüyordu. Yalnızca% 23'ünün onkologlarıyla sosyal medya aracılı bağlantısı vardı.

Anahtar Kelime: kanser, sosyal medya, iletişim

Use of Social Media in Cancer Patients

Abstract:

Introduction: The frequency of social media usage is increasing rapidly. We aimed to investigate how often and to what extent patients diagnosed with cancer use social media. We wanted to know if they communicated with their doctors on social media and what their expectations were. Method: Patients with cancer were asked to fill in a social media questionnaire that measures how and how often they use social media. Demographic characteristics were also recorded. Results: 200 patients (F/M:1/1) with a median age of 45 years participated. It was diagnosed as breast cancer (35%), lung cancer (24%), colon cancer (14%),

stomach cancer (12%), prostate cancer (7%), and other cancers (8%). 40% of the participants were primary school graduates. 17%(n=34) of patients did not own any communication device. Smartphone users were in the majority (74%). The most preferred social media site was Facebook (79%), followed by Instagram(70%), Twitter(50%), and others(13%). Facebook users were similar by age, gender, or education, while Twitter users were more likely to be male and educated. The majority of the patients (78%) thought that social media was a useful source of information about health. A total of 77% had no communication link with their oncologist. While 96% were willing to communicate with their doctors through one of their social media sources, 75% wanted to be friends with their oncologists on Facebook. "Why do you want to communicate with your oncologist?" when we ask; the majority (39%) said it would be easier to understand each other; 32% thought they would feel more connected, 27% thought their oncologist would be more responsible, and 21% thought their illness would heal. Discussion: This survey showed that younger and more educated people have significantly more communication devices. The majority thought that social media was a useful source of health information. Only 23% had social media-mediated connections with their oncologists.

Keywords: cancer, social media, communication

Giriş:

Sosyal medya, "kullanıcıların çevrimiçi topluluklar oluşturduğu, bilgi, kişisel mesaj ve içerik paylaştığı elektronik iletişim (sosyal ağ ve mikroblog web siteleri gibi)" olarak tanımlanır.

Sosyal medya kullanım sıklığı günümüzde hızla artmaktadır. Araştırmalar "sürekli kullanım" oranlarının 2015'ten 2018'e iki katına çıktığını göstermektedir (Anderson ve Jiang, 2018; Lenhart, 2015) (1).

Sosyal medya sayesinde hastalar sağlık alanındaki güncel olaylardan haberdar olabilme, aynı tanıyı paylaşan başka hastaları görme, onlarla iletişim kurabilme, self motivasyonunlarını arttırabilme imkanına erişebilmektedir. Yapılan bir çalışmada; sosyal medya kullanıcılarının, özellikle Twitter ve Facebook'takilerin grip aşısı olma olasılıkları önemli ölçüde daha yüksek saptamıştır (Ahmed, Quinn, Hancock, Freimuth ve Jamison, 2018) (2). Sağlık sorunlarını paylaşmak, sağlıkla ilgili bilgi veya tavsiye talep etmek ve sağlık sağlayıcılarına mesaj göndermek, sosyal medya kullanımının belirtilen faydalarından bazılarıdır (Hausmann, Touloumtzis, White, Colbert & Gooding, 2017; Zhao ve Zhang, 2017) (3).

Bunun yanı sıra bazı araştırmalar sosyal medyanın özellikle ruh sağlığı üzerindeki olumsuz etkisine işaret etmektedir. Güncel literatürde, özellikle yatmadan önce sosyal medya ve internet kullanımının, ergenlerde uyku miktarını ve kalitesini olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir (Chassiakos vd., 2016; Strickland, 2017; Woods, 2016) (4). Özellikle Facebook ve Instagram gibi imaj odaklı platformlarda sosyal medya kullanımı; artan anksiyete ve depresyon düzeyi ile ilişkilendirilmiştir (Burrow & Rainone, 2017; Shapiro & Margolin, 2014; Wright, White & Obst, 2018 (5)).

Günümüzde sosyal medyanın bireysel veya kurumsal iletişim ve bilgi edinme üzerindeki etkisi göz ardı edilemez. Kanser tanılı hastaların sosyal medyada sağlıkları hakkında bilgi paylaşıp paylaşmadığı bilinmemektedir.

Biz bu çalışmayla, kanser tanısı olan kişilerin sosyal medyayı ne sıklıkla ve ne ölçüde kullandığını araştırmayı amaçladık. Doktorları ile sosyal medya üzerinden iletişim kurup kurmadıklarını ve beklentilerinin neler olduğunu öğrenmek istedik.

Materyal ve Metot:

Kesitsel, anket çalışması olarak tasarlandı. Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine başvuran takipleri ve klinik verileri düzenli hastalar alındı.

Hastalardan sosyal medyayı nasıl, ne sıklıkta, ne ölçüde kullandıklarını ölçen modifiye edilen anketi doldurmaları istendi. Demografik özellikler, eğitim durumu ve tanı ile ilgili bilgiler de kaydedildi.

Çalışmada verilerin genel değerleri tanımlayıcı istatiksel yöntemler kullanılarak ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum olarak verilmiştir. Verilerin analizinde SPSS versiyon 21 paket programı kullanılmıştır.

Sonuçlar:

Medyan yaşı 45 olan 200 (100 kadın hasta / 100 erkek hasta) hasta inceledik [IQR: 35-55]. Hastalar meme kanseri (% 35), akciğer kanseri (% 24), kolon kanseri (% 14), mide kanseri (% 12), prostat kanseri (% 7) ve diğer kanserler (% 8) olarak teşhis edildi. % 40‘ ı ilkokul mezunu idi. % 17‘ sinin (n = 34) herhangi bir iletişim cihazına sahip olmadığı, dolayısıyla sosyal medyayı kullanmadığı varsayıldı.

Akıllı telefon kullanıcıları çoğunluktaydı (% 74). En çok tercih edilen sosyal medya sitesi Facebook (% 79) olurken, onu Instagram (% 70), Twitter (% 50) ve diğerleri (% 13) izledi. Facebook kullanıcıları ve kullanmayanlar yaş, cinsiyet veya eğitim durumuna göre benzer iken, Twitter kullanıcılarının erkek ve daha eğitimli olma olasılığı daha yüksekti. Hastaların çoğunluğu (% 78) sosyal medyanın sağlık konusunda yararlı bir bilgi kaynağı olduğunu düşünüyordu. Toplam % 77'sinin onkologlarıyla hiçbir iletişim bağlantısı yoktu.

% 96'sı doktorlarıyla sosyal medya kaynaklarından biri aracılığıyla iletişim kurmaya istekliyken,% 75'i onkologlarıyla Facebook'ta arkadaş olmayı istedi.

“Onkoloğunuzla neden iletişim kurmak istiyorsunuz?” diye sorduğumuzda; çoğunluk (% 39) birbirini anlamanın daha kolay olacağını söyledi; % 32'si kendilerini daha bağlı hissedeceğini düşündü, % 27 onkologlarının daha sorumlu olacağını düşündü ve % 21'i hastalıklarının iyileşeceğini düşündü.

Tartışma:

Bu anket, daha genç ve daha eğitimli kişilerin önemli ölçüde daha fazla iletişim cihazına sahip olduğunu göstermiştir. Facebook en çok tercih edilen sosyal medya sitesiydi. Daha eğitimli hastalar Twitter ve Instagram, daha genç hastalar Instagram kullanmayı tercih ediyor.

Çoğunluk sosyal medyanın sağlık konusunda yararlı bir bilgi kaynağı olduğunu düşünüyordu. Yalnızca% 23'ünün onkologlarıyla sosyal medya aracılığıyla gerçek bir bağlantısı varken,% 75'i onkologlarıyla Facebook'ta arkadaş olmayı istedi.

Kaynaklar:

1. M Anderson, J Jiang Teens' social media habits and experiences, Pew Research Center, 2018
2. Ahmed N, Quinn SC, Hancock GR, Freimuth VS, Jamison A. Social media use and influenza vaccine uptake among White and African American adults. Vaccine. 2018 Nov 26;36(49):7556-7561. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.10.049.
3. Hausmann JS, Touloumtzis C, White MT, Colbert JA, Gooding HC. Adolescent and Young Adult Use of Social Media for Health and Its Implications. J Adolesc Health. 2017 Jun;60(6):714-719. doi: 10.1016/j.jadohealth.2016.12.025.
4. Yolanda (Linda) Reid Chassiakos, Jenny Radesky, Dimitri Christakis, Megan A. Moreno, Corinn Cross and Councıl On Communıcatıons And Media, Children and Adolescents and Digital Media, Pediatrics November 2016, 138 (5) e20162593.
5. Kennedy, K. (2019). Positive and negative effects of social media on adolescent well-being [Master’s thesis, Minnesota State University, Mankato]. Cornerstone: A Collection of Scholarly and Creative Works for Minnesota State University, Mankato.

Presentation ID/Sunum No= 173

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalarında Mikroalbüminüri ile 25-(OH) Vitamin D Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Dr. Merve Korkmaz Yılmaz[1]
[1]*Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği*

Özet

Giriş: 25- (OH) Vitamin D (VD) eksikliği, birçok epidemiyolojik çalışmada diyabet gelişimi için potansiyel risk faktörü olarak tanımlanmıştır. 25- (OH) VD eksikliği ile pankreatik insülin sekresyonunda azalma, glukoz intoleransı, retinopati ve nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmanın amacı, 25- (OH) VD düzeyleri ile mikroalbüminüri arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. Gereç ve Yöntem: Hastanemizin genel dahiliye polikliniğine başvuran takipleri düzenli 40-65 yaş arası tip 2 diabetes mellituslu hastaların dosyaları retrospektif taranarak, iki farklı grupta değerlendirildi. Birinci grup 25- (OH) VD düzeyleri yetersiz (10-30 ng/mL) 50 hastadan ve ikinci grup 25- (OH) VD eksikliği (<10 ng/mL) olan 50 hastadan oluşuyordu. 25- (OH) VD düzeyleri ile mikroalbüminüri düzeyi arasındaki ilişki iki grupta değerlendirildi. Sonuçlar: Ortalama 25- (OH) VD düzeyi 15 ng/mL saptanmış olup, iki grup arasında VD düzeylerine göre p=0.01 anlamlı fark vardı. Hastaların ortalama HbA1c düzeyi % 7,9 olarak saptanmış olup, 25- (OH) VD düzeyi 10 ng/mL ve altında olan hastalarda HbA1c anlamlı olarak daha yüksek görüldü (p= 0.043). 25- (OH) VD düzeyi 10 ng/mL ve altında olan hastalarda diğer gruba kıyasla; daha yüksek açlık kan şekeri düzeyi (p = 0.54), daha yüksek BUN (p = 0.41), daha yüksek kreatinin düzeyi (p = 0.33) ve daha düşük GFR düzeyleri saptandı (p = 0.025). Mikroalbüminüri düzeyi anlamlı olarak 25- (OH) VD düzeyi 10 ng/mL ve altında olan hastalarda daha yüksekti (p = 0.021). Tartışma: Bu çalışmada mikroalbüminüri düzeyinin 25- (OH) D vitamini eksikliği (<10 ng/ml) olan hastalarda, 25- (OH) VD yetersizliği olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. D vitamini; pankreatik beta hücre fonksiyonunu iyileştirmekte, kalsiyumun insülin sekresyonu üzerindeki direkt etkisini arttırmakta, sitokin salınımını baskılayıp sistemik inflamasyonun azaltarak nefropati gelişimini engellemekte ve son dönem böbrek yetmezliğine geçişi yavaşlatmaktadır. Klinisyenler bu durumu göz önünde bulundurarak tip 2 diyabetik hastaların takiplerinde D vitamini düzeyi istemeli, D vitamini eksikliği olan hastalara replasman tedavisi planlamalıdır.

Anahtar kelimeler: Diabetes mellitus, 25-(OH) Vitamin D, nefropati, mikroalbüminüri

Evaluation of the Relationship Between Microalbuminuria and 25- (OH) Vitamin D Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Abstract

Introduction: 25- (OH) Vitamin D (VD) deficiency has been identified as a potential risk factor for diabetes development. 25- (OH) VD deficiency has been associated with microvascular complications such as retinopathy, and nephropathy. This study aims to evaluate the relationship between 25- (OH) VD levels and microalbuminuria. Materials and Methods: The files of patients with type 2 diabetes mellitus between the ages of 40-65 were reviewed retrospectively and evaluated in two different groups. The first group

consisted of 50 patients with insufficient 25- (OH) VD levels (10-30 ng/mL) and the second group consisted of 50 patients with 25- (OH) VD deficiency (<10 ng/mL). The relationship between 25- (OH) VD levels and microalbuminuria level was evaluated in two groups. Results: The mean 25- (OH) VD level was found to be 15 ng/mL, and there was a p=0.01 significant difference between the two groups according to VD levels. The mean HbA1c level of the patients was 7.9%, and HbA1c was significantly higher in patients with VD deficiency (<10 ng/mL) (p = 0.043). In patients with 25- (OH) VD level of 10 ng/mL or less compared to the other group; higher fasting blood glucose level (p=0.54), higher BUN (p=0.41), higher creatinine level (p=0.33) and lower GFR levels (p=0.025). Microalbuminuria level was significantly higher in patients with 25- (OH) VD level of 10 ng / mL or less (p=0.021). Discussion: In this study, the level of microalbuminuria was found to be significantly higher in patients with 25- (OH) vitamin D deficiency (<10 ng/ml) compared to patients with 25- (OH) VD insufficiency. Vitamin D; improves pancreatic beta-cell function, inhibits the development of nephropathy by decreasing systemic inflammation. Considering this situation, clinicians should ask for vitamin D level in the follow-up of type 2 diabetic patients and plan replacement therapy for patients with vitamin D deficiency.

Keywords: Diabetes mellitus, 25- (OH) Vitamin D, nephropathy, microalbuminuria

Giriş:

Son yıllarda Vitamin D reseptörünün ve Vitamin D'yi aktive eden enzimlerin kemik ve mineral metabolizması ile ilgili hücreler dışında da bulunmasının keşfi ile Vitamin D'nin klasik olmayan etkileri gündeme gelmiştir (1).

Vitamin D; UV ışık etkisiyle, ciltte 7-dehidrokolesterolden sentezlenen bir sekosteroiddir. UV ışık etkisi ile 7-dehidrokolesterolden elde edilen Vitamin D3(kolekalsiferol) karaciğerde sitokrom P450 enzimleri tarafından hidroksillenerek 25-hidroksivitamin D (25(OH)D)' ye çevrilir. Plazma 25(OH)D'nin yarı ömrü 1-2 haftadır ve düzeyi D vitamini deposunun miktarını yansıtır. 25(OH)D dolaşımdaki majör formdur ve D Vitamini Bağlayıcı Protein (DBP) tarafından böbreğe taşınır (2).

Böbrek proksimal renal tübül hücrelerinde1-α-hidroksilaz (CYP27B1) enzimi tarafından ikinci kez karboksillenir ve hedef dokularda bir çok biyolojik yanıttan sorumlu aktif form olan 1,25(OH)2D3 (kalsitriol) elde edilir. Kalsitriol yine böbrekte bulunan ve P450 enzimi olan 25,24 hidroksilaz enzimi (CYP24) ile inaktif metabolitine çevrilir (3).

Vitamin D etkisini bütün çekirdekli hücrelerde nükleer reseptör (VDR;vitamin D reseptörü) üzerinden gerçekleştirir. Reseptörüne bağlanan Vitamin D nükleusa girer ve hedef genleri aktive veya inhibe eder. D vitamini ve metabolitleri dolaşımda DBP tarafından taşınır. 1,25(OH)D3' ün yarı ömrü 10-20 saattir. 25(OH)D' nin yarı ömrü ise 15 gündür bu nedenle nütrisyonel Vitamin D durumunun değerlendirilmesi için kullanılır (4).

Yapılan hayvan çalışmalarında Vitamin D'den fakir diyet ile beslenen hayvanların diyetin 2. ayında pankreatik insülin sekresyonunda azalma ve bu deney hayvanlarında glukoz intoleransının geliştiğinin gösterilmiş olması Vitamin D'nin endokrin pankreas için gerekli olduğuna işaret etmiştir. Daha sonra VDR'nün pankreasta özellikle insülin sekrete eden beta hücrelerde gösterilmesi Vitamin D ve diyabet ilişkisini kuvvetlendirmiştir. D hipovitaminozisi tüm dünyada yaygın olup, diyabetik hastalarda D vitamini düzeyleri çalışmalarda düşük bulunmaktadır (5).

Ülkemizden yapılan bir çalışmada ise Tip 2 diyabetik hastaların %39'unda Vitamin D eksikliği saptanmış, Vitamin D eksikliğinin özellikle kapalı giyim tarzı olan diyabetik kadınlarda daha belirgin olduğu görülmüştür (6).

DM'lu hastalarda düşük Vitamin D ve Vitamin D bağlayıcı protein (DBP) düzeyleri bildirilmiştir. Vitamin D eksikliğinin, mikrovasküler komplikasyonlardan retinopati prevalansında artış ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Yazarlar Vitamin D eksikliğinin inflammatuar ve anjiyojenik etkilerinin erken retinal vasküler hasara katkıda bulunabileceğini öne sürmüşlerdir.

Pittas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Tip 2 DM tanısını yeni almış 608 kadın hastanın Vitamin D düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (7). Başka bir çalışmada ise düşük D Vitamini düzeylerinin kardiyometabolik olaylarla ilişkili olduğu ve tip 2 DM riskinin arttığı gösterilmiştir (8).

Bu çalışmanın amacı, 25- (OH) VD düzeyleri ile mikroalbüminüri arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Materyal ve Metot:

Retrospektif olarak tasarlanan kesitsel çalışmamızda ilişkisel tarama modeli kullanıldı. Hastanemizin genel dahiliye polikliniğine başvuran takipleri ve klinik verileri düzenli hastalar alındı. 40-65 yaş arası tip 2 diabetes mellituslu hastalar iki farklı grupta değerlendirildi. Birinci grup 25- (OH) VD düzeyleri yetersiz (10-30 ng/mL) 50 hastadan, ikinci grup 25- (OH) VD eksikliği (10 ng/mL) olan 50 hastadan oluşuyordu. 25- (OH) VD düzeyleri ile mikroalbüminüri düzeyi arasındaki ilişki iki grupta değerlendirildi.

Çalışmada verilerin genel değerleri tanımlayıcı istatiksel yöntemler kullanılarak ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum olarak verilmiştir. Normal dağılmayan değişkenlerin ikili grup karşılaştırmarında Mann-Whitney U testi, 3'lü grup karşılaştırmarında Krusgal Wallis testi yapılmıştır. Normal dağılım gösteren değişkenler ki-kare ve Fisher's Exact testleri kullanılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında ve anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir. Verilerin analizinde SPSS versiyon 21 paket programı kullanılmıştır.

Sonuçlar:

Ortalama 25- (OH) VD düzeyi 15 ng/mL, iki grup arasında 25- (OH) VD düzeylerine göre $p=0.01$ anlamlı fark vardı. Ortalama HbA1c düzeyi% 7,9 idi. Hasta grupları 25- (OH) VD düzeylerine göre değerlendirildiğinde; HbA1c değerleri 25- (OH) VD düzeyi 10 ng / mL ve altında olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti ($p= 0.043$). GFR düzeyleri, 25- (OH) VD düzeyi 10 ng / mL ve altında olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p = 0.025$). Mikroalbüminüri düzeyi anlamlı olarak 25- (OH) VD düzeyi 10 ng / mL ve altında olan hastalarda daha yüksekti ($p = 0.021$). Açlık kan şekeri 25- (OH) VD düzeyi 10 ng / mL ve altında olan hastalarda daha yüksekti ($p = 0.54$). BUN düzeyi 10 ng / mL ve altında olan hastalarda daha yüksekti ($p = 0.41$). Kreatinin düzeyi 25- (OH) VD düzeyi 10 ng / mL ve altında olan hastalarda daha yüksekti ($p = 0.33$) (Tablo 1).

Tartışma:

Bu çalışmada mikroalbüminüri düzeyinin 25- (OH) D vitamini eksikliği olan hastalarda 25- (OH) VD yetersizliği olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Yine D vitamini yetersizliği olan hastaların daha yüksek ürik asit, açlık kan şekeri, postprandiyal glukoz, HbA1c düzeylerine ve daha düşük GFR değerine sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak D vitamini seviyeleri ile cinsiyet, yaş, diabet süresi, HDL kolesterol, LDL kolesterol, total kolesterol, trigliserid, AST ve ALT arasında ilişkili bulunmamıştır.

D vitamini; diabet gelişiminde ve regülasyonunda değiştirilebilir bir risk faktörü olup pankreatik beta hücre fonksiyonun iyileştirmekte, kalsiyumun insülin sekresyonu üzerindeki direkt etkisini arttırmakta, sitokin salınımını baskılayıp sistemik inflamasyonun azaltarak nefropati gelişimin engellemekte, son dönem böbrek yetmezliğine geçişi yavaşlatmaktadır. Ek olarak, kemik metabolizmasını etkileyerek osteomalaziyi,kemik kırıklarını engeller.

Klinisyenler bu durumu göz önünde bulundurarak tip 2 diyabetik hastaların takiplerinde D vitamini düzeyi istemeli, D vitamini eksikliği olan hastalara replasmanı tedavisi planlamalıdır.

Sonuç olarak, vit D eksikliği tüm dünyada çok sık görülen bir sağlık sorunudur. Bizim çalışmamızda ve daha önce yapılan çalışmalarda görülen sonuçlar, D vitamini düzeyinin özellikle DM tanılı hastalarda glisemik kontrol ve nefropati ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle glisemik kontrolü sıkıntılı olan DM'li hastalarda D vitamini düzeylerine bakma gerekliliğinden bahsedilebilir. Ancak D vitamininin glikoz metabolizmasındaki rolünü ve tip 2 DM'nin etyolojisini açıklığa kavuşturmak için daha fazla katılımcıdan oluşan, iyi tasarlanmış, prospektif ve daha uzun takipli daha fazla sayıda çalışma ile bulgular desteklenmelidir.

	25- (OH) VD eksikliği (<10 ng/mL) (n=50)	**25- (OH) VD düzeyi yetersiz (10-30 ng/mL) (n=50)**	**p- value**
25-OH D vitamini (ng/ml)	8	22	***p=0.01***
Yaş (yıl)	49. 6± 7.8	55.4 ± 7.3	NS
Kadın	32	30	NS
Erkek	18	20	NS
Diyabet Süresi			
< 5 yıl	8	10	NS
>5 yıl	42	40	NS
Açlık kan şekeri (mg/dl)	164.37 ± 88.98	146.43 ± 58.91	p=0.54
Tokluk kan şekeri (mg/dl)	270 ± 110	200 ± 115	***p=0.44***
Hba1c (%)	8.3 ± 1.7	7.5 ± 1.4	***p=0.043***
BUN (mg/dl)	17.03 ± 7.40	13.66 ± 3.98	***p=0.41***
Kreat (mg/dl)	1.2 ± 0.72	1.02 ± 0.25	***p=0.33***
Kalsiyum (mg/dl)	8.92 ± 0.48	9.26 ± 0.45	p=0.511
Fosfor (mg/dl)	3.75 ± 0.42	3.66 ± 0.50	***p=0.416***
Total kolesterol (mg/dl)	205 ± 51	193 ± 53	P=0.81
Trigliserid (mg/dl)	180 ± 80	170 ± 82	P=0.53
HDL (mg/dl)	44 ± 12	42 ±11	P=0.56
LDL (mg/dl)	125 ± 42	120 ± 44	P=0.52
AST (IU/l)	24 ± 11	22 ± 9	P=0.54
ALT (IU/l)	22 ± 10	22 ± 10	P=0.54
Mikroalbüminüri	40 ± 7.8	35 ± 6.5	***p=0.021***
GFR (ml/dk/1.73m^2)	101.2 ± 12.3	94.5 ± 15.7	***p=0.025***

Tablo 1. Hastaların klinik ve laboratuar özellikleri

Kaynaklar:

1- Eroğlu Altinova A, Yetkın İ. Tip 1 Diabetes Mellitus'a yatkınlıkta rolü olabilecek genetik faktörler. MMJ 2011;24(2):126-30.
2- Türk Diyabet Vakfı, Diabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2017.
3- Littorin B, Blom P, Scholin A, et al. Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: Results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). Diabetologia 2006;49:2847-52.

4- Pozzilli P, Manfrini S, Crino A, et al. Low levels of 25-hydroxyvita- min D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. Horm Metab Res 2005;37:680-3.
5- Dong JY, Zhang WG, Chen JJ, et al. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: A meta-analysis of observational studies. Nutrients 2013;5:3551-62.
6- Ereglu Alev Altınova et al., Tip 2 diyabetli hastalarda d vitamini eksikliği prevalansı ve crp, fibrinojen, glisemik kontrol ve insülin direnci ile ilişkisi, Gazi Medical Journal, 2010: 21(4):117-120
7- Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. Diabetes Care 2006;29:650-6.
8- Anderson G et al. Calcium plus vitamin D supplementation and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initia- tive calcium-vitamin D randomized controlled trial. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2009;64:559-567

Presentation ID/Sunum No= 178

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Depresyon Hastalarında Oksidatif Stresin Kliniğe Yansıması

Assoc. Prof. Dr. Sibel Kulaksızoğlu[1], Assoc. Prof. Dr. Burak Kulaksızoğlu[2]

[1]Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Kliniği
[2]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı

Özet

Organizmada oksidatif ve antioksidatif sistemler arasında bir denge vardır. Serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemlerindeki bozukluklar, bazı nöropsikiyatrik bozuklukların patofizyolojisini açıklamada üzerinde durulan önemli konular arasında yer almaktadır. Depresyon psikiyatri polikliniğine gelen hastaların önemli bir kısmını oluşturan ve tedavisi uzun süren bir hastalıktır. Çalışmamızda depresyon hastalarında total antioksidan seviye (TAS), total oksidan seviye (TOS), oksidatif stres indeksi (OSI), paraoksonaz (PON) ve arilesteraz (ARE) aktivitelerini ve klinikle ilişkisini araştırmayı amaçladık. Psikiyatri polikliniğine başvuran en az son üç aydır depresyon tedavisi görmemiş, nörolojik hastalık, psikoz ve atipik psikoz tanısı olmayan, mental retardasyon ve eşlik eden yeme bozukluğu olmayan, madde, alkol ve antioksidan ilaç kullanmayan, depresyon tanısı alan 40 hastaya depresyon ölçeği hamilton ölçeği uygulandı ve kanları alındı. Hasta yaş ve cinsiyetine uygun ve yine çalışma şartlarına uyan 40 kontrol grubu saptanarak kan alındı. İstatistiksel analiz yapıldı. Çalışmamızda en az üç ay tedavi görmemiş depresyon hastalarında TOS değerleri, kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek bulunurken, antioksidan enzim olan ARE değerleri ise anlamlı düzeyde düşük bulundu. Bu sonuca göre depresyon, tedavi edilmediği takdirde artan stresle birlikte vücutta oksidatif stres yükünde artışa neden olduğu anlaşılmaktadır. Daha ileri çalışmalarda depresyon hastalarının tedavi sonrası bu değerleri yeniden değerlendirilerek tedavinin oksidatif strese etkisi değerlendirilebilir. Stres ve stresle açığa çıkan oksidatif stres biyokimyasal değişimlere neden olur ve dünyada sağlığı en çok tehdit eden psikolojik hastalıklardan biri olan depresyon hastalığı için zemin hazırlanmış olur. Bu durum çalışmamızda da gösterildiği gibi tedavi edilmemiş depresyon hastalarında TOS yani total oksidatif stres markırının arttığı ve antioksidan ARE enziminin azaldığı gösterilmiştir. Tedavi edilmemiş depresyon hastaları oksidatif strese maruz kaldıkları anlaşılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Depresyon, Oksidatif Stres

Giriş

Organizmada oksidatif ve antioksidatif sistemler arasında bir denge vardır. Serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemlerindeki bozukluklar, bazı nöropsikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinde üstünde durulan konular arasında yer almaktadır. Beyin dokusu; oksijen tüketiminin fazla olması, kolaylıkla peroksitlenebilen fosfolipidlerin yüksek oranda bulunması ve nöronların yenilenememesi gibi sebeplerle serbest radikallerin yol açtığı hasara özellikle duyarlıdır (1). Beyinde, duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde de önemli yeri olan bazal ganglionların serbest radikal hasarına maruz kaldığı bildirilmiştir. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar, depresyonun oksidatif ve antioksidatif sistemler arasındaki dengeyi bozduğuna işaret etmektedirler. Reaktif oksijen türlerinin (ROT) artışının depresyonun nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu konusu yeterince açıklığa kavuşmamıştır (2). Depresif bozukluklarda, proinflamatuvar sitokinlerin üretiminde artma olduğu ve inflamatuvar yanıt sisteminde aktivasyon görüldüğü tespit edilmiştir. Bu süreç, lipid peroksidasyonunda artmayla sonuçlanabilir. Sonuç olarak, ciddi depresyon gibi psikolojik stresle seyreden durumlarda, lipid peroksidasyonu artabilir. Antioksidanların serum konsantrasyonu ayrı ayrı ölçülebilir, ancak bu, zaman alan ve pahalı karmaşık yöntemler gerektirir. Bu

yüzden, enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanları içeren toplam antioksidan ölçümü (TAS) daha değerli kanıtlar sağlayabilir (3).

Oksidan moleküllerin ayrı ayrı plazmadaki konsantrasyonunu ölçmek mümkün olmakla birlikte bu moleküller birbirlerini etkileyebileceğinden oksidan molekülleri ayrı ayrı ölçmek için pratik değildir. Bu nedenle bütün oksidan durumu yansıtan total oksidan durum (TOS) ölçümü geliştirilmiştir. Oksidatif stres indeksi ise TOS'un TAS'a bölünmesi ile elde edilen bir index olup oksidatif stresin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. PON, ARE serbest radikallerin indüklediği oksidasyonu inhibe ederek antioksidan fonksiyonunu yerine getirdiği düşünülmektedir (4).

Depresyon psikiyatri polikliniğine gelen hastaların önemli bir kısmını oluşturan ve tedavisi uzun süren bir hastalıktır. Çalışmamızda depresyon hastalarında total antioksidan seviye (TAS), total oksidan seviye (TOS), oksidatif stres indeksi (OSI), paraoksonaz (PON) ve arilesteraz aktivitelerini ve klinikle ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Psikiyatri polikliniğine başvuran en az son üç aydır depresyon tedavisi görmemiş, nörolojik hastalık, psikoz ve atipik psikoz tanısı olmayan, mental retardasyon ve eşlik eden yeme bozukluğu olmayan, madde, alkol ve antioksidan ilaç kullanmayan, bu şartlara uyan 40 hastaya depresyon ölçeği hamilton ölçeği uygulandı ve kanları alındı. Hasta yaş ve cinsiyetine uygun ve yine çalışma şartlarına uyan 40 kontrol grubu saptanarak kan alındı.

İstatistiksel Analiz

Veriler PASW 18 (SPSS/IBM, Chicago, IL, USA) kullanılarak analiz edildi. Örneklemi tanımlamak için frekans dağılımı, ortalama, standart sapma gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Bağımsız iki grup ortalamalarının farkı "Student t testi", ikiden fazla grup arası fark ise "varyans analizi" ile araştırıldı. Analizlerde farklılıkların belirlenmesi için % 95 anlamlılık düzeyi (ya da α=0.05 hata payı) kullanılmıştır.

Bulgular

Çalışmamızda en az üç aydır tedavi görmemiş depresyon hastalarında TOS değerleri, kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek bulunurken, antioksidan enzim olan ARE değerleri ise anlamlı düzeyde düşük bulundu (Tablo 1).

Tablo 1. Depresyon ve kontrol grubunda oksidatif stres markırları

	Depresyon Hastası (n=40) Mean±SD	**Kontrol Grubu (n=40)** Mean±SD	p
TAS (nmol trloksl)	3,12±0,45	2,96±0,69	0,078
TOS (µmol H2O2 Equiv./L)	19,09±3,12	15,73±2,16	<0,001*
OSI	6,11±1,23	5,63±1,86	0,711
ARE (kU/L)	33,50±15,12	40,73±14,90	0,035*
PON1(U/L)	33,67±5,17	33,19±2,20	0,326

TAS, total antioksidatif stres; TOS, toplam oksidatif stres; OSI, oksidatif stres indeksi; PON1, paraoksonaz; ARE, arilesteraz. (* $p < 0.05$)

Tartışma

Çalışmamızda en az üç aydır tedavi görmemiş depresyon hastalarında total oksidatif stres (TOS) kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek bulunurken, antioksidan enzim olan arilesteraz (ARE) anlamlı düzeyde düşük bulundu. Bu sonuca göre depresyon tedavi edilmediği takdirde artan stres ile oksidatif stresde artışa neden olabilmektedir. Oksidatif ürünler, depresyonda protein ve DNA'nın oksidatif hasarının ürünlerini içerir. Hücresel makromoleküllere oksidatif hasar, orijinal epitopların yapısını değiştirir, bu da modifiye edilmiş yeni epitopların (neoepitoplar) oluşumuna yol açar (5). Depresyonda oksidatif neoepitoplara karşı antikorlar bulunmuştur. Bazı çalışmalar, depresyon hastalarının TAS, antioksidanlar, serbest radikaller, oksidatif ürünler ve oksidatif neoepitoplara karşı antikorlarda önemli değişiklikler olduğunu bildirmiştir, ancak bu bulgular tutarlı değildir (6). Depresyon ve oksidatif stres belirteçleri arasındaki ilişkinin önceki bir nicel incelemesi rapor edilmiş, ancak tüm oksidatif stres belirteçlerini aynı anda kapsamlı bir şekilde analiz edilmemiştir (6,7). Çalışmamızda TAS, TOS, PON ARE oksidatif stres markırları aynı çalışmada değerlendirilmiş ve literatürle uyumlu olarak oksidatif stresin arttığı gösterilmiştir.

Literatürde yapılan çalışmalarda depresyon hastalarında bakılan oksidatif stres belirteçlerinden 8-OHdG ve F2-izoprostanların, kontrollere kıyasla depresyon hastalarında arttığı bildirilen çalışmalar mevcuttur (8). Çalışmamızda da depresyonlu deneklerde oksidatif stres belirteçlerinin arttığını doğrulamaktadır, ancak bu ilişkiyi açıklayan altta yatan mekanizmaların daha fazla incelenmesi gerekmektedir. ROS'a artan maruziyetle ilişkili sigara, alkol kullanımı, fazla kilo, fiziksel aktivite gibi birçok davranış faktörü ile de ilişkilidir (9). Bu konuda yapılan çalışmaların bu faktörleri göz önünde bulundurmaları gerekmektedir. Çalışmamızda bu faktörlere dikkat edildi fakat fiziksel aktivite konusunda hasta sınıflaması yetersiz kalmıştır. Oksidatif stres, özellikle enflamatuar yolla yakından ilişkilidir. Pro-inflamatuar sitokinler, oksidatif strese tepki olarak üretilir ve oksidatif stres, inflamatuar cevabı güçlendirir. Yüksek kortizol seviyeleri, oksidatif hasar seviyelerinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. PON1 ve ARE, özellikle düşük yoğunluklu lipoproteinlerin peroksidasyonunu önleyen esteraz türevi antioksidan enzimlerdir (10). Duygudurum dönemlerinde yaşanan bu allostatik yükün neden olduğu hasarın, bir kişiyi sonraki bir bölüm geliştirmeye karşı daha savunmasız hale getirdiği ve somatik hastalık geliştirme riski daha yüksek olduğu varsayılmaktadır. Beyin, yüksek oksijen tüketimi ve düşük antioksidan savunmaları nedeniyle özellikle oksidatif hasara karşı savunmasızdır. Ölüm sonrası yapılan çalışmalarda, depresyonda oksidatif stresin arttığı ve antioksidanların azaldığı gösterilmiştir (11).

Çalışmanın sınırlılıkları hasta sayısının düşük olması ve oksidatif stres markırlarının tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmesi çalışmasının planlanması, depresyon oksidatif stres arasındaki ilişkiyi açıklamada daha faydalı olacaktır. Daha ileri çalışmalarla oksidatif stres markırları tedavi sonrası yeniden değerlendirilerek tedavinin oksidatif strese etkisi değerlendirilebilir.

Çalışmamızda en az üç ay tedavi görmemiş depresyon hastalarında oksidatif stres arttığı görülmektedir. Artan oksidatif stres hastalığı daha da negatif yönde etkileyebildiği için hastaların tedavi edilmesi önemlidir. Daha ileri çalışmalarla tedavinin oksidatif strese etkisini değerlendirmek literatüre önemli katkı sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Surapaneni KM, Vishnupriya V. Altered serum total sialic acid, lipid peroxidation, ceruloplasmin and glutathione reductase levels in patients with carcinoma of prostate. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2009;3:1483-85.
2. Davies, Kelvin JA. "Oxidative stress, antioxidant defenses, and damage removal, repair, and replacement systems." IUBMB life 50.4-5 (2000): 279-289.
3. Stefanescu C, Ciobica A. The relevance of oxidative stress status in first episode and recurrent depression. J Affect Disord. 2012;143(1-3):34-38.
4. Bajpai, Ashutosh, et al. "Oxidative stress and major depression." Journal of clinical and diagnostic research: JCDR 8.12 (2014): CC04.
5. Liu, Tao, et al. "A meta-analysis of oxidative stress markers in depression." PloS one 10.10 (2015): e0138904.
6. Black, Catherine N., et al. "Is depression associated with increased oxidative stress? A systematic review and meta-analysis." Psychoneuroendocrinology 51 (2015): 164-175.

7. Lopresti, Adrian L., et al. "A review of peripheral biomarkers in major depression: the potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers." Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry 48 (2014): 102-111.

8. Alak, Gonca, et al. "Assessment of 8-hydroxy-2-deoxyguanosine activity, gene expression and antioxidant enzyme activity on rainbow trout (Oncorhynchus mykiss) tissues exposed to biopesticide." Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology 203 (2017): 51-58.

9. Bhatt, Shvetank, Anantha Naik Nagappa, and Chandragouda R. Patil. "Role of oxidative stress in depression." Drug discovery today (2020).

10. Herken H, Gurel A, Selek S, Armutcu F, Ozen ME, Bulut M, et al. (2007) Adenosine Deaminase, Nitric Oxide, Superoxide Dismutase, and Xanthine Oxidase in Patients with Major Depression:Impact of Antidepressant Treatment. Arch Med Res 38: 247–252. pmid:17227736

11. Wolkowitz, Owen M., et al. "Leukocyte telomere length in major depression: correlations with chronicity, inflammation and oxidative stress-preliminary findings." PloS one 6.3 (2011): e17837.

Presentation ID/Sunum No= 180

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Recurrent Cerebral Venous Sinus Thrombosis Presenting with Nonconvulsive Status Epilepticus in Ankylosing Spondylitis Patient: Case Report

Rona Yıldırım[1], Öğr. Gör.Uzm.Dr. Hakan Şilek[2]

[1] Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi; İstanbul, Türkiye. ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-3665-5266
[2] Yeditepe Üniversitesi Nöroloji Ana Bilim Dalı; İstanbul, Türkiye. ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-6550-6200

Özet

Ankilozan spondilit (AS), serebral venöz sinüs trombozuna (SVST) sebep olabilecek bir otoimmün, kronik inflammatuar hastalıktır. Sunduğumuz 45 yaşındaki erkek hasta AS tanılı olup adalimumab (anti-tümör nekrozis faktör alfa) tedavisi görmekteyken nonkonvülzif status epileptikus ile prezente olan SVST geçirmiştir. Hastanın geçmiş tıbbi öyküsünde Nisan 2016'da bir SVST ve Haziran 2016'da bir pulmoner emboli vardır. Ayrıca, hastanın protrombin-G20210A/faktör II, MTHFR (metilen tetrahidrofolat redüktaz)-A1298C, MTHFR-C677T genlerinde heterozigot mutasyon olduğu bilinmektedir. Literatürde bu heterozigot mutasyonlarla SVST geçiren vakalar vardır ancak AS tanılı olup SVST geçiren vaka bildiğimiz kadarıyla rapor edilmemiştir. Sunduğumuz vakadan yola çıkarak geçmişinde SVST öyküsü olan, hiperkoagülebilite ve trombofili gibi risk faktörleri olan hastalarda rekürren SVST'yi önlemek için ömür boyu antikoagülan tedavisi verilmesini önerebiliriz.

Anahtar kelimeler: serebral venöz sinüs trombozu, SVST; nonkonvülzif status epileptikus, NKSE; ankilozan spondilit, AS; adalimumab

Abstract

Ankylosing spondylitis (AS) is an autoimmune, chronic inflammatory disease, which can cause cerebral venous sinus thrombosis (CVST). We present a 45-year-old man with AS who had his second CVST presenting with nonconvulsive status epilepticus (NCSE) and monoparesis during the treatment of adalimumab which is an anti-TNF α (anti-tumor necrosis factor alpha). In his past medical history, he had CVST in April 2016 and pulmonary embolism (PE) in June 2016. Additionally, he has heterozygous mutations of prothrombin-G20210A/factor II, MTHFR (methylene tetrahydrofolate reductase)-A1298C, MTHFR-C677T genes. In literature, there are reported cases of CVST with heterozygous mutation of these genes. However, to the best of authors' knowledge, no AS cases with history of CVST have been reported. Based on the case presented here, we can recommend that patients who have history of CVST and risk factors such as hypercoagulability and thrombophilia should have lifelong anticoagulation therapy to protect against recurrence of CVST.

Keywords: cerebral venous sinus thrombosis, CVST; nonconvulsive status epilepticus, NCSE; ankylosing spondylitis, AS; adalimumab

Introduction

Ankylosing spondylitis (AS) is an autoimmune, chronic inflammatory disease and one of the most common subtypes of seronegative spondyloarthropathies. It is characterized by enthesitis and axial spondyloarthritis, which causes severe chronic pain. In spite of contradictory studies in literature, it is accepted that AS increases the risk of cerebrovascular occlusions. The exact mechanism is not proven, however it is thought that the inflammatory processes trigger the pathway of thrombosis [1, 2].

AS can cause cerebral venous sinus thrombosis (CVST) which accounts for less than 1% of all cases of stroke worldwide and CVST is the most common cause of stroke for under 45 years of age [3]. Its presentation is highly variable, mostly with headaches [3]. Papilledema, focal neurological deficits, altered consciousness, seizures, nausea and vomiting are accompanying symptoms and signs [3].

We present an AS patient who had his second CVST presenting with nonconvulsive status epilepticus (NCSE) during the treatment of adalimumab which is an anti-TNF α (anti-tumor necrosis factor alpha).

Case Presentation

A 45-year-old man with a history of AS and hypertension presented to emergency department (ED) with confusion and monoparesis of right upper extremity. The patient had admitted to another hospital 3 days earlier with symptoms of headache, nausea, vomiting. Ciprofloxacin, metoclopramide and diclofenac were prescribed, since there were leukocytosis and elevated CRP (C reactive protein).

In his past medical history, he had frequently oral aphts and has a family history of Behçet's disease. The patient was suspected that he had Behçet's. However, his Pathergy test was negative. He was also investigated for HLA-B27 which was resulted negative and for lupus anticoagulant which was mild elevated. Afterwards, he was followed up with the diagnosis of AS. The patient is on treatment with adalimumab (40 mg, intramuscular, once a week for 3 months), naproxen and perindopril.

The patient had CVST (occlusion in left sigmoid vein and internal jugular vein) following otitis in April 2016. He had pulmonary embolism (PE), which was asymptomatic and diagnosed incidentally in June 2016. Treatment of coumadin continued until a year ago. Additional information was obtained from his relatives that levetiracetam was taken approximately for 6 months in the same year, as electroencephalography (EEG) showed slow and sharp waves on left temporal side.

The patient was investigated regarding to genetic predisposition for thrombosis due to his medical history of CVST and PE. According to molecular genetic analysis from 2016 and 2017, he has heterozygous mutations of prothrombin-G20210A/factor II, MTHFR (methylene tetrahydrofolate reductase)-A1298C, MTHFR-C677T genes. The genetic analysis for factor V Leiden is normal.

In the ED, on examination, the muscle strength of right upper extremity was 0/5 (according to MRC Manual Muscle Testing scale). He neglected to look at his right side and was confused especially when he was asked about his right side. According to physical examination, ischemic stroke was the first pre-diagnosis before the imaging workup. Afterwards, cranial computed tomography (CT) and cranial magnetic resonance imaging (MRI) were interpreted as not having any acute condition in the ED.

The patient was consulted to neurology specialist. On second examination by neurologist, approximately half an hour later, paresis in his right arm was disappeared and the muscle strength improved to MRC muscle scale of 5/5. However, he was still confused and unable to cooperated fully. CVST and NCSE were thought as possible diagnosis and monoparesis was interpreted as Todd paralysis by neurologist. In a short period of time, EEG was performed and it showed slow and spike waves on left frontotemporal leads which was

epileptiform activity and significant in terms of NCSE (Figure 1). Levetiracetam (500 mg/day, intravenous loading) was given. Anticoagulation treatment was started given patient's history of CVST.

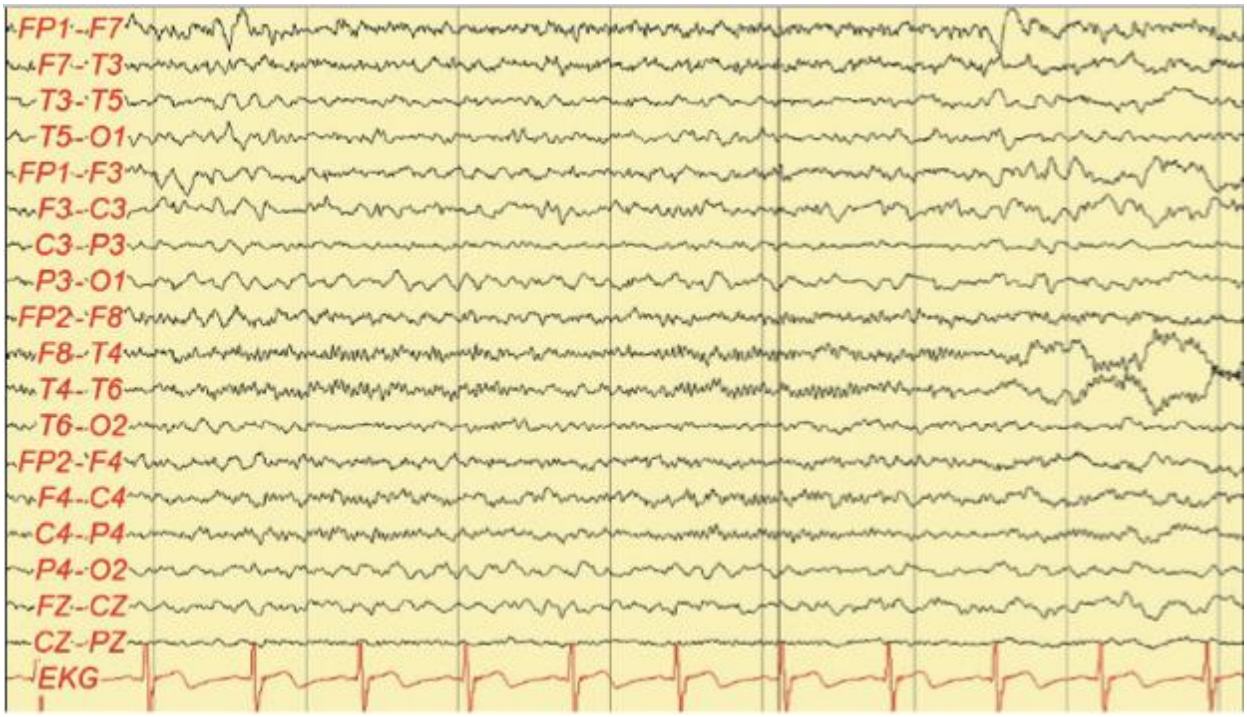


Figure 1: EEG shows slow and sharp waves on frontotemporal leads.

According to the reports from radiology, the patient's non-contrast CT demonstrated abnormal hyperdense appearance in the superior sagittal sinus and cortical veins (Figure 2.A, 2.B). On axial plane of T1-weighted image in MRI, a hyperdense lesion on the left temporal lobe, which was the same as in previous scans, was observed (Figure 2.C). Axial plane of T2-weighted image in MRI showed normal flow void of the sagittal sinus and cortical veins (Figure 2.D). Axial plane of susceptibility-weighted image in MRI demonstrated abnormal blooming in the sagittal sinus and cortical veins (Figure 2.E). A filling defect was seen in the sagittal sinus on axial and sagittal planes of contrast-enhanced T1-weighted image in MRI (Figure 2.F, 2.G), which support the diagnosis of sinus thrombosis. In the MR venography, there was no flow in the sagittal sinus (Figure 2.H) which indicates the diagnosis of acute sinus thrombosis. This imaging workup confirmed the diagnosis of CVST.

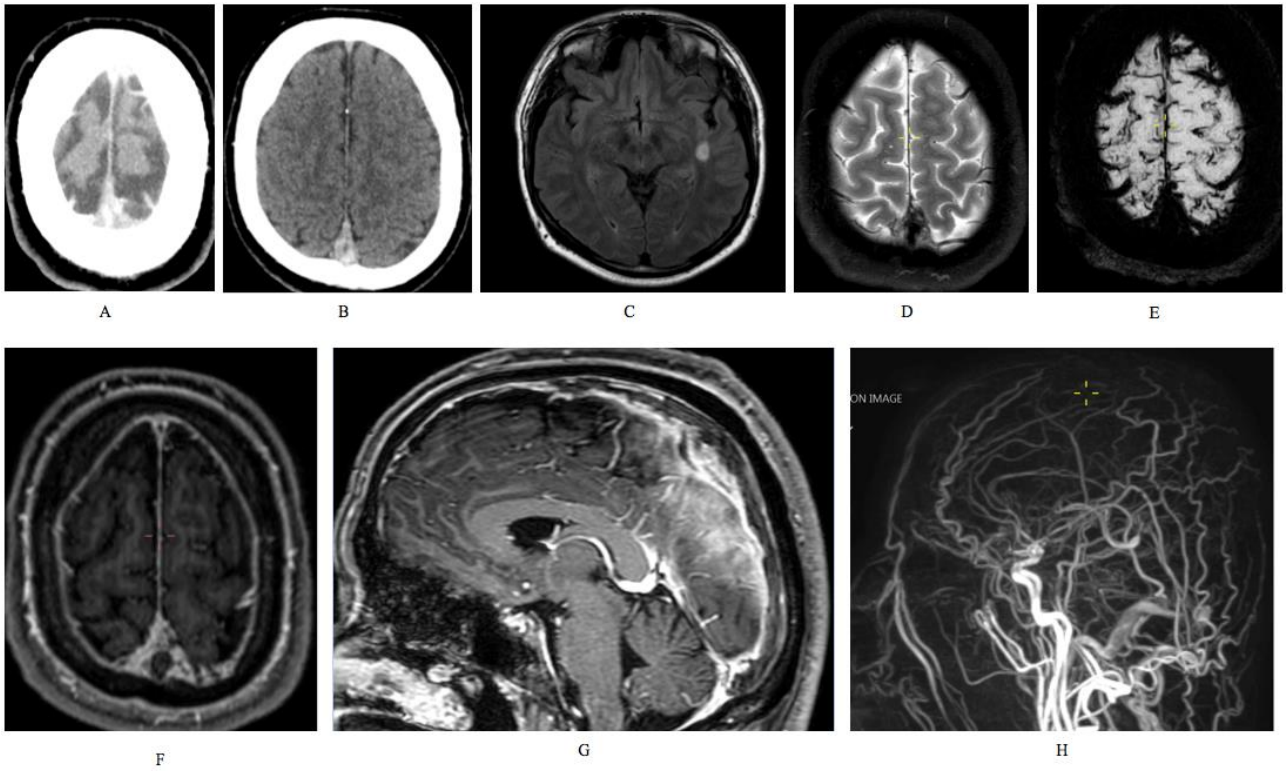


Figure 2: Non-contrast CT: A, B; Non-contrast MRI: C, D, E; Contrast-enhanced MRI: F, G; MR Venography: H

The patient was hospitalized and treated with low molecular weight heparin (subcutaneous), levetiracetam and methylprednisolone (40 mg/day). Approximately in three hours, his mental condition improved dramatically.

In blood tests; CRP, ESR (erythrocyte sedimentation rate) and D-DIMER were elevated. Thyroid function was tested and consulted to internal medicine with decreased TSH (thyroid stimulating hormone), increased free-T4 (thyroxine) and increased anti-TPO (anti-thyroid peroxidase). Metoprolol was prescribed for his palpitation. It is decided to investigate him regarding to Hashimoto's thyroiditis and possible thyrotoxicosis.

After hospitalization for three days, he was discharged with prescription of levetiracetam, coumadin, enoxaparin and metoprolol. Anticoagulation treatment was planned as lifelong.

The next day following discharge, he presented to another ED with his first tonic-clonic seizure, for this reason the dosage of levetiracetam was increased.

Discussion

The relationship between AS and cerebrovascular diseases (CVD) is shown by some studies in literature. A retrospective cohort study from Wales, UK compared AS patients with control subjects and showed no increase in myocardial infarction and CVD/stroke [4]. On the other hand, a retrospective cohort study from Quebec, Canada compared general population and patients with AS. Results indicated that AS patients are at increased risk for many types of cardiovascular diseases and CVD, they are more likely to be hospitalized and the excess risk is the greatest in younger patients [5]. A population-based, age- and sex-matched longitudinal follow-up study from Taiwan showed that in young AS patients, risk of ischemic stroke is increased 1.9-fold compared to with non-AS patients [2]. Another follow-up study from South Korea showed statistically significant increase in ischemic stroke rate in AS patients [1]. It is understood that ischemic stroke risk should be considered in patients with AS.

CVST is responsible for about 1% of strokes [6]. There are risk factors such as venous thromboembolism, pregnancy, oral contraception, thrombophilia (antithrombin deficiency, protein C or S deficiency, factor V Leiden mutation etc.), hypercoagulability as a part of inflammatory diseases, trauma, infections, cancer [3]. CVST occurs when thrombosis is formed in cortical veins or venous sinuses. It increases pressure of vessels

that leads to damage in veins and blood-brain barrier which may cause edema and hemorrhagic infarction [3].

Diagnosis of CVST can be delayed due to variable clinical presentations [3, 6]. Focal or generalized seizures are seen in 30-40% of patients [3]. CVST can be presented with convulsive seizures or status epilepticus, as well as with NCSE. Focal neurological deficits, mostly mono- or hemiparesis, are presented by 30-50% of patients [3].

One of the important risk factors of CVST is thrombophilia. In literature, there are reported cases with heterozygous mutation of prothrombin-G20210A/factor II, MTHFR-A1298C, MTHFR-C677T genes. In a case-control study, heterozygous prothrombin mutation was more common in cerebral venous thrombosis (CVT) than the control group with a ratio of 14.9% to 2.97% [7]. A systematic review showed that rate of G20210A prothrombin heterozygous mutation was 9.4% in 30 cases of CVST [8]. Statistically significant association between CVT and mutation of MTHFR-C677T gene was indicated in meta-analysis [9]. There is also a reported case of heterozygous mutation of MTHFR-A1298C and had CVST [10].

CVST can be caused by drugs. The biologic agent, anti-TNF is one of the treatment options for inflammatory diseases such as AS. However, there are several reported cases with thromboembolic events (TE) during the treatment. It is still controversial whether anti- TNF causes TE or not. A retrospective study reported arterial and venous TE during the treatment of 3 types of anti-TNF adalimumab, etanercept, infliximab [11]. According to this study, TE were 4.5% of all adverse reactions that were notified about 3 anti-TNF drugs [11]. It was observed that TE was occured in an average of 10.6 months after initiation of the treatment [11]. A reported case with Crohn's disease had CVST after only one dose of adalimumab α [12].

The anti-TNF monoclonal antibodies can induce antidrug antibodies [13]. A retrospective search detected anti-adalimumab antibodies in 76 of 272 patients (28%) and 4 of them had TE [13]. The study suggested that TE is more common in patients with anti-adalimumab antibodies comparing with patients without anti-adalimumab antibodies [13]. On the contrary, an experiment on rats showed that anti-TNF drug etanercept protects rat brain against ischemic stroke and if it was combined with lipoic acid, recovery was promoted [14]. Another retrospective study indicated that adalimumab can induce resolution of venous thrombosis more rapidly and effectively comparing with anti-rheumatic drugs [15].

In our case, the patient has multiple etiological factors for CVST. Exacerbation of AS and hypercoagulability caused by inflammation can be the reason of recurrent CVST. We did not encounter many cases with AS who had CVST in literature, for this reason the case we present is notable. On the other hand, we know that he has thrombophilia and it may leads to PE and CVST. Additionally, adalimumab treatment is another possible reason for CVST according to literature [11, 12, 13]. We found limited (and contradictory) information about adalimumab and TE. However, we see that it may cause TE regardless of how long it is used. The patient has history of CVST and PE before the adalimumab treatment. We cannot differentiate that the recurrence of CVST caused by adalimumab or not. Nevertheless, it may be favorable if thromboembolism and stroke are considered during the treatment, especially in the patient group with risk factors.

The patient's anticoagulation therapy was discontinued under doctor's surveillance. It is an important and controversial point that how long anticoagulation therapy should be continued after first thrombolic event [16]. Although it is open to discussion, lifelong anticoagulation therapy can be recommended especially for patients who have risk factors like our case.

Conclusion

We reported a case of CVST with AS and multiple risk factors which is noteworthy, since there are not many similar cases in literature. The diagnosis of CVST can be delayed because of its clinical variability. NCSE should be kept in mind as a presentation of CVST. The continuation of anticoagulation therapy after the first event is controversial. Based on the case presented here, we can recommend that patients who have history of CVST and risk factors such as hypercoagulability and thrombophilia should have lifelong anticoagulation therapy to protect against recurrence of CVST.

References

1. Behari S, Singh S, Bhaisora KS (2018), *Ischemic stroke associated with ankylosing spondylitis: An Integral part of disease spectrum or a natural consequence of progressive infirmity?,* Acta Neurochirurgica, 160:959–961. https://doi.org/10.1007/s00701-018-3501-4
2. Lin C-W, Huang Y-P, Chiu Y-H, Ho Y-T, Pan S-L (2014), *Increased risk of ischemic stroke in ypung patients with ankylosing spondylitis: A population-based longitudinal follow-up study,* PloS ONE, 9(4): e94027. doi:10.1371/journal.pone.0094027
3. Kristoffersen ES, Harper CE, Vetvik KG, Faiz KW (2018), *Cerebral venous thrombosis-epidemiology, diagnosis, treatment,* Tidsskriftet for Den norske legeforening, 138(12). doi: 10.4045/tidsskr.17.1047
4. Brophy S, Cooksey R, Atkinson M, Zhou SM, Husain MJ, Macey S, Rahman MA, Siebert S (2012), *No increased rate of acute myocardial infarction or stroke among patients with ankylosing spondylitis-a retrospective cohort study using routine data,* Semin Arthritis Rheum Dis, 42(2):140-5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.02.008
5. Szabo SM, Levy AR, Rao SR, Kirbach SE, Lacaille D, Cifaldi M, Maksymowych WP (2011), *Increased risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases in individuals with ankylosing spondylitis,* Arthritis &Rheumatism. doi: 10.1002/art.30581
6. Hüseyinoğlu N, Köse Özlece H, Hüseyinoğlu Ü, Ekinci M, Serim A (2014), *Epileptic seizures related to cerebral venous sinus thrombosis: Clinicoradiological findings and cases of delayed diagnosis,* Epilepsi, 20(1):11-16. doi: 10.5505/epilepsi.2014.30502
7. Beye A, Pindur G (2017), *Clinical significance of factor V Leiden and prothrombin G20210A - mutations in cerebral venous thrombosis- comparison with arterial ischemic stroke,* Clinical Hemorheology and Microcirculation, 67(3-4): 261-266. doi: 10.3233/CH-179207
8. Komro J, Findakly D (2020), *Cerebral venous sinus thrombosis in adults with prothrombotic conditions: A systemic review and a case from our institution,* Cureus, 12(4): e7654. doi: 10.7759/cureus.7654
9. Marjot T, Yadav S, Hasan N, Bentley P, Sharma P (2011), *Genes associated with adult cerebral venous thrombosis,* Stroke, 42(4):913-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.602672
10. Shah JH, Salagre KD, Sahay RN, Anand A (2016), *Heterozygous MTHFR A1298C mutation causing cerebral venous sinus thrombosis,* J Assoc Physicians India, 64(11):76-77. PMID: 27805340
11. Petitpain N, Gambier N, Wahl D, Chary-Valckenaere I, Loeuille D, Gillet P (2009), *Arterial and venous thromboembolic events during anti-TNF therapy: a study of 85 spontaneous reports in the period 2000-2006,* Biomed Mater Eng, 19:355-64. doi: 10.3233/BME-2009-0600
12. Adamcewicz M, Chen K, Lewis J, Marino D, Shah A (2014), *Extensive cerebral sinus venous thrombosis in a Crohn's patient on adalimumab therapy presentatiing as severe headache and vision change,* American Journal of Gastroenterology.
13. Korswagen LA, Bartelds GM, Krieckaert CLM, Turkstra F, Nurmohamed MT, van Schaardenburg D, Wijbrandts CA, Tak PP, Lems WF, Dijkmans BAC, van Vugt RM, Wolbink GJ (2011), *Venous and arterial thromboembolic events in adalimumab-treated patients with antiadalimumab antibodies,* Arthritis & Rheumatism. doi: 10.1002/art.30209
14. Wu M-H, Huang C-C, Chio C-C, Tsai K-J, Chang C-P, Lin N-K, Lin M-T (2016), *Inhibition of peripheral TNF-□□and downregulation of microglial activation by □□lipoic acid and etanercept protect rat brain against ischemic stroke,* Mol Neurobiol., 53(7):4961-71. doi: 10.1007/s12035-015-9418-5
15. Emmi G, Vitale A, Silvestri E, Boddi M, Becatti M, Fiorillo C, Fabiani C, Frediani B, Emmi L, Di Scala G, Goldoni M, Bettiol A, Vaglio A, Cantarini L, Prisco D (2018), *Adalimumab-based treatment versus disease-modyfying antirheumatic drugs for venous thrombosis in Behçet's syndrome: A retrospective study of seventy patients with vascular involvement,* Arthritis Rheumatology, 70(9):1500-1507. doi: 10.1002/art.40531
16. Jukic I, Titlic M, Tonkic A, Rosenzweig D (2007), *Cerebral venous sinus thrombosis as a recurrent thrombotic event in a patient with heterozygous prothrombin G20210A genotype after discontinuation of oral anticoagulation therapy: how long should we treat these patients with warfarin?,* Journal of Thrombosis and Thrombolysis, 24(1):77-80. doi: 10.1007/s11239-006-0005-5

Presentation ID/Sunum No= 185

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Santral Sinir Sistemi Tutulumu Bulguları İle Ortaya Çıkan COVID-19: Olgu Sunumu

Güleser AKPINAR

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Kliniği
guleserakpinarduman@gmail.com

Giriş:

Aralık 2019' dan bu yana, "yeni korona virüsü hastalığı (COVID-19)" adı verilen yeni bir korona virüsünün neden olduğu hastalık, Wuhan' dan Çin Cumhuriyeti'nin diğer illerine ve daha sonra tüm dünyaya hızla yayıldı (1). Dünya Sağlık Örgütü, COVID-19 salgınını 30Ocak'ta "Uluslararası Boyutta Halk Sağlığı Acil Durumu"olarak sınıflandırmış, ilk salgının başladığı Çin dışında 113 ülkede COVID-19 vakalarının görülmesi, virüsün yayılımı ve şiddeti nedeniyle 11Mart'ta küresel salgın (pandemi) olarak tanımlamıştır (2).

COVID-19 hastalığının klinik bulguları asemptomatik hastalık ve hafif üst solunum yolu enfeksiyonu gibi hafif tablolardan başlayıp solunum yetmezliğinin eşlik ettiği ve ölümlerle sonuçlanabilen ağır viral pnömonilere varan geniş spektrumda olduğu gözlenmiştir (3).

Araştırmacılar ayrıca hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS) ve otopsilerde beyin dokusunda SARS-CoV-2'nin nükleik asit bileşenini de saptamışlardır (4). Nörolojik tutulum da literatürdeki olgu sunumları ile desteklenmiştir.

Bizde acil servisimize bilinç değişikliği ile gelen COVID-19 hastalığı ve santral sinir sistemi (SSS) tutulumu olan hastayı literatüre katkı için sunmayı öngördük.

Olgu:

Kronik hastalık öyküsü olmayan 44 yaşında kadın hasta, acil servise ateş, baş ağrısı, bilinç bozukluğu şikayeti ve menenjit ön tanısı ile 112 tarafından getirildi. Hastanın 8 ay önce menenjit nedeniyle 1,5 ay hastane yatış öyküsü mevcuttu. 1 hafta önce baş ağrısı nedeniyle çekilen kranial bilgisayarlı tomografisinde (BT)' si normal olarak raporlanmış. Hasta yakınından alınan bilgiye göre travma, trafik kazası kranial tümör öyküsü yoktu. Hastanın fizik muayenesinde: Glasgow koma skalası (GCS) 13 (E4 V4 M5) vardı. Bilinci strupor, pupiller izokorik. direkt ve indirekt ışık refleksleri doğaldı. Kas gücü muayenesinde laterizan defisiti yok, ense sertliği (+), kernig (-) brudzinski (-), geliş ateşi: > 38,2 Cº, KTA: 79/dk, TA:147/100 mmHg, Spo2:97-99(o2li) idi. Fizik muayenesinde solunum sesleri önden doğal, kardiyak üfürüm yok, batın rahat, defans ve rebound yoktu. CRP:7,35mg/dl, (0 - 0,5 mg/dL), WBC:16,7 10^3/uL (3 – 15 10^3/Ul), lenfosit sayısı:0,34 10^3/ uL (1-3,7 10^3/ uL), Nötrofil Sayısı:15,5 10^3/uL (1,5-7 10^3/uL), d-dimer:1,39 µg/mL (0 - 0,5 µg/mL) idi.

Toraks BT raporu: ''Her iki akciğer üst lobda ve sağ alt lobda peribronşial yamasal buzlu cam dansiteleri izlenmiştir (COVID-19 pnömoni ?)'' şeklinde yorumlanmıştır (şekil-1).

Kranial BT raporu;'' Yer kaplayıcı lezyon veya vasküler patoloji lehine bulgu saptanmamıştır. Kranium kemik konturları muntazamdır. İntrakranial düzeyde yaygın pnömosefali izlenmektedir'' şeklinde yorumlandı (şekil-2).

Hasta COVID-19, menenjit/ ensefalit, ön tanıları ile enfeksiyon hastalıklarına, Pnömoensefali etyolojısi tanısı ile beyin cerrahisine konsülte edildi. Pnömosefali nedeniyle lomber ponksiyon (LP) düşünülmedi. Ampirik tedavilerine başlandı. Klinik olarak menenjit ve COVID-19 viral pnömoni tanısı ile pandemi yoğun

bakım ünitesine sevk edildi. Yoğun bakım ünitesine kabul edildikten sonra ampirik olarak: hidroksiklorokin, azitromisin, oseltamivir, asiklovir, meropenem ve steroid tedavisine başlandı. Takıp ve tedavileri sonunda hasta sekelsiz ve defisitsiz hastaneden taburcu edildi.

Tartışma:

Korona virüsler SSS' ne çeşitli yollardan, özellikle de intranazal aşılama yoluyla ve transsinaptik yolları kullanan periferik sinirlerden girebilir. Korona virüsler hem nöronlara hem de nörogliaya bulaşabilir. Hastaların üçte birinden fazlasında SSS tutulumu, periferik sinir sistemi (PSS) tutulumu ve iskelet kası hasarı gibi çeşitli nörolojik semptomlar bildirilmiştir (5).

COVID-19' un nörolojik ve kas-iskelet sistemi belirtileri koku bozukluğu için % 35, tat bozukluğu % 33, myalji % 19, baş ağrısı % 12, sırt ağrısı % 10, akut serebrovasküler hastalık % 3 ve bilinç bozukluğu % 2 olarak gösterildi (6). Bu nedenle, klinisyenlerin hastalığın teşhisi ve hastaların yönetimi sırasında bu semptomları dikkate almaları, hastalığın yayılmasını ve herhangi bir komplikasyonun gelişmesini önlemeye yardımcı olması açısından önemlidir. Örneğin, akut serebrovasküler hastalık felç, nöbet ve baş ağrısı gibi semptomlar şeklinde ortaya çıkabilir ve bu da çok uzun süre rehabilitasyon gerektirebilecek uzun süreli sakatlıkla sonuçlanabilir (7). Bizim vakamızda menenjit bulguları ile servisimize başvurmuş, takip ve tedavisi sürerken COVID-19 ve pnomosefali tanıları ilave olarak tesbit edilmiştir. Menenjit COVID-19 hastalığının nörolojik tutulumu olarak değerlendirilmistir.

Otmani H ve ark. vakasında olduğu gibi bizim vakamızda da ilk ‘’real time polymerase chain reaction" (RT-PCR) nazofaringeal sürüntüde negatif çıkmıstır (8). Yapılan çalışmalarda enfeksiyondan bu yana gün başına RT-PCR' ın yanlış negatif oranını tahmin etmişlerdir. Semptom başlamadan önceki 4 gün içinde oran % 100'den % 67'ye düştü. Semptomun başladığı gün (5. gün), oran % 38 idi, % 20'ye (8. gün) düştü ve sonra tekrar % 21'den (9. gün) % 66'ya (21. gün) artmaya başladı. Klinik şüphe yüksekse, enfeksiyon sadece RT-PCR temelinde dışlanmamalıdır (9).Ayrıca hastanın torax BT bulguları COVID-19 hastalığını desteklemiş ve yoğın bakım takipleri sırasında kontrol RT-PCR testi (+) olarak tesbit edilmiştir.

COVID-19 hastalarının BOS ve otopsilerde beyin dokusunda SARS korona virüs nükleik asit bileşenini tespit edildi (10). Bizim vakamız da yoğın bakım takipleri sırasında LP yapılmış BOS bulguları viral menejiti destekleyen nitelıkde bulundu, fakat BOS ‘da SARS korona virüs nükleik asit bileşeni hastanemiz laboratuarlarında çalışılamadı.

COVID-19 ile ilgili en önemli faktörlerden ikisi, oldukça bulaşıcı olması ve enfekte olmuş kişilerin çoğunun ateş ve öksürük gibi herhangi bir belirgin semptom göstermeyebilmesidir. Salgının ilerlemesine bağlı olarak atipik belirtiler artmıştır. Bu sonuçlar, hastalığın solunum dışı semptomlarını da dikkate almanın önemini vurgulamaktadır. Bu nedenle, pek çok fark edilmeyen vaka diğerlerine de bulaştırabilir ve hastalığın yayılmasını artırabilir (11). Bizim vakamızda da baş ağrısı ve ateş şikayetleri mevcuttu. Hastamız menenjit ön tanısı ile acil servisimize getirilmesine karşın COVID-19 ve SSS tutulumu tesbit edilmiştir. Pnomosefali etyolojisi arastırılmıs olmasına rağmen etyoloji tam tesbit edilemedi.

Sonuç:

COVID-19 hastalıklarının salgınını sona erdirmek için, hastalığın teşhisinin hızlı olması ve herhangi bir bulguyu gözden kaçırılmaması gerekir. Şüpheli hastayı bulmak, pandemiye karşı önleyici tedbirin ilk adımıdır. Gizli COVID-19 hastalarını bulmak için ensefalit veya serebropati semptomlarının solunum semptomlarının yanı sıra ilk semptom olabileceği unutulmamalıdır. COVID-19 hastalarında detaylı nörolojik öykü alınıp, gereği halinde nörolojik muayenelerinin yapılması ve kesin tanıya yönelik ileri inceleme yöntemlerine başvurulması önerilmektedir.

REFERANS

1-Jan H, Faisal S, Khan A, Khan S, Usman H, Liaqat R, et al. COVID-19: Review of Epidemiology and Potential Treatments Against 2019 Novel Coronavirus. Discoveries. 2020;8(2).

2-Organization WH. Novel Coronavirus (2019-nCoV): situation report, 3. 2020.

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

4- Lau KK, Yu WC, Chu CM, Lau ST, Sheng B, Yuen KY. Possible central nervous system infection by SARS coronavirus. Emerg Infect Dis 2004;10:342-344.

5-Mao L, Wang M, Chen S, et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Vuhan, China: a retrospective case series study. medRxiv 2020.

6- Terwee CB, Mokkink LB, Knol DL, Ostelo RW, Bouter LM, de Vet HC. Rating the methodological quality in systematic reviews of studies on measurement properties: A scoring system the COSMIN checklist. Qual LR (2012) 21:651–7.

7- Rolfs A, Fazekas F, Grittner U, Dichgans M, Martus P, Holzhausen M, et al. Acute cerebrovascular disease in the young: the stroke in young fabry patients study. Stroke. (2013) 44:340–9

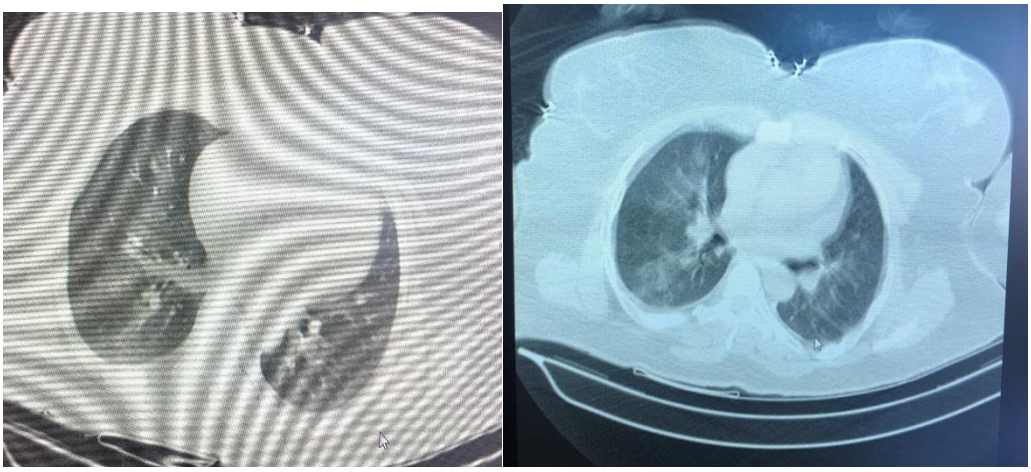
8- Otmani H, Moutawakil B, Rafaia MA, et al.Acute meningoencephalitis in a patient with COVID-19. Revue Neurologique 176 (2020) 516 – 525.

9-Lauren M. K, Stephen A.L, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J.Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction–Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. Ann Intern Med. 2020 May 13:M20-1495

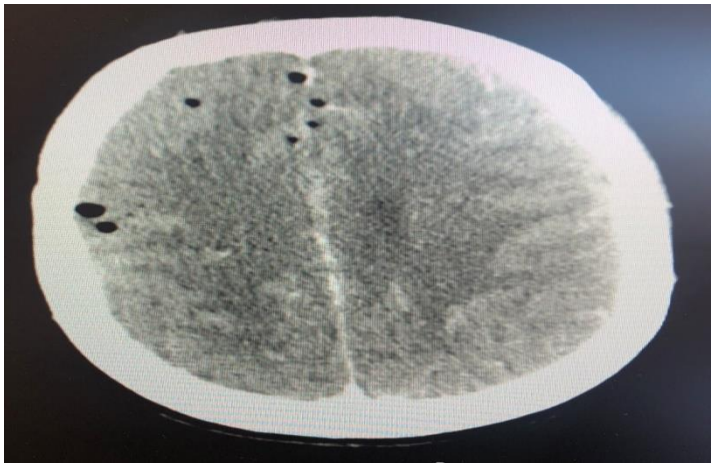
10- Lau KK, Yu WC, Chu CM, Lau ST, Sheng B, Yuen KY. Possible central nervous system infection by SARS coronavirus. Emerg Infect Dis 2004;10:342-344.

11- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. China medical treatment expert group for covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382(18):1708-20.

Şekil-1: Toraks BT: ‘’Her iki akciğer üst lobda ve sağ alt lobda peribronşial yamasal buzlu cam dansiteleri izlenmiştir (COVID-19 pnömoni ?)



Şekil-2: Kranial BT: İntrakranial düzeyde yaygın pnömosefali izlenmektedir.



Presentation ID/Sunum No= 188

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Parkinson Hastalarında Depresyon ve Anksiyete ile Kognitif Bozukluk İlişkisi

Uz. Dr. Oya Öztürk[1], Prof. Dr. Feriha Özer[2]

[1] Bakırköy Prof Dr Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları EAH, Nöroloji Bölümü, İstanbul
[2] Koç Üniversitesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Özet

Amaç: İdyopatik Parkinson hastalığı, hem motor hem de non-motor belirtilerden oluşan dejeneratif nörolojik bir hastalıktır. Kognitif bozukluk, depresyon ve anksiyete Parkinson hastalığında görülen en yaygın non-motor semptomlar arasındadır. Bu çalışmanın amacı, Parkinson hastalarında depresyon ve anksiyete ile spesifik kognitif bozukluklar arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmaktır. Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 65 idyopatik Parkinson hastası dahil edildi. Hastalık şiddetini değerlendirmek için Bileşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ), hastalık evrelemesi için Hoehn-Yahr skalası kullanıldı. Depresyon ve anksiyete semptomları Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D) ve Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAM-A) kullanılarak değerlendirildi. Katılımcılara kognitif değerlendirme için kısa mental durum değerlendirme testi, Wisconsin kart eşleme testi, saat çizme testi, stroop renk-kelime testi, verbal akıcılık testi, Benton yüz tanıma testi, Benton çizgi yönünü belirleme testi, sözel bellek süreçleri testi ve Wechsler bellek ölçeği uygulandı. HAM-D ve HAM-A puanlarına göre katılımcılar üç gruba ayrıldı. Gruplar demografik özelliklere ve nöropsikolojik test puanlarına göre karşılaştırıldı. Bulgular: Yirmialtı hastada (%40) depresyon, 43 hastada (%66,2) anksiyete semptomları mevcuttu. Hastalarda depresyon ve anksiyete birlikteliği ise %38,5 oranında saptandı. HAM-D ve HAM-A'ya göre depresyon ve anksiyetesi olmayan 21 hasta grup 1'e, depresyonu olan 26 hasta grup 2'ye, anksiyete saptanıp depresyonu olmayan 18 hasta grup 3'e dahil edildi. Depresyon ve anksiyetesi olmayan hastalara (grup 1) kıyasla, depresif Parkinson hastalarında (grup 2) bellek, yürütücü işlevler ve visyospasyal fonksiyonlarda bozulma saptandı ($p < 0.05$). Anksiyetesi olan grupta ise (grup 3) grup 1'e kıyasla spesifik bir kognitif alanda anlamlı farklılık saptanmadı. Sonuç: Çalışmamızda, depresyonu olan Parkinson hastalarında bellek, visyospasyal ve yürütücü işlevlerle ilişkili hafif kognitif bozukluk saptadık. Bu bulgular, Parkinson hastalığında kognitif bozukluk ve depresyonun fizyopatolojisinde kesişen alanlarla ilişkili olabilir. Parkinson hastalarında kognitif bozuklukların tanı ve tedavisinde depresyonun kognitif performansa katkısının değerlendirilmesi önemlidir. Ayrıca bu hastalarda kognitif bozukluk olmadan sadece depresyon tespit edildiğinde de kognitif bozukluk gelişimi açısından dikkatli olunması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Parkinson hastalığı, depresyon, anksiyete, kognitif bozukluk

Relationship Between Depression and Anxiety and Cognitive Impairment in Parkinson's Patients

Abstract

Aim: Idiopathic Parkinson's disease is a degenerative neurological disease that consists of both motor and non-motor symptoms. Cognitive impairment, depression and anxiety are among the most common non-motor symptoms seen in Parkinson's disease. The aim of this study was to investigate whether there is an association between depression and anxiety and specific cognitive disorders in Parkinson's patients. Materials and Methods: Sixty-five idiopathic Parkinson's patients were included in the study. The Unified

Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS) was used to assess disease severity, and stage of disease was categorized according to the Hoehn-Yahr scale. Depression and anxiety symptoms were evaluated using the Hamilton Depression Scale (HAM-D) and the Hamilton Anxiety Scale (HAM-A). For cognitive investigation in participants, short mental state assessment test, Wisconsin card matching test, clock drawing test, stroop color-word test, verbal fluency test, Benton face recognition test, Benton line direction determination test, verbal memory processes test and Wechsler memory scale were applied. Participants were divided into three groups based on their HAM-D and HAM-A scores. The groups were compared based on demographic characteristics and neuropsychological test scores. Results: Twenty-six patients (40%) had depression, and 43 patients (66.2%) had anxiety symptoms. Coexistence of depression and anxiety was found in 38.5% of the patients. According to HAM-D and HAM-A, 21 patients without depression and anxiety were included in group 1, 26 patients with depression were included in group 2, and 18 patients with anxiety and without depression were included in group 3. Significant impairment of memory, executive functions, and visiospacial functions was found in depressed Parkinson's patients (group 2) compared to patients without depression and anxiety (group 1) ($p < 0.05$). There was no significant difference in a specific cognitive area in the group with anxiety (group 3) compared to group 1. Conclusion: In our study, we found mild cognitive impairment associated with memory, visiospatial and executive functions in depressed Parkinson's patients. These findings may be associated with intersecting areas in the physiopathology of cognitive impairment and depression in Parkinson's disease. It is important to evaluate the contribution of depression to cognitive performance in the diagnosis and treatment of cognitive disorders in Parkinson's patients. In addition, it is necessary to be careful in terms of the development of cognitive disorders in these patients when only depression is detected without cognitive impairment.

Keywords: Parkinson's disease, depression, anxiety, cognitive impairment

Giriş

Parkinson hastalığı, nigrostriatal yolakta dopaminerjik nöronların kaybı ile karakterize, ilerleyici nörodejaneratif bir hastalıktır (1). Öncelikle bir hareket bozukluğu olmasına rağmen kognitif ve nöropsikiyatrik bozukluklar dahil olmak üzere çeşitli non-motor semptomlar da görülür (2). Depresyon, anksiyete ve kognitif işlev bozukluğu erken hastalık evrelerinde bile yaygın olan non-motor semptomlardır, ancak bu semptomlar arasındaki ilişki henüz tam olarak anlaşılamamıştır (3,4).

Kognitif bozukluk, Parkinson hastalarının yaşam kalitesini büyük ölçüde azaltan baskın bir non-motor özelliktir (5). Demansı olmayan Parkinson hastalarının yaklaşık %25'inde hafif kognitif bozukluk (MCI) vardır (6) ve tüm hastaların %80 kadarında sonunda demans gelişmektedir (7). Parkinson hastalarında kognitif performansı değerlendirirken, dikkat, çalışma belleği, yürütücü işlev bozukluğu, dil ve visyospasyal işlevlerin dikkate alınması önerilmektedir (8).

Depresyon, Parkinson hastalığında görülen yaygın bir nöropsikiyatrik bozukluktur ve farklı kronik hastalıkları olan yaşlılara göre Parkinson hastalığında daha yaygındır (9). Hastalığın başlangıcında, hastalarının %40’ı depresif belirtiler gösterirken, ileri evrelerde hastaların %70 kadarı depresif belirtilerle başvurur (10,11). Anksiyete de Parkinson hastalığında depresyon gibi genel populasyondan ve multipl skleroz gibi diğer kronik nörolojik hastalıkların çoğundan daha fazla görülmektedir (12). Yaygın anksiyete bozukluğu, panik atak ve sosyal fobiyi kapsayan anksiyete bozuklukları hastalarda %40 dolayında bulunur (13). Depresyon ve anksiyete uzun süren kronik hastalığa sekonder olarak ortaya çıkabilecekleri gibi hastalığın nörodejeneratif sürecinin bir parçası da olabilirler (14). Hem depresyon hem de anksiyete Parkinson hastalığının motor semptomlarından önce de ortaya çıkabilmektedirler (15).

Parkinson hastalığında depresyon ve anksiyete ile kognitif bozukluklar arasındaki ilişki henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Dopamin, noradrenalin ve serotonin nörotransmiter sistemleri üzerinde farklı hipotezler etyopatogenezde öne sürülmüştür (14). Çalışmamızda, idyopatik Parkinson olgularında depresyon ve anksiyete sıklığını değerlendirip kognitif etkilenme karakteristiklerini inceleyerek, bu nöropsikiyatrik problemlerin spesifik kognitif bozukluklarla ilişkisi bulunup bulunmadığını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya yaş ortalamaları 65,86 olan toplam 65 idyopatik Parkinson hastası (20 kadın/45 erkek) alındı. Hastalığın evrelendirmesi, hastalığı 5 evrede inceleyen Hoehn-Yahr skalası (16) ile yapıldı. Klinik ciddiyet

derecesi ise Bileşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ) ile değerlendirildi (17). DSM IV kriterlerine göre demans tanısı alan hastalar çalışmadan dışlandılar. Piramidal bulgular, serebellar bulgular, belirgin bakış parezisi, dispraksi, otonomik disfonksiyon ya da öyküde Lewy body demansı düşündürebilecek özellikleri olan hastalar ile kafa travması, ensefalit ve toksik maddeye maruz kalma gibi olası diğer parkinsonizme neden olabilecek özellikleri barındıran hastalar çalışmadan dışlandılar. Çalışma için Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan onay alındıktan sonra, tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek onayları alındı.

Nöropsikolojik Testler ve Kognitif Değerlendirme

Hastalarda depresyon Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D) ile değerlendirildi (18). HAM-D, 17 maddeli ve 0-52 puan arasında puanlanmaktadır (18). Sonuçlar; 0-7 puan: depresyon yok, 8-15 puan: minor depresyon, 16 puan ve üstü: major depresyon olarak değerlendirilmektedir. Anksiyete Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A) ile değerlendirildi (19). HAM-A, 14 maddeli ve 0-56 puan arasında puanlanmaktadır (19). Sonuçlar; 0-5 puan: anksiyete yok, 6-14 puan: minör anksiyete, 15 puan ve üzeri: major anksiyete olarak değerlendirilmektedir.

Çalışmaya alınan hastalara, genel kognitif performansı belirlemek amacı ile kısa mental durum değerlendirme testi (KMDT) uygulandı (20). Yürütücü fonksiyonları (frontal işlevler) değerlendirmek için: Wisconsin kart eşleme testi (Wisconsin Card Sorting Test- WCST) (21), saat çizme testi (22), Stroop renk-kelime testi (23) ve verbal akıcılık testi (24) uygulandı. Vizyospasyal işlevleri değerlendirmek için: Benton yüz tanıma testi (Benton face recognition test- BFR) ve Benton çizgi yönünü belirleme testi (Benton line judgement orientation test - BLOT) (23) uygulandı. Verbal bellek için sözel bellek süreçleri testi (SBST) (25), görsel bellek için Weshler bellek ölçeği (Wechler Memory Scale - WMS) (26) testleri uygulandı.

İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Elde edilen verilerin normal dağılıma uygunluğu her bir grupta Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Gruplar arasında klinik ve demografik özellikler ile nöropsikolojik test puanları Student-t test veya Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı ve Hoehn-Yahr evrelemesi açısından farklılık olup olmadığı ki-kare testi ile değerlendirildi. $P<0,05$ olması anlamlı, $p<0,005$ olması ileri derecede anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya, yaş ortalamaları 65,86 ± 8,53 (min:47-maks:82) ve K/E oranı 20/45 olan toplam 65 idyopatik Parkinson hastası alındı. Çalışmaya alınan hastaların tamamı evre 1 ve 2'den oluşuyordu. Hastalar, uygulanan HAM-D ve HAM-A skalalarına göre 3 gruba ayrıldı. Depresyon ya da anksiyete saptanmayan 21 Parkinson hastası kontrol grubu (grup 1) olarak alındı. Depresyon saptanan 26 hasta depresyon grubu (grup 2) olarak ayrıldı. Anksiyete saptanıp depresyonu olmayan 18 hasta ise anksiyete grubu (grup 3) olarak alındı. Depresyon grubu (grup 2) ve anksiyete grubu (grup 3) klinik, demografik özellikler ve nöropsikolojik test puanları açısından kontrol grubu (grup 1) ile karşılaştırıldı.

Hastaların 26'sında (%40) HAM-D skalasına göre depresyon saptandı. Depresyon saptanan hastaların 5'inde (%7,7) major depresyon mevcuttu. HAM-D skalasında 11/12 kesme puanı kullanıldığında ise 11 (%17) hastada depresyon bulundu. HAM-A skalasına göre 43 (%66,2) hastada anksiyete saptandı. Bu hastaların 20'sinde (%30,8) major anksiyete mevcuttu. Anksiyete saptanan 43 hastanın 25'inde (%38,5) anksiyete ile birlikte depresyon da mevcuttu. Depresyon saptanan 26 hastanın 25'inde anksiyete saptandı.

Depresyon grubunda (grup 2) kontrol grubuna (grup 1) göre BPHDÖ total ($p=0,026$) ve BPHDÖ kognitif ($p=0,046$) altgrup puanları anlamlı olarak yüksekti. Depresyon grubunun %81'i evre 2'de iken kontrol grubundaki hastalarının %52'si evre 2'de idi ($p=0,038$). Diğer klinik ve demografik özellikler açısından iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 1). Anksiyete grubu (grup 3) ve kontrol grubu (grup 1) arasında klinik ve demografik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1).

Tablo 1. Depresyon, anksiyete ve kontrol gruplarının klinik ve demografik özellikleri

	Grup 1 (Kontrol grubu) (n=21)	***Grup 2 (Depresyon grubu) (n=26)***	***Grup 1-Grup 2 p***	***Grup 3 (Anksiyete grubu) (n=18)***	***Grup 1-Grup 3 P***
Yaş	68,38±7,19 (min:49-maks:78)	64,96 ± 9,38 (min:47-maks:76)	0,179	64,17 ± 8,50 (min:49-maks:82)	0,057
Kadın/Erkek	4/17	12/14	0,051	4/14	0,807
Hastalık başlangıç yaşı	61,86 ± 8,48	58,04 ± 10,02	0,178	58,11 ± 9,62	0,163
Hastalık süresi (yıl)	5,88 ± 2,94	6,82 ± 4,09	0,367	5,89 ± 4,01	0,686
Hoehn-Yahr Evre 1 (%) Evre 2 (%)	10 (%48) 11 (%52)	5 (%19) 21 (%81)	**0,038**	6 (%67) 12 (%33)	0,366
HAM-D puan	4,43 ± 2,23	12,96 ± 5,88	**0,000**	5,28 ± 1,71	0,268
HAM-A puan	3,67 ± 1,39	13,06 ± 4,95	**0,000**	16,50 ± 9,46	**0,000**
İlk semptom levodopa (yıl)	1,20 ± 0,79	2,71 ± 3,44	0,411	2,15 ± 2,10	0,201
Levodopa dozu (mg/gün)	361,11 ± 203,32	373,21 ± 227,50	0,618	318,18 ± 186,11	0,967
Levodopa süre (yıl)	4,54 ± 2,90	4,01 ± 3,56	0,290	3,04 ± 2,70	0,200
BPHDÖ $_{total}$	25,90 ± 16,07	36,28 ± 14,53	**0,026**	22,56 ± 12,38	0,549
BPHDÖ $_{kognitif}$	1,95 ± 1,32	3,08 ± 2,33	**0,046**	2,00 ± 1,28	0,922
BPHDÖ $_{motor}$	17,24 ±11,09	23,40 ± 9,76	0,054	15,33 ± 9,55	0,693
BPHDÖ $_{günlük\ yaşam}$	6,48 ± 5,59	9,12 ± 4,91	0,095	4,89 ± 3,94	0,477
BPHDÖ tedavi komplikasyonu	0,24 ± 0,54	0,68 ±1,25	0,139	0,44 ± 0,92	0,770

BPHDÖ: Bileşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği; HAM-D: Hamilton Depresyon Ölçeği; HAM-A: Hamilton Anksiyete Ölçeği

Depresyon grubunda kontrol grubuna göre genel kognitif değerlendirmede kullanılan KMDT puanları, vizyospasyal değerlendirmede kullanılan BFR ve BLOT puanları ile WMS kısa süreli bellek ve WMS uzun süreli bellek puanları anlamlı olarak düşüktü ($p<0,05$). SBST puanları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2). Depresyon grubunda yürütücü fonksiyonlarla ilişkili testlerden WCST $_{toplam\ doğru}$, WCST toplam yanlış, WCST perseveratif yanlış ve WCST perseveratif yanlış yüzdesi'nde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturacak düzeyde bozulma saptandı ($p<0,05$). Stroop testi, verbal akıcılık testi ve saat çizme testi puanları açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 2).

Tablo 2 . Kontrol grubu (grup 1) ve depresyon grubu (grup 2) hastaların nöropsikolojik test puanları (Genel kognitif değerlendirme, vizyospasyal işlevler, bellek testleri ve yürütücü fonksiyonlar)

Nöropsikolojik testler	*Grup 1 (Kontrol grubu) (n=21)*	*Grup 2 (Depresyon grubu) (n=26)*	*P*
KMDT	29,57 ± 5,04	25,28 ± 6,55	**0,018**
BFR	42,74 ± 6,87	39,00 ± 3,69	**0,023**
BLOT	21,06 ± 4,85	11,90 ± 9,01	**0,000**
WMS kısa süreli bellek	8,75 ± 2,40	4,74 ± 3,41	**0,000**
WMS uzun süreli bellek	4,94 ± 3,91	2,05 ± 2,68	**0,024**
SBST toplam	68,60 ± 23,47	70,33 ± 22,43	0,956
SBST uzun süreli bellek	8,60 ± 3,49	7,62 ± 3,84	0,571
SBST recognition	4,50 ± 2,28	3,81 ± 2,38	0,351
STROOP süre	30,79 ± 26,35	48,00 ± 54,78	0,286
STROOP hata	0,79 ± 1,55	1,89 ± 3,54	0,557
Verbal akıcılık testi	17,50 ± 4,87	14,32 ± 5,01	0,490
Saat çizme testi	7,43 ± 2,89	5,83 ± 3,47	0,089
WCST kategori	3,62 ± 2,29	2,26 ±1,94	0,058
WCST toplam yanlış	36,85 ±25,93	53,65 ±26,70	**0,036**
WCST yoplam doğru	63,40 ± 16,83	48,78 ± 20,82	**0,013**
WCST perseveratif cevap	27,68 ± 23,48	44,87 ± 32,16	**0,026**
WCST perseveratif yanlış	22,68 ± 18,55	36,39 ± 24,78	**0,027**
WCST perseveratif olmayan yanlış	16, 05 ± 12,93	17,04 ± 12,88	0,670
WCST perseveratif yanlış yüzdesi (%)	20,91 ± 16,90	34,83 ± 20,28	**0,018**
WCST ilk kategoriyi tamamlama	23,61 ± 29,43	22,26 ± 20,54	0,688
WCST kavramsal düzey	50,00 ± 19,55	33,13 ± 20,28	**0,017**
WCST kurulumu sürdürmede başarısızlık	1,58 ± 0,67	1,50 ± 0,85	0,628
WCST öğrenmeyi öğrenme	1,31 ± 8,54	-2,07 ± 11,55	0,437

KMDT:Kısa Mental Durum Değerlendirme Testi, BFR:Benton Face Recognition Test, BLOT:Benton Line Judgement

Orientation Test, SBST:Sözel Bellek Süreçleri Testi, WCST:Wisconsin Card Sorting Test, WMS:Wechler Memory Scale.

Anksiyete grubunda kontrol grubuna göre nöropsikolojik testlerden $WMS_{\text{kısa süreli bellek}}$ ve $WCST_{\text{toplam yanlış}}$ puanları anlamlı olarak düşüktü. Değerlendirilen diğer nöropsikolojik testlerde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 3. Anksiyete grubu (grup 3) ile kontrol grubunun (grup 1) nöropsikolojik test puanları (Genel kognitif değerlendirme, vizyospasyal işlevler, bellek testleri ve yürütücü fonksiyonlar)

Nöropsikolojik testler	*Grup 1 (Kontrol grubu) (n=21)*	*Grup 3 Anksiyete grubu) (n=18)*	*P*
KMDT	29,57 ± 5,04	27,83 ± 5,70	0,359
BFR	42,74 ± 6,87	41,39 ± 4,95	0,271
BLOT	21,06 ± 4,85	19,23 ± 7,05	0,621
WMS kısa süreli bellek	8,75 ± 2,44	6,13 ± 3,27	**0,022**
WMS uzun süreli bellek	4,94 ± 3,91	4,27 ± 3,53	0,654
SBST toplam	68,60 ± 23,47	71,47 ± 19,00	0,530
SBST uzun süreli bellek	8,60 ± 3,49	10,06 ± 3,51	0,198
SBST recognition	4,50 ± 2,28	3,53 ± 2,53	0,209
STROOP süre	30,79 ± 26,35	25,69 ± 13,41	0,883
STROOP hata	0,79 ± 1,55	0,94 ± 1,73	0,806
Verbal akıcılık testi	17,50 ± 4,87	16,39 ± 5,40	0,426
Saat çizme testi	7,43 ± 2,89	6,83 ± 3,05	0,394
WCST kategori	3,62 ± 2,29	2,78 ± 2,18	0,308
WCST toplam yanlış	38,74 ± 25,19	55,50 ± 25,03	**0,026**
WCST toplm doğru	63,58 ± 17,27	56,94 ± 20,48	0,228
WCST perseveratif cevap	27,68 ± 23,48	36,94 ± 28,48	0,158
WCST perseveratif yanlış	22,68 ± 18,55	30,94 ± 21,10	0,119
WCST perseveratif olmayan yanlış	16,05 ± 12,93	24,67 ± 18,74	0,149
WCST perseveratif yanlış yüzdesi (%)	20,91 ± 16,90	30,74 ± 23,30	0,199
WCST ilk kategoriyi tamamlama	23,61 ± 29,43	25,67 ± 27,64	0,190
WCST kavramsal düzey	50,00 ± 19,55	40,06 ± 23,35	0,141
WCST kurulumu sürdürmede başarısızlık	1,58 ± 0,67	1,71 ± 0,95	0,902
WCST öğrenmeyi öğrenme	1,31 ± 8,54	-0,84 ± 2,86	0,536

KMDT:Kısa Mental Durum Değerlendirme Testi, BFR:Benton Face Recognition Test, BLOT:Benton Line Judgement

Orientation Test, SBST:Sözel Bellek Süreçleri Testi, WCST:Wisconsin Card Sorting Test, WMS:Wechler Memory Scale.

Tartışma

Parkinson hastalığında gözlenen nöropsikiyatrik problemler ve kognitif bozukluklar, hastalığın seyri sırasında hastaların büyük bölümünde ortaya çıkmakta ve en az motor semptomlar kadar hastayı

etkilemektedirler. Çalışmamızda, parkinson hastalarında kesitsel olarak depresyon ve anksiyete sıklıklarını gözden geçirerek, aynı zamanda hastaların kognitif etkilenme karakteristiklerini de değerlendirip depresyon ve anksiyetenin bu hastalarda spesifik kognitif bozukluklarla birlikte bulunup bulunmadığını değerlendirdik. Hastaların 26'sında (%40) depresyon saptandı. Major depresyon ise %7,7 oranında mevcuttu. Kırküç hastada (%66,2) anksiyete saptandı, bu hastaların 20'sinde (%30,8) major anksiyete mevcuttu. Literatüre benzer şekilde anksiyete grubunda yüksek oranda (%56) depresyon da eşlik ediyordu. Çalışmaya alınan tüm hastalarda depresyon ve anksiyete birlikteliği ise %38,5 oranında saptandı.

Parkinson hastalığında frontal ve subkortikal yapılar arasında motor, okülomotor, dorsolateral prefrontal, lateral orbitofrontal ve anterior singulat olmak üzere beş devrenin tanımlanması, subkortikal lezyonların duygu durum ve kognisyon gibi daha kompleks kortikal fonksiyonları etkileyebileceğini varsayan anatomik ağların geliştirilmesine neden olmuştur (27). Son üç devre kognisyon ve emosyonu da içeren farklı nörodavranışsal işlevlerle ilgilidir. Bazal ganglianın da yalnızca bazı rudimenter duysal ya da motor transformasyonu yapmadığı, daha çok bu kompleks işlevleri duygu durum ve kognisyon açısından bir orkestra şefi gibi idare ettiği şeklinde bir görüş birliği oluşmuştur (28). Substansiya nigradaki dopaminerjik nöronların dejenerasyonu, önemli duygudurum ve kognitif nöronal devreleri farklı şekillerde bozabileceğinden nöropsikiyatrik semptomların klinik görünümü hastalar arasında büyük farklılıklar gösterebilir (29). Nörogörüntüleme çalışmaları, Parkinson hastalığındaki depresyonda geniş bir nöral tutuluma işaret etmektedir. Depresyonun tek bir beyin bölgesi veya nörotransmiter sistemindeki bozukluk sonucu geliştiği ihtimalinden çok nigrostriatal yolağa ek olarak kortiko-limbik şebekenin bozukluğunu da içerdiği düşünülmektedir (30). Hem nigrostriatal hem de ekstra nigrostriatal yollar (özellikle frontal bölge ve bağlantılı alanlar) Parkinson hastalığında ki diğer duygudurum bozukluklarında da etkilenir (30).

Çalışmamızda, depresyon saptanan grupta bazı bellek, frontal lob fonksiyonlarıyla ilişkili ve vizyospasyal değerlendirmede kullanılan testlerde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bozulma saptandı. Psikiyatrik semptomlar ve kognitif bozukluk Parkinson hastalarında sıklıkla birarada görülürler. Özellikle depresyon, yürütücü fonksiyon, dikkat ve epizodik bellekte bozulma ile ilişkili bulunmuştur (31,32,33,34). Benzer şekilde çalışmamızda da, depresyon hastalarında bellek ve yürütücü fonksiyonlarda bozulma saptandı. Ek olarak vizyospasyal işlevlerle ilgili testlerde de bozulma mevcuttu. Parkinson hastalığında kognitif bozukluk da depresyona yol açabilir (34). Bazı çalışmalarda ise Parkinson hastalarında psikiyatrik semptom ve kognitif performans arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (35,36). Petkus ve ark. (37) larının yaptığı bir çalışmada, takip edilen Parkinson hastalarında tüm kognitif alanlarda zayıf performans gözlenmiş ve bunun takip eden 1 yılda depresyon ve anksiyete riskini artırdığı bildirilmiştir. Jones ve ark.larının yaptığı 4 yıllık kohort çalışmasında ki bulgular ise depresif belirtilerin Parkinson hastalarında gelecekteki kognitif gerilemenin habercisi olabileceğini düşündürmektedir (38).

Fronto-striatal değişiklikler, genellikle Parkinson hastalığındaki depresyon ve kognitif işlev bozukluğunun altında yatan mekanizma olarak bildirilmektedir (39,40). Çeşitli nörotransmiter sistemleri (örneğin serotonin, noradrenalin) arasındaki karmaşık etkileşimler Parkinson hastalığında duygudurum ve kognitif işlev bozukluğuna yol açabilir. Sonuç olarak, bu semptomların tek bir nörotransmiter sitemindeki (örneğin dopamin) fonksiyon bozukluğunun sonucu olmadığı düşünülmektedir (41,42).

Çalışmada anksiyete grubunda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin ve özellikle bir kognitif alana yönelik farklılık saptanmadı. Dolayısıyla anksiyetenin nöropsikolojik değerlendirmelerde belli bir kognitif alan üzerinde kötüleştirici etkisi ayırt edilemedi. Bazı çalışmalarda, Parkinson hastalığında ki anksiyetenin dikkat, bellek ve yürütücü fonksiyonlarda bozulma ile ilişkili bulunmasına (33,43,44) rağmen bu konuda yapılan çalışmaların sayısı fazla değildir.

Sonuç olarak, çalışmamızda Parkinson hastalarında kognitif bozukluk ve anksiyete arasında anlamlı ilişki tespit edilemedi. Depresyon grubunda ise, her ne kadar çoğunluğuna anksiyete eşlik etse de, bellek testleri, yürütücü fonksiyonlar ve vizyospasyal fonksiyonlarda bozulma tespit edilmesi, bunların Parkinson hastalığı ve depresyonun temelindeki fizyopatolojik değişiklerin etkileşimleri sonucu olabileceğini akla getirmektedir. Bununla beraber depresyonun kognitif fonksiyonlar üzerine etkisini ayırdedebilmek için daha ileri çalışmalarla antidepresan tedavi öncesi ve sonrasında hastaların kognitif fonksiyonlarının değerlendirilmesi uygun olabilir. Nörodejeneratif süreç, psikososyal, demografik ve klinik özellikler gibi çok sayıda faktör Parkinson hastalığındaki nöropsikiyatrik ve kognitif süreçleri etkileyebilir. Her faktörün katkısı hastalık

aşamasına ve diğer değişkenlere göre değişebilir. Diğer faktörlerinde bu süreçlere etkisini belirleyebilecek ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Damier P, Hirsch EC, Agid Y, Graybiel AM. The substantia nigra of the human brain. II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. Brain. 1999; 122(Pt 8):1437–1448.
2. Aarsland D, Marsh L, Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. Mov Disord. 2009; 24:2175–2186.
3. Santangelo G, Vitale C, Trojano L, Longo K, Cozzolino A, Grossi D, Barone P. Relationship between depression and cognitive dysfunctions in Parkinson's disease without dementia. J Neurol. 2009; 256(4):632–638.
4. Bogdanova Y, Cronin-Golomb A. Neurocognitive correlates of apathy and anxiety in Parkinson's disease. Parkinsons Dis. 2012; 2012:793076.
5. Chaudhuri KR, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. Lancet Neurol. 2009;8 (5): 464–474.
6. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray CH, D Weintraub, K Marder, J Kulisevsky, D Burn, P Barone, J Pagonabarraga, L Allcock, G Santangelo, T Foltynie, C Janvin, J P Larsen, R A Barker, M Emre. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a multicenter pooled analysis. Neurology. 2010; 75:1062–9.
7. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years, Mov. Disord. : Off. J. Mov. Disord. Soc. 2008; 23 (6):837–44.
8. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, Mollenhauer B, Adler CH, Marder K, Williams-Gray CH, Aarsland D, Kulisevsky J, Rodriguez-Oroz MC, Burn DJ, Barker RA, Emre M. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. Mov Disord. 2012 Mar;27(3):349-56.
9. Nilsson FM, Kessing LV, Sorensen TM, Andersen PK, Bolwig TG. Major depressive disorder in Parkinson's disease: a registerbased study. Acta Psychiatr Scand. 2002;106(3):202–11.
10. Aarsland D, Brønnick K, Alves G, Tysnes OB, Pedersen KF, Ehrt U, Larsen JP. The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009;80(8):928–3.
11. Reijnders JSAM, Ehrt U, Weber WEJ, Aarsland D, Leentjens AFG. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. Mov Disord. 2008;23(2):183–9.
12. Stein M, Henser IJ, Juncos JL, Uhde TW. Anxiety disorders in patients with Parkinson's disease. Am J Psychiatry 1990;147:217–220.
13. Aarsland D, Marsh L, Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. Mov Disord. 2009; 24(15):2175–2186.
14. McDonald WM, Richard IH, DeLong MR. Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. Biological Psychiatry 2003;54(3):363-375.
15. Bodis-Wollner I. Neuropsychological and perceptual defects in Parkinson's disease. Parkinsonism & Related Disorders 2003;9(2):83-89.
16. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: Onset, progression and mortality. Neurology 1967;17:427-442.
17. Lang AET, Fahn S. Assessment of Parkinson's disease in quantification of neurological deficit (ed TL munsat) Butterworts, Stoneham 1989.
18. Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960;23:56-62.
19. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. Br J Med Psychol. 1959;32(1):50-5.
20. Kökmen E, Naessens JM, Offord KP. A short test of mental status: Description and preliminary results. Mayo Clin Proc 1987;62:281-288.
21. Öktem Ö. Nöropsikolojik testler ve nöropsikolojik değerlendirme. Türk Psikoloji Dergisi 1994;9(33):33-44.
22. Brodaty H, Moore C. The clock drawing test dementia of the Alzheimer's type: a comparison of three scoring methods in a memory disorder clinic. Int Geriatr J Psychiatry 1997;12:619-627.
23. Karakaş S, Eski R, Başar E. Türk kültürü için standardizasyonu yapılmış nöropsikolojik testler topluluğu: BİLNOT Bataryası. 32. Ulusal Nöroloji Kongresi kitabı, Türk Nöroloji Dergisi, Ufuk Matbaası, İstanbul 1997.

24. Parker DM, Crawford J. Assessment of frontal lobe dysfunction. Crawford J, Parker DM, McKinlay WA. A handbook of neuropsychological assessment Lawrence Erlbaum, Hove 1992.
25. Öktem Ö. Sözel bellek süreçleri testi (bir ön çalışma), Nöropsikiyatri arşivi 1992;29(4):196-206.
26. Wechsler D, Stone CP. The Wechsler memory scalae. New York. Psychologicalcorporation, 1945.
27. Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: paralel substrates for motor, oculomotor, ‘’prefrontal’’ and ‘’limbic’’ functions. Prog Brain Res 1990;85:119-146.
28. Brown RG. The role of cortico-striatal circuits in learning sequential information. In: GM Stern, ed. Parkinson’s disease: advances in neurology. Philadelphia: Lippincott Williams& Wilkins, 1999:31-39.
29. Tekin S, Cummings JL. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. J Psychosom Res. 2002; 53(2):647–654.
30. Wen MC, Chan LL, Tan LC, Tan EK. Depression, anxiety, and apathy in Parkinson’s disease: insights from neuroimaging studies. Eur J Neurol. 2016 Jun;23(6):1001-19.
31. Alzahrani H, Venneri A. Cognitive and neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease: a systematic review. J Neurol Sci. 2015;356(1–2):32-44.
32. Kuzis G, Sabe L, Tiberti C, Leiguarda R, Starkstein SE. Cognitive functions in major depression and Parkinson disease. Arch Neurol. 1997;54(8):982-986.
33. Petkus AJ, Filoteo JV, Schiehser DM, Gomez ME, Hui JS, Jarrahi B, McEwen S, Jakowec MW, Petzinger GM. Mild cognitive impairment, psychiatric symptoms, and executive functioning in patients with Parkinson's disease. Int J Geriatr Psychiatry. 2020 Apr;35(4):396-404.
34. Szymkowicz SM, Dotson VM, Jones JD, Okun MS, Bowers D. Symptom Dimensions of Depression and Apathy and Their Relationship With Cognition in Parkinson's Disease. J Int Neuropsychol Soc. 2018 Mar;24(3):269-282.
35. Silberman CD, Laks J, Capitão CF, Rodrigues CS, Moreira I, Vasconcellos LF, Engelhardt E. Frontal functions in depressed and nondepressed Parkinson's disease patients: impact of severity stages. Psychiatry Res. 2007;149:285-289.
36. Honsey BN, Erickson LO, Wyman-Chick KA. Neuropsychological Test Performances and Depression in Early-Stage De Novo Parkinson's Disease. Arch Clin Neuropsychol. 2019 Nov 15;acz067.
37. Petkus AJ, Filoteo JV, Schiehser DM, Gomez ME, Petzinger G. Worse cognitive performance predicts increased anxiety and depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: A bidirectional analysis. Neuropsychology. 2019 Jan;33(1):35-46.
38. Jones JD, Kurniadi NE, Kuhn TP, Szymkowicz SM, Bunch J, Rahmani E. Depressive symptoms precede cognitive impairment in de novo Parkinson's disease patients: Analysis of the PPMI cohort. Neuropsychology. 2019 Nov;33(8):1111-1120.
39. Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. Cereb Cortex. 2006; 16(7):916–928.
40. Ravizza SM, Goudreau J, Delgado MR, Ruiz S. Executive function in Parkinson’s disease: contributions of the dorsal frontostriatal pathways to action and motivation. Cogn Affect Behav Neurosci. 2012; 12(1):193–206.
41. Barone P. Neurotransmission in Parkinson’s disease: beyond dopamine. Eur J Neurol. 2010; 17(3):364–376.
42. Aarsland D, Pahlhagen S, Ballard CG, Ehrt U, Svenningsson P. Depression in Parkinson disease--epidemiology, mechanisms and management. Nat Rev Neurol. 2011; 8(1):35–47.
43. Reynolds GO, Hanna KK, Neargarder S, Cronin-Golomb A. The relation of anxiety and cognition in Parkinson's disease. Neuropsychology. 2017 Sep;31(6):596-604.
44. Ehgoetz Martens KA, Silveira CRA, Intzandt BN, Almeida QJ. State anxiety predicts cognitive performance in patients with Parkinson's disease. Neuropsychology. 2018 Nov;32(8):950-957.

Presentation ID/Sunum No= 193

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Tanı Anında 50 Yaşın Altında Olan Multıple Myelom Hastalarında Klinik Prezentasyon ve Prognoz

Exp. Dr.Alper Bayar[1], Assoc. Prof. Dr. Özden Pişkin[2], Exp. Dr. Ayşe Elif Aliustaoğlu[3]

[1]Ankara Şehir Hastanesi Yoğun Bakım Anabilim Dalı
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Hematoloji Anabilim Dalı
[3]Giresun Üniversitesi Prof.Dr. A.İlhan Özdemir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servis

Özet:

Multiple myelom, kemik iliğindeki B hücrelerinden köken alan plazma hücrelerinin monoklonal çoğalması ile karakterize malign hematolojik bir hastalıktır. Bu hücreler terminal olarak farklılaşmış olgun B hücreleridir. Plazma hücrelerinin malign bir hastalığı olan multiple myelom (MM), bütün hematolojik kanserlerin %10-15'ini, bütün kanserlerin %1'ini oluşturur. Çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen, multiple myelom tanısı konulduğunda 50 yaş ve altında olan 31 hastanın demografik verilerinin, genel klinik özelliklerinin, prognostik belirteçlerinin, OKİT (otolog kemik iliği transplantasyonu) öncesi verilen tedavilerin ve tedavi yanıtlarının, OKİT yanıtlarının, OKİT sonrası progresyonsuz sağkalım süresinin ve OKİT sonrası bir sonraki tedavi alma sürelerinin, total sağkalım analizlerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Performans durumu ve komorbid hastalıklar yönünden değerlendirilerek otolog kök hücre transplantasyonuna uygun olup olmadığı belirlendikten sonra kemoterapi protokolü belirlendi. Hastaların tedaviye yanıtları IMWG yanıt kriterlerine göre değerlendirildi. Bulgular: OKİT öncesi ilk sıra kemoterapi alan hastalar incelendiğinde 31 hastanın 24'ü (% 77,4) bortezomib bazlı tedavi aldığı, 7'sinin (% 22,6) bortezomib bazlı tedavi almadığı görüldü Çalışmaya alınan 31 hastanın hepsi (% 100) OKİT adayıydı. Toplam 31 hastanın 30'una OKİT yapıldı. Otolog kök hücre nakli yapılmış olan hastaların ortanca toplam sağkalım süresi 47 ay olarak saptandı. OKİT sonrası toplam progresyonsuz sağ kalım süresinin ortalama (mean) 18,27 ay olduğu görüldü. OKİT yanıtına bakılabilen 28 hastanın, 25'i OKİT öncesi ilk sıra kemoterapide bortezomib bazlı tedavi rejimi aldı, 3 hasta diğer tedavi rejimlerini aldı. OKİT öncesi bortezomid alan veya bortezomib almayan hastaların OKİT 100. gün toplam yanıt oranlarına (IMWG'ye göre CR+VGPR+PR) bakıldığında IMWG'ye göre iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (p=0,92).Sonuç: Çalışmamızda hastalarımızın demografik verileri ve genel itibariyle bulgular yapılan diğer çalışmalarla benzer özellik göstermiştir. Hasta sayısının yetersizliği literatür ile uyumsuz bulguların en önemli sebebi olarak düşünülmüştür. İmmunomodülatuvar ilaçlar ve bortezomib gibi ilaçların birinci sıra tedavide ve OKİT sonrası idame tedavide kullanılmasıyla MM'da tedaviye yanıtlar ve sağkalım daha iyi olacaktır.

Summary:

Multiple Myeloma (MM) is a hematologic malignancy of B cells which shows monoclonal proliferation of plasma cells. Plasma cells are the terminally differentiated form of B cells. As a malignancy of plasma cells, Multiple Myeloma forms % 10-15 of all hematologic cancers and % 1 of all cancers. In our researches as Dokuz Eylül University İnternal Medicine Department of Hematology, we initiated to analyze the demographic datas, clinical situation in general, prognostic factors, the treatments given before ASCT (autologous stem cell transplantation) and improvements, the improvements with ASCT, the survival after ASCT, the interval of treatments after ASCT and analysis of the survival in general in 31 patients being

under 50 years when diagnosed with MM. Before determining the protocols of chemotherapy, we analyzed all patients about their comorbidities and health performance in general in order to decide whether the patient is suitable for ASCT. The responses of patients to ASCT have been analyzed with İMWG criterions. Results: When the pre-ASCTpatients receiving chemotherapy, it was seen that, of 31 patients, 24(% 77.4) were receiving bortezomid-based treatment, while 7(% 22.6) were not. All of 31(% 100) patients participating into the study were candidates for ASCT. Median duration of survival of patients undergone autologous stem cell transplantation (ASCT) was determined to be 47 months. Of 28 patients, ASCT response of whom could be examined, 25 received bortezomid-based treatment regime before ASCTin first-line chemotherapy, while other 3 patients received other therapy regimes. Conclusion:Our study has similarities with other studies in terms of demographic characteristics of patients and from general aspect. Upon the use of immune-modulatory medications and the bortezomid-based medications in first line treatment and in subsidiary treatment following ASCT will improve the responses in MM and the survival rates.

Giriş ve Amaç:

Multiple myelom (MM) kemik iliğinde ve kortikal kemiği de içeren ekstramedüller bölgelerde plazma hücrelerinin anormal çoğalmasıyla karakterize bir B hücre neoplazmıdır. MM'da B hücreleri lenf nodlarının germinal merkezine göç ettikleri zaman, plazma hücrelerindeki immunglobulin değişken bölge genlerinde somatik hipermutasyon gelişir ve bu mutasyon sonucunda da B hücrelerinin malign değişimi gözlenir. Kemik iliği mikroçevresi ile tümör hücreleri arasındaki etkileşimler sıklıkla kemik yıkımıyla sonuçlanır. Tümörün kendisi, ürünleri ve konak yanıtı myelom için karakteristik olan kemik ağrısı , böbrek yetmezliği, enfeksiyona yatkınlık, anemi ve hiperkalsemi gibi geniş semptom ve organ disfonksiyonlarına neden olur.

Plazma hücrelerinin malign bir hastalığı olan multiple myelom (MM), bütün hematolojik kanserlerin %10-15'ini, bütün kanserlerin %1'ini oluşturur. Tanıda hastaların ortanca yaşı 65 civarındadır. Hastaların %35'i 65 yaş altında, %28'i 65-74 yaş arasında, %37'si 75 yaşın üzerindedir. Hastalık rutin taramalar sırasında tesadüfen saptanabilirse de genellikle hastalar enfeksiyonlar, kemik yakınmaları veya böbrek yetmezliği nedeniyle başvururlar. Multiple myelomlu genç hastalarda, yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre transplantasyonu standart tedavi olarak uygulanmaktadır.Genellikle "genç hasta" terimi 65 yaşını geçirmemiş hastalar için kullanılmakla birlikte, performans durumu uygun olan 65 yaşının üstündeki hastalara da otolog nakil yapılabilir.Transplantasyondan evvel, myelomun tümör yükünü azaltmak için yaklaşık 4 (3-6) kür indüksiyon tedavisi uygulanır.

Çalışmamızda MM hastalarının genel özellikleri, klinik ve prognostik faktör özellikleri, standart tedaviye yanıtları, genel sağkalım durumlarının belirlenmesi yanında OKİT öncesi indüksiyon tedavisinde bortezomibin etkinliğinin belirlenmesi, OKİT sonrası idame tedavide bortezomib, lenalidomid, talidomid vs. gibi diğer ajanların sağkalım üzerine etkilerinin belirlenesinde Türkiye verilerinin oluşumuna katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

Materyal-Metod:

Çalışmamızda 2009-2016 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen, multiple myelom tanısı konulduğunda 50 yaş ve altında olan 31 hastanın demografik verileri, genel klinik özellikleri, serum kreatinin, kalsiyum, B2 mikroglobulin, albümin, hemoglobin,trombosit düzeyleri, Ig subtipi, plazma hafif zincir tipi, tanı anında evresi, tanı anında litik lezyon mevcudiyeti, tanı anında kemik iliği nakli adayı olup olmadığı, hastalara verilen tedavi rejimi ve hastaların bu tedaviye yanıtı, hastaların izlemde relaps durumlarının, tüm bu faktörlerin standart tedaviye, izlem süresine ve sağ kalım üzerine etkileri değerlendirdi. MM tanısı konulduğunda 50 yaş ve altında olan, günümüzde yaşayan hastaların halen izlenmekte olduğu toplam 31 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Sadece tedavi endikasyonu bulunan ve dosya kayıtlarına tam olarak ulaşılabilenler çalışmaya alındı.

Bulgular:

MM tanısı aldığında 50 yaş ve altındaki hastaların seçildiği çalışmada, MM tanısı alan 31 hastanın ortanca (median) yaşı 47 (33-50) olup 19'u (% 61,3) erkek, 12'si (% 38,7) kadındı. Hastaların komorbidite durumları kardiyovasküler, otoimmun, hematolojik ve onkolojik malignite açısından incelendi. Çalışmaya alınan 31 hastanın 2'sinde (% 6,5) komorbidite saptandı. Bu hastaların 1'inin (% 3,25) kardiyovasküler hastalığı, 1 'inin (%3,25) otoimmun hastalığı vardı.

M protein tipleri farklı gruplardaydı.13 hastada IgG Kappa (%41,9), 6 hastada IgG Lambda (%19,4), 4 hastada IgA Kappa (%12,9), 4 hastada Lambda hafif zincir (%12,9), 2 hastada nonsekretuar (%6,5), 1 hastada Kappa hafif zincir (%3,2), 1 hastada IgA Lambda (%3,2), olarak saptandı (Tablo 1).

Tablo1: Paraprotein Tipleri

Paraprotein Tipleri	**N**	**Yüzde (%)**
Ig G Kappa	13	41,9
Ig G Lambda	6	19,4
Total Ig G	19	61,3
Ig A Kappa	4	12,9
Ig A Lambda	1	3,2
Total Ig A	5	16,1
Kappa	1	12,9
Lambda	4	3,2
Hafif Zincir	5	16,1
Nonsekretuar	2	6,5
Total	31	100,0

Hastaların İSS evrelerine bakıldığında β-2 mikroglobulin bakılan 29 hastanın 13'ü (% 44,8) Evre 1, 10'u (% 34,5) Evre2, 6'sı (% 20,7) Evre 3 hastalığa sahipti. Hastalarda ISS evresine göre ortanca sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,15).

Hastaların kemiklerinde litik lezyon varlığı açısından değerlendirilmesinde 23'ünde (% 74,2) direk grafi, tüm Vücut BT, MRG veya PET-BT görüntülemelerindetanı anında litik lezyon olduğu görüldü. Çalışmaya alınan 31 hastanın 19'una (% 61,3), izlem süresince herhangi bir zamanda radyoterapi verilmişti, 26'sının (% 83,9) izlem süresi içinde bifosfonat kullandığı görüldü.

Çalışmaya alınan 31 hastaya otolog kök hücre nakli (OKİT) öncesi verilen ilk sıra kemoterapilere bakıldığında ilk sıra tedavide 9 hastanın VAD+VD (% 29), 5 hastanın VD (% 16,1), 5 hastanın VCD (% 16,1), 4 hastanın VD+CD (% 12,9), 3 hastanın CD (% 9,7), 2 hastanın VAD+VCD (% 6,5), 1 hastanın VAD (% 3,2), 1 hastanın CD+VC (% 3,2), 1 hastanın V (% 3,2) aldığı görüldü (Tablo2).

Tablo2: Birinci sıra kemoterapi rejimleri

Birinci sıra kemoterapi	**N**	**Yüzde (%)**
VAD	1	3,2
VAD+VD	9	29
CD	3	9,7
VD	5	16,1
CD+VC	1	3,2
VCD	5	16,1
VD+CD	4	12,9
V	1	3,2
VAD+VCD	2	6,5
TOTAL	31	100,0

OKİT öncesi ilk sıra kemoterapi alan hastalar incelendiğinde 31 hastanın 24'ü (% 77,4) bortezomib bazlı tedavi aldığı, 7'sinin (% 22,6) bortezomib bazlı tedavi almadığı görüldü. İki grup arasında sağ kalım süresi bakımından istatistiksel olarakanlamlı fark tespit edilemedi (p=0,262). Çalışmaya dahil edilen hastaların hepsi (% 100) OKİT adayıydı. Toplam 31 hastanın 30'una OKİT yapıldı.1 hasta OKİT sonrası yanıt değerlendirilemeden ilk 100 gün içerisinde ex oldu 1 hasta ise OKİT sonrası ilk 100 gün içerisinde olması nedeniyle OKİT yanıtı değerlendirilemedi. OKİT sonrası transplant ilişkili mortalite % 3,3 (n=1) olarak bulundu. OKİT olan hastaların 100. Gün yanıtlarına bakıldığında IMWG'ye göre yanıt bakılabilen toplam 28 hasta içinde 10 hastada (% 35,7) VGPR, 10 hastada (% 35,7) PR, 6 hastada (% 21,4) CR, 2 hastada (% 7,1) SD yanıtı izlendi. Otolog kök hücre nakli yapılmış olan hastaların ortanca toplam sağkalım süresi 47 ay olarak saptandı. OKİT sonrası toplam progresyonsuz sağ kalım süresinin ortalama (mean) 18,27 ay olduğu görüldü. OKİT yanıtına bakılabilen 28 hastanın, 25'i OKİT öncesi ilk sıra kemoterapide bortezomib bazlı tedavi rejimi aldı, 3 hasta diğer tedavi rejimlerini aldı. OKİT öncesi bortezomid alan veya bortezomib almayan hastaların OKİT 100. gün toplam yanıt oranlarına (IMWG'ye göre CR+VGPR+PR) bakıldığında IMWG'ye göre iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (p=0,92). OKİT yapılan hastalar OKİT sonrası tedavi alma durumlarına ve OKİT sonrası bir sonraki tedavi alma süresine (time to next treatment) göre değerlendirildi. OKİT yapılan 30 hastanın 14'ü (% 46,66) OKİT sonrası tedavi aldı, 16'sı (% 53,33) OKİT sonrası tedavi almadı. OKİT olan 30 hastanın toplam OKİT sonrası bir sonraki tedavi alma süresi ortalama olarak 21,13 ay olarak saptandı.

Hastaların 14'ü (% 45,2) OKİT sonrası ikinci sıra tedavi aldı, 17'si (% 54,8) OKİT sonrası ikinci sıra tedavi almadı. Bunlardan 9 hasta (% 64,28) bortezomib bazlı tedavi, 4 'ü (% 28,57) lenalidomid bazlı tedavi, 1 hasta (% 7,14) talidomid bazlı tedavi aldı. OKİT sonrası ikinci sırada bortezomib bazlı tedavi alan 9 hastanın 8'inde IMWG'ye göre yanıt değerlendirmesi yapılabildi. 4 hastada (% 50) progresyon, 2 hastada (% 25) VGPR, 1 hastada (% 12,5) CR, 1 hastada (% 12,5) PR yanıtı izlendi (Tablo3). OKİT sonrası ikinci sırada lenalidomid bazlı tedavi alan 4 hastanın 2'sinde (% 50) PR, 1'inde (% 25) SD, 1'inde (% 25) progresyon yanıtı izlendi. OKİT sonrası ikinci sırada talidomid bazlı tedavi alan 1 hastada PR yanıtı izlendi. OKİT sonrası ikinci sırada bortezomib bazlı tedavi alanlar ile lenalidomid bazlı tedavi alan hastaların toplam yanıt oranlarına bakıldığında aralarında istatistiksel fark saptanmadı (p=0,66).

Tablo 3: OKİT sonrası ikinci sıra kemoterapi yanıtları

OKİT sonrası ikinci sıra tedavi	**IMWG**				
	CR	**VGPR**	**PR**	**SD**	**Progresyon**
Bortezomib bazlı tedavi	1 %12,5	2 %25	1 %12,5	- -	4 %50
Lenalidomid bazlı tedavi	- -	- -	2 %50	1 %25	1 %25
Talidomid bazlı tedavi	- -	- -	1 %100	- -	- -

8 hasta OKİT sonrası 3.sıra tedavi aldı. Bu hastaların 5'i (% 62,5) lenalidomid bazlı tedavi aldı, 3 hasta (% 37,5) bortezomib bazlı tedavi rejimi aldı. Lenalidomid bazlı tedavi alan hastaların 4'ünde IMWG'ye göre yanıt değerlendirilebildi. Bu hastaların 2'sinde (% 50) PR, 1'inde (% 25) CR, 1'inde (% 25) progresyon izlendi. Bortezomib bazlı tedavi alan 3 hastanın 1'inde (% 33,3) PR, 1'inde (% 33,3) SD, 1'inde (% 33,3) progresyon yanıtı izlendi. 5 hasta OKİT sonrası 4.sıra tedavi aldı. Bu hastalardan 2'si (% 40) 4.sıra tedavide tekrar OKİT oldu, 3'ü (% 60) karfilzomib bazlı tedavi aldı. OKİT sonrası 4.sıra tedavide tekrar OKİT olan 2 hastada da (% 100) VGPR yanıtı izlendi. OKİT sonrası 4.sıra tedavide karfilzomib bazlı tedavi alan 3 hastanın 2 'sinde (% 66,6) PR, 1'inde (% 33,3) progresyon izlendi. Çalışmamız süresince yalnızca 1 hasta 5.sıra tedavi aldı. Çalışma devam ettiği sürede hastamıza OKİT sonrası 5.sıra tedavide pomalidomid tedavisi başlanmıştı. Çalışmada 7 yıllık izlem süresi boyunca çalışmaya alınan 31 hastanın 7 tanesi (% 22,6) ex oldu, 24 tanesi (% 77,4) izleme devam ediliyor. Ölen hastaların 4'ü (% 57,1) enfeksiyon nedeniyle, 3'ü hastalık

progresyonu nedeniyle ex oldu. Hayatta olan hastaların 19'u (% 79,1) günümüzde tedavisiz izlenirken, 5'i (% 20,9) halen tedavi almaktaydı.

Sonuç:

Çalışmamızda hastalarımızın demografik verileri ve genel itibariyle bulgular yapılan diğer çalışmalarla benzer özellik göstermiştir. Hasta sayısının yetersizliği literatür ile uyumsuz bulguların en önemli sebebi olarak düşünülmüştür. Ülkemizde multiple myelom ile ilgili yapılan çalışma sayısı çok azdır. Bu nedenle ülkemizde benzer çalışmaların sayısı arttıkça Türkiye verilerinin artacağı kanaatindeyiz. İmmunomodülatuvar ilaçlar ve bortezomib gibi ilaçların birinci sıra tedavide ve OKİT sonrası idame tedavide kullanılmasıyla MM'da tedaviye yanıtlar ve sağkalım daha iyi olacaktır.

Kaynaklar:

1. Shaheen, S.P., S.S. Talwalkar, and L.J. Medeiros, *Multiple myeloma and immunosecretory disorders: an update.* Advances in anatomic pathology, 2008. 15(4): p. 196-210.
2. Gregersen, H., et al., *Fracture risk in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance.* British journal of haematology, 2006. 135(1): p. 62-67.
3. Kyle, R.A., et al., *A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance.* New England Journal of Medicine, 2002. 346(8): p. 564-569.
4. ÖZSAN, G.H., *Multipl Myelom Biyolojisi.* Turkiye Klinikleri Journal of Hematology Special Topics, 2008. 1(1): p. 5-8.
5. Mollee, P., *Current trends in the diagnosis, therapy and monitoring of the monoclonal gammopathies.* The Clinical Biochemist Reviews, 2009. 30(3): p. 93.
6. Berkow, R. and A. Fletcher, *The Merck Manual Tanı/Tedavi El Kitabı.* Keklikoğlu M, Tuzcu M (Çeviren), 1995. 2: p. 1156-1158.
7. Kyle, R. and S.V. Rajkumar, *Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma.* Leukemia, 2009. 23(1): p. 3-9.
8. Kyle, R.A., et al. *Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2003. Elsevier.
9. Morgan, G., F. Davies, and M. Linet, *Myeloma aetiology and epidemiology.* Biomedicine & Pharmacotherapy, 2002. 56(5): p. 223-234.
10. Parkin, D.M., et al., *Global cancer statistics, 2002.* CA: a cancer journal for clinicians, 2005. 55(2): p. 74-108.
11. Coleman, E., J. Senner, and B. Edwards, *Does multiple myeloma incidence vary by geographic area?* The Journal of the Arkansas Medical Society, 2008. 105(4): p. 89-91.
12. Haznedar, R., *TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ.*
13. Weinstein, P.D. and J.J. Cebra, *The preference for switching to IgA expression by Peyer's patch germinal center B cells is likely due to the intrinsic influence of their microenvironment.* The Journal of Immunology, 1991. 147(12): p. 4126-4135.
14. Epstein, J., H. Xiao, and X.-Y. He, *Markers of multiple hematopoietic-cell lineages in multiple myeloma.* New England Journal of Medicine, 1990. 322(10): p. 664-668.
15. Ralph, Q., et al., *Advancement of multiple myeloma from diagnosis through plateau phase to progression does not involve a new B-cell clone: evidence from the Ig heavy chain gene.* Blood, 1993. 82(1): p. 202-206.
16. Bergsagel, P.L., et al., *In multiple myeloma, clonotypic B lymphocytes are detectable among CD19+ peripheral blood cells expressing CD38, CD56, and monotypic Ig light chain [published erratum appears in Blood 1995 Jun 1; 85 (11): 3365].* Blood, 1995. 85(2): p. 436-447.
17. Richardson, P.G., et al., *A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma.* New England Journal of Medicine, 2003. 348(26): p. 2609-2617.

18. Neben, K., et al., *Combining information regarding chromosomal aberrations t (4; 14) and del (17p13) with the International Staging System classification allows stratification of myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation.* Haematologica, 2010. 95(7): p. 1150-1157.

19. Fauci, A.S., *Harrison's principles of internal medicine*. Vol. 2. 2008: McGraw-Hill, Medical Publishing Division.

20. Rajkumar, S.V., et al., *International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma.* The Lancet Oncology, 2014. 15(12): p. e538-e548.

21. Palumbo, A., et al., *Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group.* Journal of Clinical Oncology, 2015: p. JCO. 2015.61. 2267.

22. Durie, B. and S.E. Salmon, *A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting.* Cancer, 1975. 36(3): p. 842-854.

23. Sirohi, B., et al., *Complete remission rate and outcome after intensive treatment of 177 patients under 75 years of age with IgG myeloma defining a circumscribed disease entity with a new staging system.* British journal of haematology, 1999. 107(3): p. 656-666.

24. Garrett, I.R., et al., *Production of lymphotoxin, a bone-resorbing cytokine, by cultured human myeloma cells.* New England Journal of Medicine, 1987. 317(9): p. 526-532.

25. Baur, A., et al., *Magnetic resonance imaging as a supplement for the clinical staging system of Durie and Salmon?* Cancer, 2002. 95(6): p. 1334-1345.

26. Giuliani, N., S. Colla, and V. Rizzoli, *New insight in the mechanism of osteoclast activation and formation in multiple myeloma: focus on the receptor activator of NF-κB ligand (RANKL).* Experimental hematology, 2004. 32(8): p. 685-691.

27. Sezer, O., et al., *RANK ligand and osteoprotegerin in myeloma bone disease.* Blood, 2003. 101(6): p. 2094-2098.

28. Giuliani, N., et al., *Myeloma cells induce imbalance in the osteoprotegerin/osteoprotegerin ligand system in the human bone marrow environment.* Blood, 2001. 98(13): p. 3527-3533.

29. Giuliani, N., et al., *Myeloma cells block RUNX2/CBFA1 activity in human bone marrow osteoblast progenitors and inhibit osteoblast formation and differentiation.* Blood, 2005. 106(7): p. 2472-2483.

30. Kyle, R.A. *Multiple myeloma: review of 869 cases*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 1975.

31. Oyajobi, B.O., *Multiple myeloma/hypercalcemia.* Arthritis research & therapy, 2007. 9(1): p. 1.

32. Faquin, W.C., T.J. Schneider, and M.A. Goldberg, *Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production.* Blood, 1992. 79(8): p. 1987-1994.

33. Silvestris, F., et al., *Negative regulation of erythroblast maturation by Fas-L+/TRAIL+ highly malignant plasma cells: a major pathogenetic mechanism of anemia in multiple myeloma.* Blood, 2002. 99(4): p. 1305-1313.

34. Baz, R., et al., *Prevalence of vitamin B12 deficiency in patients with plasma cell dyscrasias.* Cancer, 2004. 101(4): p. 790-795.

35. ŞAHİN, B., *Multipl Myelomda Böbrek Hastalığı.* Turkiye Klinikleri Journal of Hematology Special Topics, 2008. 1(1): p. 65-68.

36. Solomon, A., D.T. Weiss, and A.A. Kattine, *Nephrotoxic potential of Bence Jones proteins.* New England Journal of Medicine, 1991. 324(26): p. 1845-1851.

37. Cohen, G. and W.H. Hörl. *PROGRESS IN UREMIC TOXIN RESEARCH: Free Immunoglobulin Light Chains as a Risk Factor in Renal and Extrarenal Complications*. in *Seminars in dialysis*. 2009. Wiley Online Library.

38. King, K., *Septicaemia in patients with haematological malignant disease.* The Medical journal of Australia, 1980. 1(12): p. 603-606.

39. Ogawara, H., et al., *High Th1/Th2 ratio in patients with multiple myeloma.* Leukemia research, 2005. 29(2): p. 135-140.

40. Brown, R.D., et al., *Dendritic cells from patients with myeloma are numerically normal but functionally defective as they fail to up-regulate CD80 (B7-1) expression after huCD40LT stimulation because of inhibition by transforming growth factor-β1 and interleukin-10.* Blood, 2001. 98(10): p. 2992-2998.

41. Mehta, J. and S. Singhal. *Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias*. in *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2003. Copyright© 2003 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. Tel.:+ 1 (212) 584-4662.

42. Siami, G.A. and F.S. Siami, *Plasmapheresis and Paraproteinemia: Cryoprotein-Induced Diseases, Monoclonal Gammopathy, Waldenström's Macroglobulinemia, Hyperviscosity Syndrome, Multiple Myeloma, Light Chain Disease, and Amyloidosis.* Therapeutic Apheresis, 1999. 3(1): p. 8-19.

43. Bartl, R., et al., *Bone marrow histology in myeloma: its importance in diagnosis, prognosis, classification and staging.* British journal of haematology, 1982. 51(3): p. 361-375.

Presentation ID/Sunum No= 195

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Lower Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio (APRI) Score and Reversion of Alanin Aminotransferase to Aspartat Aminotransferas Ratio Could Predict Covid Infection in Emergency Unit

Exp. Dr. Ayşe Elif Aliustaoğlu[1], Prof. Dr. Ahmet Cumhur Dülger[2]

[1]Giresun Üniversitesi Prof.Dr.A.İlhan Özdemir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servis
[2]Giresun Üniversitesi Prof.Dr.A.İlhan Özdemir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Bölümü

Summary:

Introduction: Although alterations in liver- related transamimases may vary between geographic regions, While most of the elevated levels of aspartate aminotransferase (AST) are related to ischemic or toxic hepatitis in the western world, orofecally transmitted hepatitis viruses are the major causes of acute and fulminant hepatitis in the Far East.Materials: Our study was designed as an observational, prospective study. The electronic medical records of the Turkish state health care provider in Giresun city were used to identify all subjects with COVİD 19 infection who admitted to our emergency unit between March 2020 and April 2020. Results: At total, 105 patients aged 18 to 89 years were enrolled with the following characteristics: males were 55.5% and median age was 59,6 ± 16.7 years. In patients with COVID 19 infection, the mean AST level was 28.5 ± 14.7 U/L (95% confidence interval [CI]: 25.6-31.4) the mean ALT level was 19 ± 15.1 U/L (95% confidence interval [CI]: 20.1-26.7), the mean neutrophil to lymphocyte ratio was 4.13 ± 4.17 (95% CI:3.5-5.1) and the mean platelet level was 213.000 ± 68.000/mm3 (95% CI:200.000-227.000). Finally, the median APRI score was 0.03 ± 0.02 (95% CI: 0.03 -0.04).Discussion:We concluded that patients with COVID 19 infection had some laboratory parameters including increased AST to ALT ratio (higher than 1) ; low APRI scores (lower than 0.1) and higher neutrophil to lymphocyte ratio (higher than 4) which would be particular value for countries where the eligibity of COVID tests is diminished due to economic reasons.

Introduction: Although alterations in liver- related transamimases may vary between geographic regions, While most of the elevated levels of aspartate aminotransferase (AST) are related to ischemic or toxic hepatitis in the western world (1), orofecally transmitted hepatitis viruses are the major causes of acute and fulminant hepatitis in the Far East (2).

Novel coronovirus (COVID 19) infection is the one of the most fearful pandemics in recent decades and is associated with increased rates of mortality with well established risk factors including diabetes mellitus, ischemic hearth disease and cancer (3).

It has been reported that COVİD infection has presented with transaminitis and myalgia at least 25 % of the patients (4).

Aspartate aminotransferase (AST) and alanin aminotransferase (ALT) are the serum-based tests that have been used to detect liver or tissue damage (5). However, their roles as diagnostic biomarkers in COVİD infection are unclear. Otherhand liver cirrhosis and some pregnancy related liver diseases may be hugely estimated by aspartate aminotransferase to platelet ratio (APRI)score which includes liver transaminases and platelet counts (6).

However, impact of APRI score on diagnosis of COVID infection on admission during hospitalization has also not been explored yet.

Materials: Our study was designed as an observational, prospective study. The electronic medical records of the Turkish state health care provider in Giresun city were used to identify all subjects with COVİD 19 infection who admitted to our emergency unit between March 2020 and April 2020. Among the screened patients, the diagnosis of COVİD 19 infection was based on positive results for nucleic acid examination of orofarengeal/ nasal swabs in connection with higher neutrophil to lymphocyte ratio and higher C-reactive protein levels. The imaging findings of the computed tomography of the chest have also showed bilateral patchy groud-glass opasities in both lungs all among study patients. Clinical variables included in the analysis were demographics, relevant medical history, basic laboratory markers with corresponding prognostic indices, including AST to platelet ratio index (APRI) scores.

Results: At total, 105 patients aged 18 to 89 years were enrolled with the following characteristics: males were 55.5% and median age was 59,6 ± 16.7 years. In patients with COVID 19 infection, the mean AST level was 28.5 ± 14.7 U/L (95% confidence interval [CI]: 25.6-31.4) the mean ALT level was 19 ± 15.1 U/L (95% confidence interval [CI]: 20.1-26.7), the mean neutrophil to lymphocyte ratio was 4.13 ± 4.17 (95% CI:3.5-5.1) and the mean platelet level was 213.000 ± 68.000/mm^3 (95% CI:200.000-227.000). Finally, the median APRI score was 0.03 ± 0.02 (95% CI: 0.03 -0.04).

Discussion: We concluded that patients with COVID 19 infection had some laboratory parameters including increased AST to ALT ratio (higher than 1) ; low APRI scores (lower than 0.1) and higher neutrophil to lymphocyte ratio (higher than 4) which would be particular value for countries where the eligibity of COVID tests is diminished due to economic reasons. At this time when there are not COVID tests to meet demand in hospitals across the world, those simple laboratory parameters could help to detect COVID 19 infection in emergency rooms.

References:

1. Whitehead MW, Hawkes ND, Hainsworth I, Kingham JGC. A prospective study of the causes of notably raised aspartate aminotransferase of liver origin. *Gut* 1999;45(1):129-33.

2. Chadha MS, Walimbe AM, Chobe LP, Arankalle VA. Comparison of etiology of sporadic acute and fulminant viral hepatitis in hospitalized patients in Pune, India during 1978-81 and 1994-97. *Indian J Gastroenterol* 2003; 22 (1): 11 -5

3. Taisheng L. Diagnosis and clinical management of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: an operational recommendation of Peking Union Medical College Hospital (V2.0), Emerging Microbes & Infections,2020; 9:1, 582-585

4. Kolifarhood G,, Aghaali M, Mozafar Saadati H, Taherpour N, Rahimi S, Izadi N, Hashemi Nazari SS. Epidemiological and Clinical Aspects of COVID-19; a Narrative Review. Arch Acad Emerg Med. 2020 Apr 1;8(1):e41.

5.Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. N Engl J Med. 2000 Apr 27;342(17):1266-71

6.Şaşmaz Mİ, Ayvaz MA, Dülger AC, Kuday Kaykısız EK , Güven R . Aspartate-aminotransferase to platelet ratio index score for predicting HELLP syndrome.Am J Emerg Med. 2019 Feb 12. pii: S0735-6757(19)30092-0. doi: 10.1016/j.ajem.2019.02.014.

Presentation ID/Sunum No= 201

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Parsiyel Epilepsi Hastalarında Hemisfer Lateralizasyonunun ve Nöbet Sıklığının GGT İle İlişkisi

Dr Asuman Orhan Varoğlu

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji A.B.D. İSTANBUL
ORCID id :https://orcid.org/0000-0002-4172-1299.
Email: asumanorhan69@gmail.com Tel:05324053567

Özet

Amaç: Fokal odaklı epilepsili hastalarında, Antioksidan olarak bilinen Ürik asit, Gama Glutamil Transferaz (GGT), Alanin aminotransferaz (ALT), Aspartat Aminotransferaz (AST), Nötrofil / Lenfosit, trigliserid / HDL-kolesterol (TG / HDL) Vit D seviyelerininve hemisfer lateralizasyonu ile arasındaki ilişkiyi incelemektir. Metod: Çalışmaya 18-86 yaşları arasında fokal epileptojenik odağı olan 51 hasta alındı. Yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim, zekâ geriliği, el baskınlığı, etiyoloji, travma, merkezi sinir sistemi enfeksiyonu, ateşli konvülziyon, ebeveyn akrabalıkları, nöbet başlangıç yaşı, nöbet sıklığı, sistemik hastalık varlığı ve biyokimyasal parametreler kaydedildi. Epileptojenik odaklar MRI, PET-CT ve Video EEG yapılarak belirlendi. Sonuçlar: Araştırmaya 23 (%36) kadın ve 28 (%44) erkek katıldı. 15 hasta (%23) sağ hemisfer, 36 hasta (%56) sol hemisfer epileptik odak p = 0,001. Sağ hemisferden kaynaklanan nöbet sıklığı ayda 0.93 ± 0.88, sol hemisferden kaynaklanan nöbet sıklığı ise p = 0.001'e göre ayda 2.69 ± 1.9 idi. GGT dışındaki tüm biyokimyasal parametreler, sağ ve sol hemisfer açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklı değildi p <0.05. GGT açısından sağ hemisfer ortalaması 34.3±42.8, sol hemisferin 61.3±54.7 olup istatiksel olarak anlamlıydı p= 0.047. Serum GGT düzeyleri ile nöbet sıklıkları arasında ise korelasyon vardı P>0.01. Sonuç: Sol epileptik hemisfer lateralizasyonunu belirlemede ve tedaviye direnci tespit etmede artmış GGT düzeylerinin belirleyici olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, serebral lateralizasyon, GGT

GİRİŞ:

Literatürde artmış GGT düzeyinin antioksidan kapasite yetersizliğinin ve artmış oksidatif stresin belirteci olduğu bildirilmektedir (1). Epilepsi hastalarında artmış inflamasyonun varlığı birçok çalışmada ortaya konmuştur. Ayrıca, birçok çalışmada da sağ ve sol hemisferlerin bağışıklık fonksiyonunun beyin modülasyonundaki farklılıklar tanımlanmıştır. Hayvan çalışmalarında, araştırmacılar her hemikorteksin lenfosit reaktivitesini farklı şekillerde modüle ettiğini göstermiştir (2). Ayrıca, birçok çalışmada da sağ ve sol hemisferlerin bağışıklık fonksiyonunun beyin modülasyonundaki farklılıklar tanımlanmıştır. Hayvan çalışmalarında, araştırmacılar her hemikorteksin lenfosit reaktivitesini farklı şekillerde modüle ettiğini göstermiştir (2). Tüberkülin testini kullanarak, lise öğrencilerinde sol tarafta vücudun sağ tarafına göre daha yüksek hücre aracılı immün aşırı duyarlılık yanıtı bildirdiler (3). Bazı kanser vakalarında periferik sistemde hücre aracılı bağışıklığın asimetrisi gösterilmiştir (4,5). Bununla birlikte, parsiyel epilepsi hastalarında literatürde hemisfer lateralizasyonu için Gama Glutamil Transferaz (GGT), ile ilişkisini araştıran yayınlanmış bir klinik çalışma yoktur. Parsiyel epilepsi hastalarında, epileptik hemisferik lateralizasyonu ile HDL-kolesterol oranları, Vit D, Ürik asit, Gama Glutamil Transferaz (GGT), Alanin aminotransferaz (ALT), Aspartat Aminotransferaz (AST), Nötrofil / Lenfosit, trigliserit / HDL- kolesterol arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Metod

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 sekonder jeneralize epileptik nöbetleri olan 51 hasta dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, medeni hali, eğitim, mental retardasyon, el dominansı, etyolojisi, travma, merkezi sinir sistemi infeksiyonu, febril konvulsiyon, anne-baba akrabalığı, nöbetlerin başlangıç yaşı, nöbet sıklığı, sistemik hastalıklar varlığı ve biyokimyasal parametreler kaydedildi. Beyin MR, PET ve Video-monitorizasyon EEG yapılarak epileptik hemisferleri 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.

Sonuçlar:

Çalışmaya 23(%36) kadın, 28(%44) erkek katıldı. 15 hasta (%23) sağ hemisfer, 36 hasta (%56) sol hemisfer epileptik odaklıydı p=0,001 (Tablo 1). Sağ hemisfer kaynaklı nöbetlerin sıklığı aylık 0.93±0.88, sol hemisfer kaynaklı nöbetlerin sıklığı aylık 2.69±1.9 karşılaştırıldığında p=0,001 idi. GGT hariç tüm biyokimyasal parametreler sağ ve sol hemisfer açısından karşılaştırıldığında istatiksel olarak farklı değildi $p<0.05$. GGT açısından sağ hemisfer ortalaması 34.3±42.8, sol hemisferin 61.3±54.7 olup istatiksel olarak anlamlıydı p= 0.047 (Tablo 2). Ayrıca GGT epileptik hemisfer lateralizasyonuyla p=0.04 ve aylık nöbet sıklığıyla da p=0.01 koreleydi (Tablo 3). 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). Yine sol hemisfer kaynaklı nöbetlerde mental retardasyon çok daha fazla bulunmaktaydı p=0,05 ve bu hastaların çoğu da bekardı p=0,02 (Mann-Whitney Test). İlk nöbet başlama başlama yaşı daha küçük olanlarda nöbet sıklığı daha fazlaydı p=0,001 (Kruskal-Wallis Test). Serum GGT düzeyleri ile nöbet sıklıkları arasında ise korelasyon vardı $P>0.01$. Serum GGT düzeyleri ile kullanılan anti-epileptikler ile arasında ise korelasyon yoktu $P>0.05$.

Tartışma;

Bağışıklık sisteminin, periferik sistem ve merkezi sinir sistemlerindeki asimetrik modülasyonu hayvan çalışmalarında bildirilmiştir (6). Sol ortak karotis arter intima-media kalınlığı (CCA-IMT) sağdan büyüktür (7).Laküner olmayan serebrovasküler iskemik olayların sol yarım kürede sağ yarım küreden daha yaygın olduğu bildirilmiştir (8). Sol CCA-IMT'nin sağdan daha yüksek olmasına rağmen neden daha sık sol yarıküredeki inme olduğunun pato-fizyolojik mekanizması belli değildir. Ayrıca sol taraflı beyin enfarktüslerinde ani ölüm riski yüksektir (9). Hayvanlardaki araştırmalar, sitokin üretiminin hemisferler arasında farklılık gösterdiğini ve sol neokortekse kıyasla, sağ neokorteksin interlökin-1 ve interlökin-6 seviyelerinin daha yüksek oranda salındığını gösterdi (10). Merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarında, travma, iskemi ve konvülsiyonlarda bu iki sitokin üretimi arttığı gösterilmiştir (11). Sol fronto-parietal serebral neokorteksin kısmi rezeksiyonu, immünoglobulin üretimi, NK hücre aktivitesi, T hücresi aktivitesi, mitojen kaynaklı T hücresi yanıtları ve modüle edici faktörlerin sentezi azalır (12). Natural Killer hücreler sol beyin neokorteks tarafından kontrol edildiği gösterilmiştir (13).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. 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. Yine sol hemisfer kaynaklı epileptik hastalarda GGT düzeyleri yüksekti. Nöbet sıklıkları ile de koreleydi.

Bu çalışma, retrospektif tasarımı nedeniyle birtakım sınırlamalara sahiptir. Yine de her iki yarım kürenin immünomodülatör etkilerinin GGT ile ilişkisini araştıran ilk çalışma olduğu için bu çalışmanın önemli olduğuna inanıyoruz. Bulgular, her iki yarım küre arasındaki bağışıklık farklılıklarının varlığının ve bu farklılığın diğer antioksidan biyobelirteçler ile ilişkisini araştıran yeni çalışmalara ışık tutabilir.

Sonuç;

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. Sonuç olarak artmış GGT düzeylerinin de sol epileptik hemisfer laterilizasyonunun ve dirençli nöbetlerin belirlenmesinde bir fikir verebileceğini düşündürmektedir.

REFERANSLAR

1-Hadzagic-Catibusic F, Hasanbegovic E, Melunovic M, Zubcevic S, Uzicanin S. Effects of Carbamazepine and Valproate on Serum Aspartate Aminotransferase, Alanine Aminotransferase and Gamma - Glutamyltransferase in Children. Med Arch. 2017 Aug;71(4):239-242.

doi: 10.5455/medarh.2017.71.239-242.

2- Neveu PJ, Betancur C, Barnéoud P, Vitiello S, Le Moal M. Functional brain asymmetry and lymphocyte proliferation in female mice: effects of right and left cortical ablation. Brain Res 1991; 31,550(1),125-8.

doi: 10.1016/0006-8993(91)90414-q.

3- Dane S, Erdem T, Gümüştekin K. Cell-mediated immune hypersensitivity is stronger in the leftside of the body than the right in healthy young subjects.Percept Mot Skills 2001; 93(2),329-32.

doi: 10.2466/pms.2001.93.2.329.

4- Yoruk O, Karasen M, Timur H, Erdem T, Dane S, Tan U. Lateralizations of head-neck cancers are not associated with peripheral asymmetry of cell-mediated immunity. Int J Neurosci 2009; 119, (6), 815-20.

doi: 10.1080/00207450802329639.

5- Kramer MA, Albrecht S, Miller RA. Handedness and the laterality of breast cancer in women. Nurs Res 1985; 34(6),333-7.

PMID: 2866491.

6- Fu QL (1), Shen YQ, Gao MX, Dong J, Neveu PJ, Li KS. Brain interleukin asymmetries and paw preference in mice. Neuroscience 2003;116(3),639-47.

doi: 10.1016/s0306-4522(02)00746-7.

7- Denarié N, Gariepy J, Chironi G, Massonneau M, Laskri F, Salomon J, Levenson J, Simon A. Distribution of ultrasonographically-assessed dimensions of common carotid arteries in healthy adults of both sexes. Atherosclerosis 2000;148(2):297-302.

DOI: 10.1016/s0021-9150(99)00276-2

8- Rodríguez Hernández SA, Kroon AA, van Boxtel MP, Mess WH, Lodder J, Jolles J, de Leeuw PW. Is there a side predilection for cerebrovascular disease? Hypertension 2003; 42(1):56-60.

doi: 10.1161/01.HYP.0000077983.66161.6F.

9- Algra A, Gates PC, Fox AJ, Hachinski V, Barnett HJ. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Group. Side of brain infarction and long-term risk of sudden death in patients with symptomatic carotid disease. Stroke 2003; 34(12):2871-5.

doi: 10.1161/01.STR.0000099964.34430.2D.

10- Fu QL (1), Shen YQ, Gao MX, Dong J, Neveu PJ, Li KS. Brain interleukin asymmetries and paw preference in mice. Neuroscience 2003;116(3),639-47.

doi: 10.1016/s0306-4522(02)00746-7.

11-A V Turnbull , C L Rivier Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. Physiol Rev. 1999 Jan;79(1):1-71.

doi: 10.1152/physrev.1999.79.1.1.

12- Renoux G, Bizière K, Renoux M, Guillaumin JM, Degenne D.A. Balanced brain asymmetry modulates T cell-mediated events. J Neuroimmunol 1983; 5(3):227-38.

doi: 10.1016/0165-5728(83)90043-7.

13- Bardos P, Degenne D, Lebranchu Y, Bizière K, Renoux G. Neocortical lateralization of NK activity in mice. Scand J Immunol 1981; 13(6):609-11.

doi: 10.1111/j.1365-3083.1981.tb00176.x.

Table 1: Epilepsi hastalarının klinik ve demografik özellikleri

	N	%
Cinsiyet		
Kadın	23	%36
Erkek	28	%44
Medeni Hal		
Evli	26	%40
Bekar	22	%34
Dul	2	%3
Öğrenim Durumu		
Okumamış	2	%3
İlk-0rta	43	%67
Üniversite	4	%6
El dominansı		
Sağ	41	%64
Sol	6	%9
Bilateral	4	%6
Mental retardasyon		
Hafif-orta	12	%18
Ağır	3	%4
Nöbet Tipi		
Parsiyel	16	%24
Sekonder genaralize	35	%54
Etyoloji		
Travma	2	%3
Ailede epilepsi	2	%3
Perinatal risk	9	%14
Febril konvülsiyon	4	%6
Anne-baba akrabalığı	8	%12
Sistemik hastalık öyküsü	11	%38
Nöbet Taraf		
Sağ hemisfer	15	%23
Sol hemisfer	36	%56

Table 2: Epileptik hemisfer lateralizasyonuna göre klinik özellikler ve biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki

	Epileptik hemisfer lateralizasyonu		
	sağ	**sol**	**p**
Hasta sayısı	15	36	**0.001**
Yaş	37.06±10.98	38.6±14.2	0.98
Başlama yaşı	19.66±15.52	14.8±14.9	0.218
Hastalık süresi	17.7±13.0	23.7±11.4	0172
Nöbet sıklığı	0.93±0.88	2.69±1.9	**0.001**
Cinsiyet			0.45
Kadın	8	15	
Erkek	**7**	21	
TG/HDL	175.3±±119	299.4±303	0.186
Vit D	9.3±9.5	12.4±9.9	0.172
CRP	0.4±0.7	0.7±0.8	**0.027**
Nötrofil/lenfosit	268.2±346.2	176±115.7	0.196
GGT	34.3±42.8	61.3±54.7	0.047
ALT	16.6±6.2	19.9± 15	0.829
AST	16.4±3.2	18.3±7.9	0.716
Ürik Asit	4±7.1	3.8±1.3	0.265

Table 3:Biyokimyasal parametreler ile klinik özelliklerin korelasyonu(Spearsman' s rho correlation analyses)

	Hastalık süresi *P*	**Cinsiyet** *P*	**Epileptik Hemisfer lateralizasyonu** *P*	**Nöbet Sıklığı (aylık)** *P*
TG/LDL	0.919	**0.017**	1.89	0.825
Vit D	**0.05**	0.640	0.174	0.425
Ürik asit	0.314	**0.02**	0.270	0.359
Nötrofil/lenfosit	0.339	**0.001**	0.199	0.321
GGT	0.339	**0.001**	**0.04**	**0.01**
ALT	0.708	**0.001**	0.832	0.536
AST	0.736	**0.009**	0.720	0.713
CRP	0.401	0.476	**0.02**	0.990

Presentation ID/Sunum No= 226

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Desferrioksamin ile Düzenli Şelasyon Tedavisi Gören Beta Talasemi Majör Hastalarının İşitme ve İç Kulak Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Uzm. Dr. Ahmet Yükkaldıran

Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları, ayukkaldiran@gmail.com, Şanlıurfa

Özet

Amaç: Desferrioksamin (DFO) ile şelasyon tedavisi gören β talasemi majör hastalarının işitme fonksiyonlarını ve iç kulak durumunu değerlendirmeyi amaçladık. Materyal-metod: Bu çalışmada Ocak 2017 - Ocak 2020 yılları arasında çocuk hematoloji ve onkoloji kliniğinde takipli 7 yaş ve üzeri, en az 3 yıldır düzenli demir şelatlama ajanı olan DFO ile tedavi görmüş, β talasemi majör tanılı 69 çocuk hasta ile yapıldı. Kontrol grubu işitme kaybı ve kronik kulak rahatsızlığı olmayan 67 çocuktan oluşmaktaydı. Hasta ve kontrol grubu kulak burun boğaz hekimi tarafından muayene edildi. Hasta ve kontrol grubunun pür ton odyometri ve distorsiyon product otoakustik emisyon testleri yapıldı. Hasta ve kontrol grubu test sonuçları karşılaştırıldı. Bulgular: Talasemi ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Pür ton odyometride işitme eşiklerinin gruplar arasında karşılaştırılmasında sağ ve sol kulakta 8000 Hz frekansında talasemi grubunun işitme eşiklerinin kontrol gruba göre yüksek olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Otoakustik emisyon siyal-gürültü yanıtlarının gruplar arasında karşılaştırılmasında sağ kulakta 1000 Hz ve 6000 Hz frekanslarındaki desibel değerleri talasemi grubunda kontrol gruba göre daha düşük kaydedildi ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Sonuç: DFO ile tedavi edilen hastalarda iç kulak fonksiyonlarının etkilendiğini tespit ettik, β-talasemi majör hastalarının klinik olarak işitme kaybı tariflememesine rağmen tekrarlayan desferrioksamin tedavisi ile yüksek frekanslardan başlayarak işitme eşiklerinin artacağı ve işitme kaybı yaşayabileceklerini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Talasemi majör, desferrioksamin, işitme kaybı, pür ton odyometri, otoakustik emisyon

Giriş: β-Talasemi hemoglobin tetramerinin beta globulin zincirinin sentezlenememesi veya düşük düzeyde olmasından kaynaklanan bir hastalıktır (1). β-Talasemi 11.kromozom üzerinde hemoglobin subunit β genindeki mutasyon sonucu oluşur. β globin genlerinin her ikisinin mutasyonu sonucu şiddetli transfüzyona bağlı anemiye neden olan β talasemi majör gelişir (2). β-Talasemi major hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde, yılda 330.000 yenidoğanı etkileyen önemli bir hastalıktır. Talasemi ve hemoglobin bozuklukları dünya çapında en sık görülen kalıtsal anemilerin nedenidir. Dünya nüfusünün % 5-% 7 sinin hemoglobin bozukluğundan etkilendiği belirtilmektedir (3). Güneydoğu asya, batı afrika, akdeniz bölgesi, ortadoğu ülkeleri talasemi kuşağında olduğundan en fazla etkilenen coğrafyalardır. (4,5,6). Talasemi hastalarında hemoliz ve ineffektiv eritropoeze bağlı olarak artan eritropoez sonucu kemik iliği alanının kemik dokusuna doğru genişlemesine neden olur. Bu hastalarda karaciğer, dalak ve diğer bölgelerde ekstramedüller eritropoez görülür (7). Bu durum sonucunda hastalarda ciddi anemi, massif hepatosplenomegali ve ciddi büyüme geriliği ve endokrinopatiler görülür (8,9). β-Talasemi majör hastalarında akut semptomları azaltmak için aylık düzenli kan transfüzuyonları yapılır, bununla birlikte hem hemoliz hem de uzun süreli kan transfüzyonları sonucu vücutta demir yükü artar ve demir birikimlerine bağlı bir çok organa hasar verebilir. Aşırı demir yüklenmesinin komplikasyonlarını önlemek ve tedavi etmek için, demir şelasyon tedavisi esastır (10,11). Demir şelasyon tedavisinde en yaygın kullanılan maddelerden

biri desferrioksamindir (DFO) bunun yanında deferriprone ve deferrasiroxta kullanılmakta olup yan etki profili desferrioksamine göre daha azdır (12). DFO'nun neden olduğu ototoksisite ilk olarak 1980'lerde bildirilmiştir (13). Talasemi hastalarında işitme kaybı DFO ototoksistesi yanında kronik anemi, aşırı demir yükü ile de ilişkilidir.

Bu çalışmamızda DFO ile şelasyon tedavisi gören β talasemi majör hastalarının işitme fonksiyonlarını ve iç kulak durumunu değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal metod: Bu çalışmada Ocak 2017 - Ocak 2020 yılları arasında çocuk hematoloji ve onkoloji kliniğinde takipli 7 yaş ve üzeri, en az 3 yıldır düzenli demir şelatlama ajanı olan DFO ile tedavi görmüş, β talasemi majör tanılı 69 çocuk hasta ile yapıldı. Kronik otitis media, akut seröz otit, akut otitis media, yüksek şiddette sese maruziyet, ani işitme kaybı öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubu işitme kaybı ve kronik kulak rahatsızlığı olmayan 67 çocuktan oluşmaktaydı. Hasta ve kontrol grubu kulak burun boğaz hekimi tarafından muayene edildi. Hasta ve kontrol grubunun pür ton odyometri, timpanometri ve distorsiyon product otoakustik emisyon testleri yapıldı. Pür ton odyometri testi için klinik odyometri cihazı kullanıldı (AC-40, DK-500; Interacoustics, Middetfart, Danimarka). Hava yolu işitme eşikleri için THD 39 kulaklık kullanıldı. Odyometride her iki kulak için 250-8000 Hz aralığında hava yolu işitme eşikleri ölçüldü. Sağ ve sol kulakta 500, 1000, 2000, 4000 Hz frekansta hava yolu işitme eşikleri toplanarak aritmetrik ortalamaları hesaplandı. Distorsiyon Product Otoakustik Emisyon (DP-OAE) kaydı için 'ILO 96 Otoakustik Emission Analyzer ' kullanıldı. Klik uyaran ile 80±3dB SPL (Sound Pressure Level) şiddet seviyesinde kullanıldı. Sinyal gürültü oranı en az 3 frekansta 6 dB' geçtiği durumda geçti kabul edildi. Hasta ve kontrol grubunun 500-8000 Hz aralığındaki frekanslarda sinyal gürültü oranları değerlendirmeye alındı.

İstatistiksel Analiz: Verilerin analizinde SPSS 26.0 for Mac (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) istatistik yazılımı kullanıldı.Verilerin dağılımı Shapiro-Wilk test ile değerlendirildi. Kategorik verilerin analizinde ki-kare testi kullanıldı. Non-parametrik sürekli değişkenlerin analizinde Mann-Whitney U Test kullanıldı. $P<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Talasemi grubunun yaş ortalaması 10.97 ± 4.10, kontrol grubun ise 12.44 ± 6.75 idi. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.662). Talasemi grubunda kadın sayısı 27 (39.1%), kontrol grupta kadın sayısı 31 (47%) idi. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.358). Pür ton odyometride işitme eşiklerinin gruplar arasında karşılaştırılmasında sağ ve sol kulakta 8000 Hz frekansında talasemi grubunun işitme eşiklerinin kontrol gruba göre yüksek olduğu görüldü. Diğer frekanslarda gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Tablo 1'de her iki kulak için talasemi ve kontrol grupların işitme eşik değerleri ortalaması ve standart sapma değerleri desibel olarak verilmiştir. Otoakustik emisyon siyal-gürültü yanıtlarının gruplar arasında karşılaştırılmasında sağ kulakta 1000 Hz ve 6000 Hz frekanslarındaki desibel değerleri talasemi grubunda kontrol gruba göre daha düşük kaydedildi. Sağ kulağın diğer frekanslarında ve sol kulakta talasemi ve kontrol grupta farklılık saptanmadı. Tablo 2'de her iki kulak için talasemi ve kontrol grupların sinyal-gürültü yanıtları ortalaması ve standart sapma değerleri desibel olarak verilmiştir.

Tartışma: Talasemi majör ilk olarak 1928' de Lee ve Thomas Cooley tarafından tanımlanan hematolojik bir hastalıktır ve dünya çağında en sık görülen kalıtsal hemoglobinopatilerdir (14,15). Kesin tedavi kök hücre tedavisidir fakat inefektif eritropoez ve anemi için standart kabul edilen tedavi transfüzyondur (16). β-Talasemi majör hastalarında tranfüzyon, hemoliz ve inefektif eritropoez sonucu vucutta demir birikimine neden olur. Bu demir birikimleri iç organlara zarar verebilir. Vucutta biriken demiri azaltmak, dengede tutumak için şelatlama ajanları kullanılır. β-Talasemi majör hastalarında en yaygın kullanılan demir şelatlama DFO'dir. DFO'in ototoksisite, oküler toksisite ve büyüme geriliğine yol açabilir. Kesin mekanizma bilinmemekle beraber ototoksisite DFO'la ilişkilendirilmiştir (17). İç kulak fonksiyonunun değerlendirilmesi ve kokleanın monitorizasyonu için OAE testi kullanılır. OAE kokleada dış tüy hücrelerinin fonksiyonlarını değerlendirmede hızlı, non-invaziv ve objektif bir testtir (18). DP-OAE ile kokleanın lokalize edilmesi daha uygundur ve DP-OAE frekansa spesifik olması nedeniyle kokleanın bazal turn ve apex bölümlerinde etkilenen alanları rahatlıkla gösterebilir (18,19). Pür ton odyometri ile tespit edilecek sensorinöral işitme kaybı, DP-OAE ile birlikte iç kulak fonksiyonu hakkında önemli bilgi verir. Ototoksisite kokleanın bazal turnunde dış tüylü hücreleri etkileyerek yüksek frekanslı işitma kaybına yol açar (16). Yapılan çalışmalarda DFO ile tedavi edilan β-Talasemi majör hastalarında sensorinöral işitme kaybı yüksek frekanslarda özellikle de 4000 Hz ve üzeri frekanslarda görüldüğü bildirilmiştir (20,21). Karimi ve arkadaşlarının (20) yaptığı çalışmada hastaların % 30'undan fazlasında 8000 Hz frekansta sensorinöral işitme kaybı bildirilmişitir (20).

Faramarzi ve arkadaşlarının (22) yapmış olduğu çalışmada ise β-talasemi majör hastalarında sağ kulakta sensorinöral işitme kaybı prevelansı 250, 500,1000 ve 2000 Hz frekanslarında sıfır, 3000 Hz % 0.3, 4000 Hz'de % 1, 8000 Hz'de % 2.6, sol kulakta ise 250,500,1000 Hz'de sıfır, 2000, 3000, 4000 Hz' de % 0,3, 8000 Hz'de % 2.3 olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda hastaların klinik olarak işitme kaybı yoktu, pür ton odyometride çalışma grubunun sağ ve sol kulak ortalama işitme eşikleri kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sadece sağ ve sol kulakta işitme eşikleri 8000 Hz' de kontrol grubuna göre daha yüksek ölçüldü ve istatistiksel olarak anlamlıydı. DP-OAE'da ise tüm frekanslarda kontrol grubuna göre sinyal–gürültü yanıtları kontrol grubuna göre düşük tespit edilmesine rağmen sadece sağ kulakta 1000 ve 6000 Hz'de sinyal-gürültü yanıtları istatistiksel olarak anlamlıydı.

Sonuç: Sonuç olarak talasemi majör hastalarında DFO ile tedavi edilen hastalarda iç kulak fonksiyonlarının etkilendiğini tespit ettik, β-talasemi majör hastalarının klinik olarak işitme kaybı tariflememesine rağmen tekrarlayan DFO tedavisi ile yüksek frekanslardan başlayarak işitme eşiklerinin artacağı ve işitme kaybı yaşayabileceklerini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Cao A, Galanello R. Beta-Thalassemia. Genetics in Medicine. 2010; 12:61-76. https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181cd68ed PMid :20098328.
2. Origa R. Beta-thalassemia. GeneReviews® . Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al (ed): University of Washington, Seattle (WA); 2000.
3. McGann PT, Nero AC, Ware RE. Clinical features of beta-thalassemia and sickle cell disease.Adv Exp Med Biol. 2017, 1013:1-26. 10.1007/978-1-4939-7299-9_1.
4. Weatherall D. The Thalassemias. Williams Hematology, 6th ed. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U (ed): McGraw-Hill, New York; 2001. 487:562-64.
5. Fawdry A. Erythroblastic anaemia of childhood (Cooley's anaemia) in Cyprus. Lancet. 1944, 243:171-76. 10.1016/S0140-6736(00) 42998-3.
6. Hassanzadeh J, Mirahmadizadeh A, Karimi M, et al. Delay in Diagnosis of Hemoglobinopathies (Thalassemia, Sickle Cell Anemia): A Needfor Management of Thalassemia Programs. Iran J Pediatr. 2017; 27(2):e6740. https://doi.org/10.5812/ijp.6740.
7. Popova D, Popov TM. Cochlear implantation in a paediatric patient with thalassemia major. Auris Nasus Larynx. 2009; 36(5):594-7. https://doi.org/10.1016/j.anl.2008.12.004 PMid:19249166.
8. Cunningham MJ, Sankaran VG, Nathan DG, et al. Thethalassemias. In: Orkin SH, Nathan DG, Gensburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE, eds. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 7th ed. Phildelphia: Saunders Elsevier; 2009. p.1015-8.
9. Dilmeç F, Koç A, Akkafa F. Investigation of β- globin gene mutations in patientswith β-thalassemia in Şanlıurfa Province of Turkey. Turkiye Klinikleri J Med Sci 2010;30(2):514-9.
10. Eleftheriou A. Introduction. In: Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A, et al.,Eds. Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia, 2nd ed. Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation. 2008:11–13.
11. Porter J. Ironoverload. In: Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A, net al.,Eds. GuidelinesfortheClinical Management of Thalassaemia, 2nd ed. Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation. 2008:33–63.
12. Ejaz MS, Baloch S, Arif F. Efficacy and adverse effects of oral chelating therapy (deferasirox) in multi-transfused Pakistani children with β-thalassemia major. Pak J Med Sci. 2015, 31:621-25. 10.12669/pjms.313.6972.
13. Badfar G, Mansouri A, Shohani M et al. Hearing loss in Iranian thalassemia major patients treated with deferoxamine: A systematic review and meta-analysis. Caspian J InternMed. 2017; 8(3):239-249.
14. Cooley TB. A series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone changes. Trans Am Pediat Soc. 1925, 37:29-30.

15. Derin S, Azik FM, Topal Y, et al. The incidence of ototoxicity in patients using iron chelators. J Int Adv Otol. 2017;13:136–139.

16. Alzaree FA, Shehata MA, Atti MA, et al. New Advances in Evaluation of Hearing in a Sample of Egyptian Children with β-Thalassemia Major. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences.2019, 7(9), 1494.

17. Chen SH, Liang DC, Lin HC, et al. Auditory and visual toxicity during deferoxamine therapy in transfusion-dependent patients.J Pediatr Hematol Off J Am Soc Pediatr Hematol 2005; 27: 651-3.

18. Probst R, Harris FP: Otoacoustic emissions. Adv Otorhinolaryngol,1997; 53: 182-204.

19. Probst R, Lonsbury-Martin BL, Martin GK. A review of otoacoustic emissions. J Acoust Soc Am 1991; 89:2027-67.

20. Karimi M, Asadi-Pooya A, Khademi B, et al. Evaluation of the incidence of sensorineural hearing loss in beta-thalassemia major patients under regular chelation therapy with desferrioxamine. Acta Haematol 2002; 108: 79-83.

21. Olivieri NF, Buncic JR, Chew E, et al. Visual and auditory neurotoxicity in patients receiving subcutaneous deferoxamine infusions. N Engl J Med 1986; 314: 869-73.

22. Faramarzi A, Karimi M, Heydari ST,et al.Frequency of sensory neural hearing loss in major beta-thalassemias in Southern Iran. Iran J Pediatr. 2010;20: 308–312.

	Sağ kulak			Sol kulak		
	Talasemi	Kontrol		Talasemi	Kontrol	
Frekans	Mean ± SD	Mean ± SD	P	Mean ± SD	Mean ± SD	P
250 Hz	14.42 ± 7.55	13.79 ± 7.99	0.570	14.78 ± 9.10	12.58 ± 6.03	0.359
500 Hz	13.41 ± 6.03	13.11 ± 7.22	0.552	14.13 ± 8.27	12.42 ± 5.90	0.592
1000 Hz	11.23 ± 3.14	11.21 ± 5.34	0.504	11.45 ± 4.03	11.29 ± 5.36	0.537
2000 Hz	10.58 ± 2.78	10.30 ± 4.55	0.432	11.16 ± 4.13	10.68 ± 4.87	0.319
4000 Hz	11.74 ± 4.68	10.45 ± 4.62	0.061	12.90 ± 8.02	11.14 ± 5.02	0.149
6000 Hz	13.26 ± 6.80	11.44 ± 5.25	0.316	14.86 ± 10.07	11.52 ± 4.80	0.061
8000 Hz	13.33 ± 6.46	11.06 ± 4.85	0.039	14.93 ± 9.98	11.21 ± 4.56	0.003
Ortalama	11.68 ± 3.52	11.21 ± 4.83	0.140	12.45 ± 4.88	11.32 ± 4.55	0.279

Table 1: Pür ton odyometri

Table 2: Otoakustik emisyon

	Sağ kulak			Sol kulak		
	Talasemi	Kontrol		Talasemi	kontrol	
Frekans	Mean ± SD	Mean ± SD	P	Mean ± SD	Mean ± SD	P
500 Hz	0.85 ± 5.30	2.02 ± 5.07	0.133	1.73 ± 5.03	1.94 ± 5.50	0.576
1000 Hz	7.61 ± 6.70	11.25 ± 4.22	0.001	9.76 ± 5.66	10.64 ± 5.90	0.205
2000 Hz	14.13 ± 6.23	15.69 ± 6.13	0.135	14.28 ± 6.70	15.07 ± 6.61	0.513
4000 Hz	16.96 ± 5.87	18.48 ± 5.40	0.100	17.29 ± 6.77	18.39 ± 5.91	0.303
6000 Hz	13.25 ± 8.34	16.73 ± 7.17	0.006	15.23 ±7.68	16.16 ± 6.70	0.512
8000 Hz	4.85 ± 6.03	6.22 ± 6.69	0.097	5.97 ± 6.53	5.19 ± 6.51	0.966

Presentation ID/Sunum No= 231

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Behçet Hastalarında Kır Gen Polimorfizminin İncelenmesi

Zeynep TOPKARCI[1], Gülsevim AZİZLERLİ[2]

[1] Uzman Doktor, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul

[2] Profesör Doktor, Emekli öğretim üyesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul

*Bu makale, "Behçet Hastalarında KIR gen polimorfizminin incelenmesi" başlıklı uzmanlık tezinden üretilmiştir.

Özet

Behçet hastalığı (BH) tekrarlayan oral ve genital ülserler, üveit ve deri lezyonları ile karakterize kronik inflamatuar bir hastalıktır. BH'nın etyopatogenezi bilinmemektedir. BH'nın HLAB*51 ve zayıf da olsa HLAB*2702 ile ilişkisi patogenezinde genetik faktörlerin rol aldığını göstermektedir. HLA-B*51 ve B*2702 allelleri ortak olarak Bw4 motifi taşımaktadır ve doğal katil hücrelerin immunoglobulin benzeri reseptörlerinden (KIR) 3DL1 ile bağlanma bölgeleri aynıdır. Bu çalışmada mukokutan ve sistemik tutulumu olan BH'larında KIR gen polimorfizmlerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışma grubu 107 Behçet hastası, 154 sağlıklı kontrollerden oluşmaktadır. Hasta grubu önce tamamı alınıp, daha sonra alt gruplara (mukokutan ve sistemik tutuluma göre) ayrılarak değerlendirme yapıldı. Hasta ve kontrol gruplarında ve mukokutan ve sistemik tutulumu olan hasta gruplarının KIR gen frekanslarının karşılaştırmasında Ki-kare testi kullanıldı. Behçet hastaları ve kontrol grubunda KIR gen polimorfizmlerinin incelenmesi sonucu istatistiksel olarak mukokutan ve sistemik tutuluma göre anlamlı fark saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Behçet Hastalığı, KIR geni, polimorfizm

Abstract

Behçet's Disease (BD) is a systemic inflammatory disorder mainly characterised by recurrent attacks of oral and genital ulcerations, skin lesions, uveitis. The etiopathogenesis of BD is unknown. The pathogenic significance of the strong association with HLA-B*51 and weak relation with B*2702 has yet to be identified. HLA-B*51 and B*2702 shared the Bw4 epitope that can bind to a group of highly polymorphic receptors expressed on natural killer (NK) cells, which are known as killer immunoglobulin-like receptors 3DL1 (KIR). We aimed to evaluate if there was any differences of KIR gene polymorphisms between mucocutaneous and systemic involvement of Behçet's diseae. A group of 107 patients with BD and 154 healthy controls compromised the study group. The KIR gene frequencies of Behçet's disease patient and controls and mucocutaneous and systemic involvement groups have been compared by using chi-square test. In the comparison of the polymorphisms of KIR genes in Behçet's disease patients and controls, no association was identified between any of the KIR genes with mucocutaneous and systemic involvement of the disease, studied between control group and Behçet's disease patients.

Key words: Behçet's Disease, KIR genes, polymorphism

Giriş

Behçet Hastalığı (BH), tekrarlayan oral ve genital aftöz ülserler, üveit ve deri lezyonları ile karakterize, merkezi sinir sistemi, akciğerler, gastrointestinal sistem gibi çoklu sistem tutulumu yapabilen, her çeşit ve büyüklükteki damarları etkileyebilen, vaskülitik, kronik inflamatuar bir hastalıktır. BH'nın etyolojisi bilinmemektedir. Patogenezinde, genetik yatkınlığı olan bireylerde çeşitli infeksiyöz ve/veya çevresel diğer faktörlerle tetiklenen immunolojik bozuklukların rolü üzerinde durulmaktadır (1,2).

BH patogenezinde MHC (major histocompatibility complex) üzerinde yerleşen HLAB51, MICA ve TNF genlerinin ve MHC alanı dışında yerleşen IL-1, Faktör V, ICAM-1, KIR, eNOS gibi bazı diğer genlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. İnsan lökosit antijeni HLA B*51 alleli, MHC üzerinde 6. kromozomda yer alır. Eski İpek Yolu boyunca, Türk ve Japon hastalarda BH için en güçlü ilişkili risk faktörü olduğu gösterilmiştir (3). BH gelişiminde HLA-B*51 molekülü doğrudan etkili olabileceği gibi HLA-B lokusuna yakın bir başka hastalık-yatkınlık geni ile bağlantı dengesizliğinin de patogenezde rol alabileceği üzerinde durulmuştur (4). HLA-B*51 dışındaki HLA-B allelleri ile BH arasındaki ilişki araştırıldığında, HLA-B*2702 alleli ile zayıf bir ilişki olduğu ve HLA-B*51 ve B*2702 allellerinin Bw4 motifinin ortak olduğu görülmüştür. Bu ortak dizinin özellikle doğal öldürücü (NK, Natural Killer) hücreler üzerinde bulunan doğal öldürücü hücre immünoglobülin benzeri reseptörlerden (KIR, Killer Ig-like Receptor) aynı sekansı paylaştığı görülmüştür (4).

KIR gen ailesi, lökosit reseptör kompleksi üzerinde yer alan kromozom 19q13.4 üzerinde kodlanırlar. KIR reseptörleri, NK hücreleri, CD4+ αβ, CD8+ αβ ve γδ T hücreleri gibi lenfoid hücre alt gruplarında bulunan düzenleyici moleküller grubunun bir üyesidir. Hedef hücreler üzerindeki KIR ve kendine ait ligandları arasındaki etkileşim NK hücre fonksiyonunun düzenlenmesinde etkili olacak pozitif/negatif sinyallerin üretimi ile sonuçlanır (5,6).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda KIR gen lokusunda çok sayıda poligenik ve multiallelik polimorfizm olduğu saptanmıştır (7). KIR molekülleri değişik toplumlarda dağılım farklılıkları gösterir. Bu dağılım farklılığı, belirli hastalıklarla fonksiyonel ilişkisi olabileceğini düşündürür. Psöriyaziste Avrupa ve Japon toplumlarında yapılan genetik çalışmalar ile hastalarda kontrol grubuna göre KIR2DS1 frekansının arttığı gösterilmiştir (8,9).

Bu çalışmada KIR gen frekansları ile BH arasındaki ilişkiye dair verilerden yola çıkılarak, mukokutan ve sistemik tutulumda farklılık olabileceği hipotezi sınanmaktadır. BH'nda mukokutan ve sistemik tutulumda farklı KIR gen frekanslarının tesbiti, BH'nın farklı klinik tabloları ve seyri ile KIR genleri arasındaki ilişkinin önemini tanımlamada büyük yarar sağlayabileceği gibi ileride bulunması muhtemel yeni tedavilere yönelik iyi bir kaynak olacaktır.

Gereç ve yöntem

Çalışma grubuna İstanbul Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Behçet Hastalığı Polikliniği'nde takipli olan 3300 Behçet hastası arasından rastgele seçilen, Uluslararası Çalışma Grubu'nun Behçet Hastalığı sınıflandırma kriterlerini karşılayan, 107 Behçet hastası dahil edilmiştir. Yaş ve cinsiyet açısından hasta grubu ile uyumlu, herhangi bir sağlık problemi ve BH ile ilgili herhangi bir bulgu öyküsü olmayan, İstanbul Tıp Fakültesi Kemik İliği Bankasına kayıtlı ve onay formu dolduran, kemik iliği vericisi 154 gönüllü kontrol grubunu oluşturmuştur. Hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirilerek, hasta yaşı, hastalığın başlangıç yaşı, aile öyküsü, klinik tutulum tipi (mukokutan veya sistemik tutulum) ve tesbit edilen klinik özellikler (oral aft, genital ülser, eritema nodozum, psödofolikülit, ekstragenital ülser, tanı anında yapılan paterji testi sonucu, artrit, vasküler tutulum, göz tutulumu, nörolojik tutulum, epididimit) kaydedildi. Bu değişkenler için KIR genlerinin polimorfizmleri incelendi. Bu çalısmanın deneysel asamaları İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Laboratuarı'nda ve Kuzey İrlanda Regional Histocompatibility and Immunogenetics Laboratuarı'nda gerçekleştirilmiştir.

DNA izoloasyonu için hastaların ve sağlıklı kontrollerin ön kol venlerinden 5-10 ml venöz kan EDTA'lı tüplere alınmıştır. Genomik DNA 450 µl periferik kandan trimethylammonium bromid tuzları ile denatürasyon / presipitasyon yöntemi kullanılarak izole edilmiştir. 450 µl EDTA'lı kan örneği 2 ml'lik eppendorf tüplerine aktarılmıştır. 450 µl %12'lik DTAB çözeltisi ilave edildikten sonra hafifçe karıştırılıp, 680C'deki su banyosunda 5 dakika bekletilmiştir. 900 µl kloroform eklenip ve karıştırıldıktan sonra %0.5 CTAB solüsyonu içeren 1.5 ml'lik eppendorf tüplere aktarılıp ve hafifçe karıştırılıp 10.000 rpm'de santrifüj edilmiştir. Pelet üzerine 300 µl 1.2 M NaCl ilave edilip, karıştırıldıktan sonra 750 µl % 99.5'lık etanol

eklenmiştir. Yumuşak hareketlerle çalkanarak, DNA ipliklerinin görünür hale gelmesi sağlandıktan sonra 13 000 rpm'de santrifüj edilmiştir. Pellet üzerine 1000 µl %70'lik etanol ilavesiyle 13000 rpm'de santrifüj edildikten sonra süpernatant atılmıştır. Pelleti ihtiva eden tüpün iç kısmında kalan alkol damlacıkları steril bir ekuviyon ile kurulanıp, pellete 50 –500 µl dH2 O ilave edilerek 30 sn kadar karıştırılıp, tamamen çözünmesi sağlanmıştır. İzole edilen DNA örneklerinin saflığı ve konsantrasyonu spektrofotometrede 260 / 280 dalga boylarında okunarak saptanmıştır. DNA örnekleri test aşamasına kadar -20 ^{0}C de saklanmıştır. KIR genotiplendirilmesinde PCR-SSP tekniği kullanılarak, Behçet hastaları ve kontrol grubunda sekiz inhibitör (2DL1, 2DL2, 2DL3, 2DL4, 2DL5, 3DL1, 3DL2, 3DL3), 6 aktivatör (2DS1, 2DS2, 2DS3, 2DS4, 2DS5, 3DS1) ve 2 psödogen (2DP1 ve 3DP1) çalışıldı. Deneysel asamalar İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Laboratuarı ve Kuzey İrlanda Regional Histocompatibility and Immunogenetics Laboratuarı bünyesinde bulunan cihaz ve ekipmanlar kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışma ile ilgili istatistiksel verilerin değerlendirilmesinde "SPSS (Statistical Packages for the Social Sciences) for Windows XP Release 11.5 version" programı kullanıldı. Hasta ve kontrol gruplarında ve mukokutan ve sistemik tutulumu olan hasta gruplarının KIR genotiplerinin karşılaştırmasında Ki-kare (X2) ve Fisher'in kesin Ki-kare testleri kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Elde edilen veriler literatür verileri eşliğinde karşılaştırıldı.

Bulgular

Hasta grubu İstanbul Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Behçet Hastalığı Polikliniği'nde takipli olan 3300 Behçet hastası arasından rastgele seçilen, 107 Behçet hastasından oluşmaktaydı. Hasta grubunun 64'ü (%59.8) kadın, 43'ü (%40.2) erkekti. Kadın/erkek oranı=1.49/1 idi. Sağlıklı kontrol grubu ise 91'i (%59.1) kadın, 63'ü (%40.9) erkek 154 kişiden oluşuyordu. Hastaların genel yaş ortalaması 39.2± 12.36, kontrol grubunun yaş ortalaması 25.3±15.46 idi. Hastalığın başlangıç yaş aralığı 9-46 yaş olup, ortalama değeri 24.8±8.48 yaş idi. Hasta grubundaki 13 kişinin (%12.1) birinci dereceden akrabalarında tanı konulmuş BH olduğu tesbit edildi (Tablo 1).

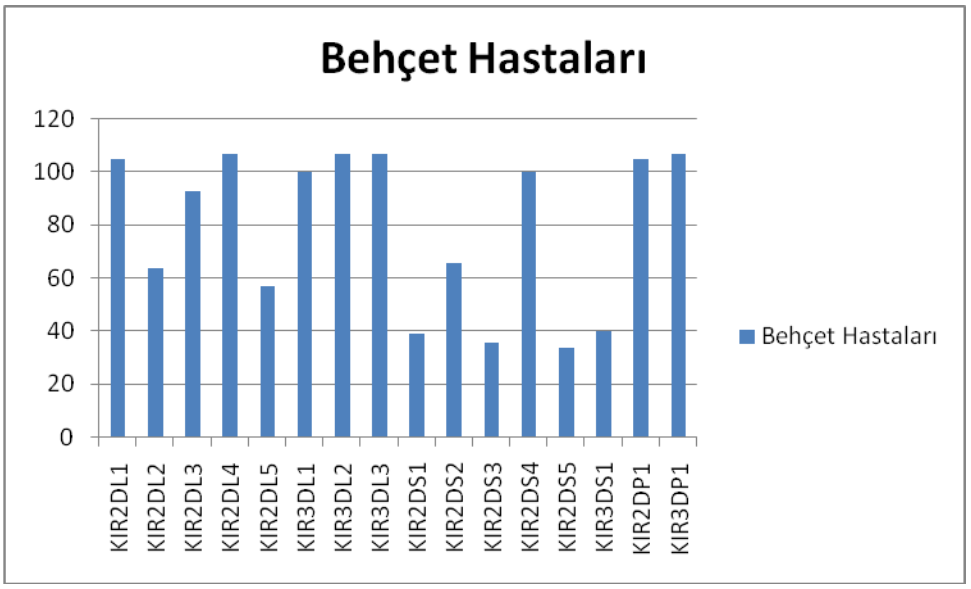
Klinik tutulumlar açısından değerlendirildiğinde; hastalardan 48'inde (%44.9) mukokutan tutulum, 59'unda (%55.1) sistemik tutulum olduğu tesbit edildi. Sistemik tutulumu olan hastalardan 24'ünde (%22.4) artrit, 32'sinde (%29.9) göz tutulumu, 24'ünde (%22.4) vasküler tutulum, 4'ünde (%3.7) nörolojik tutulum, 2'sinde (%1.9) epididimit olduğu tesbit edildi. Bazı hastalarda birden fazla sistem tutulumu tesbit edildi. Altı hastada göz tutulumu ve artrit; 3 hastada vasküler tutulum ve göz tutulumu; 3 hastada vasküler tutulum, göz tutulumu ve artrit; 2 hastada vasküler tutulum, nörolojik tutulum ve artrit; 1 hastada vasküler tutulum, göz tutulumu ve nörolojik tutulum; 1 hastada vasküler tutulum ve artrit; 1 hastada epididimit ve vasküler tutulum; 1 hastada epididimit ve artrit saptandı. Hastaların ilk tanı aldığı zamanda uygulanan paterji testine göre, 73'ünde (%68.2) test pozitif, 34 (%31.8)'ünde test negatif bulundu (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışma grubunun demografik özellikleri

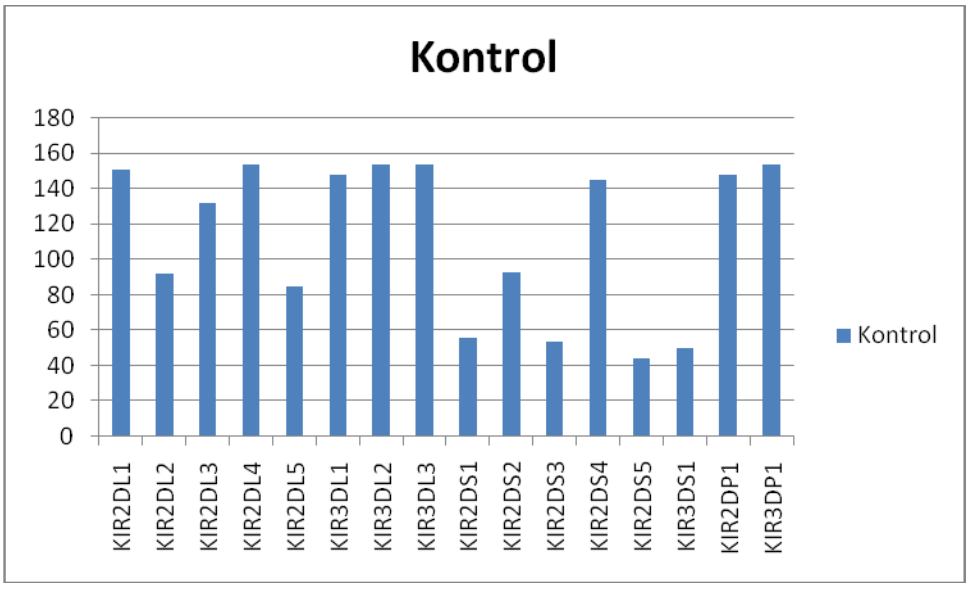
Özellik		**Hasta grubu n (%)**	**Kontrol grubu n (%)**
Cinsiyet	Kadın	64 (%59.8)	91 (%59.1)
	Erkek	43 (%40.2)	63 (%40.9)
Aile öyküsü	Var	13 (%12.1)	
	Yok	94 (%87.9)	
Tutulum	Mukokutan	48 (%44.9)	
	Artrit	24 (%22.4)	
	Göz tutulumu	32 (%29.9)	
	Vasküler tutulum	24 (%22.4)	
	Nörolojik tutulum	4 (%3.7)	
	Epididimit	2 (%1.9)	
BH bulguları	Oral aft	106 (%99.1)	
	Genital ülser	91 (%85)	
	Psödofolikülit	57 (%53.3)	
	Eritema nodozum	57 (%53.3)	
	Ekstragenital ülser	8 (%7.5)	
	Pozitif Paterji Testi	73 (%68.2)	
	Negatif Paterji Testi	34 (%31.8)	

Behçet hastaları ve kontrol grubunda 8 inhibitör (2DL1, 2DL2, 2DL3, 2DL4, 2DL5, 3DL1, 3DL2, 3DL3), 6 aktivatör (2DS1, 2DS2, 2DS3, 2DS4, 2DS5, 3DS1) ve 2 psödogen (2DP1 ve 3DP1) çalısıldı. Behçet hastaları (107 kisi) ve sağlıklı kontrol grubu (154 kisi) arasında KIR gen frekansları karsılastırıldığında; KIR2DL1, KIR2DL2, KIR2DL3, KIR2DL5, KIR3DL1, KIR2DS1, KIR2DS2, KIR2DS3, KIR2DS4, KIR2DS5, KIR3DS1 VE KIR2DP1 için her iki grup arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p>0.05$) KIR2DL4, KIR3DL2, KIR3DL3 VE KIR3DP1 için her 2 grupta da %100 pozitif bulunduğundan, istatistiksel karşılaştırma yapılamadı. Hasta ve kontrol gruplarında KIR gen frekansları sırasıyla Şekil 1 ve Şekil 2'de gösterilmektedir. Behçet hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında KIR gen frekanslarının karşılaştırılması Tablo 2'de gösterilmektedir.

Şekil 1. Behçet hastalarında KIR gen frekansları



Şekil 2. Sağlıklı kontrol grubunda KIR gen frekansları



Tablo 2. Behçet hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında KIR gen frekanslarının karşılaştırılması

KIR geni	Behçet Hastaları		Sağlıklı Kontrol		
	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	*p değeri*
KIR2DL1	2	105	3	151	0.964
KIR2DL2	43	64	62	92	0.991
KIR2DL3	14	93	22	132	0.782
KIR2DL4	-	107	-	154	A.E.*
KIR2DL5	50	57	69	85	0.759
KIR3DL1	7	100	6	148	0.334
KIR3DL2	-	107	-	154	A.E.*
KIR3DL3	-	107	-	154	A.E.*
KIR2DS1	68	39	98	56	0.989
KIR2DS2	41	66	61	93	0.833
KIR2DS3	71	36	100	54	0.812
KIR2DS4	7	100	9	145	0.817
KIR2DS5	73	34	110	44	0.578
KIR3DS1	67	40	104	50	0.411
KIR2DP1	2	105	6	148	0.350
KIR3DP1	-	107	-	154	A.E.*

Çalısmaya alınan Behçet hastalarının tamamı (107 hasta), mukokutan tutulum (48 hasta) ve sistemik tutulum (59 hasta) olarak iki gruba ayrılıp KIR gen frekansları incelendiğinde; KIR2DL1, KIR2DL2, KIR2DL3, KIR2DL5, KIR3DL1, KIR2DS1, KIR2DS2, KIR2DS3, KIR2DS4, KIR2DS5, KIR3DS1 VE KIR2DP1 için mukokutan ve sistemik tutulumu olanlar arasında; mukokutan tutulumu olanlar ile sağlıklı kontrol grubu arasında; sistemik tutulumu olanlar ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p>0.05$). KIR2DL4, KIR3DL2, KIR3DL3 VE KIR3DP1 için her 2 grupta da %100 pozitif bulunduğundan, istatistiksel karşılaştırma yapılamadı. Mukokutan tutulumu ve sistemik tutulumu olan Behçet hastalarında KIR gen frekansları Şekil 3'de gösterilmektedir.

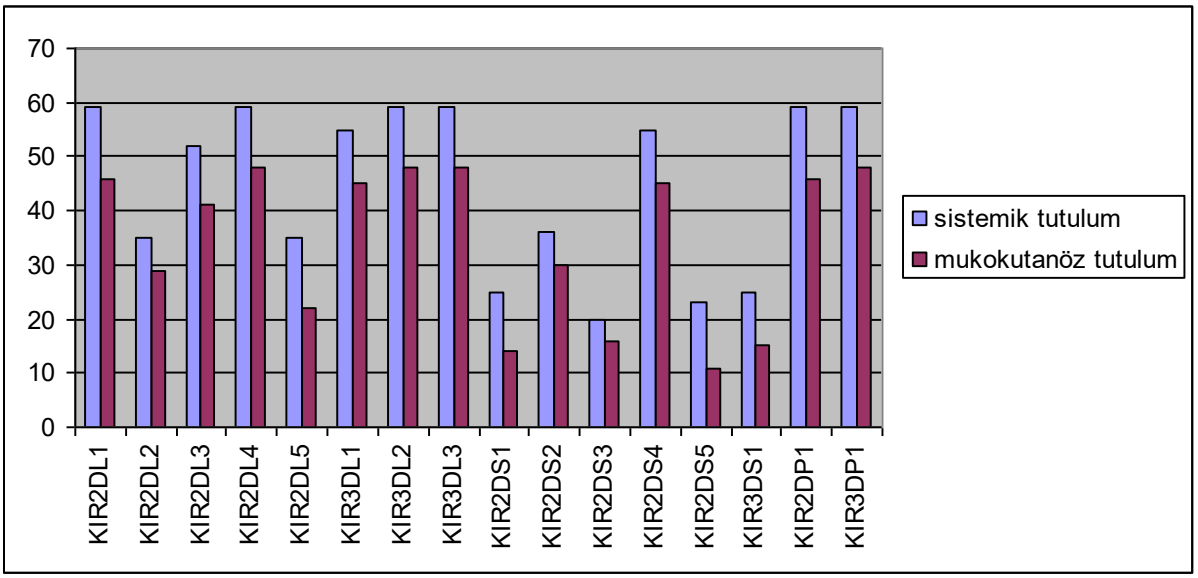
Vasküler tutulumu olan 24 hasta, vasküler tutulumu olmayan diğer 83 hastaya ve sağlıklı kontrol grubuna göre KIR gen frekansları açısından değerlendirildiğinde anlamlı bir fark tesbit edilmedi.

Göz tutulumu olan 32 hasta, göz tutulumu olmayan 75 hastaya ve sağlıklı kontrol grubuna göre KIR gen frekansları açısından değerlendirildiğinde anlamlı bir fark tesbit edilmedi.

Artriti olan 24 hasta, artriti olmayan diğer 83 hastaya ve sağlıklı kontrol grubuna göre KIR gen frekansları açısından değerlendirildiğinde anlamlı bir fark tesbit edilmedi.

Behçet hastalığı grubunda, aile öyküsünde birinci derecede akrabalarında BH bulunan 13 hastanın, aile öyküsünde birinci derecede akrabalarında BH bulunmayan 94 hasta ile KIR gen frekansları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark tesbit edilmedi.

Şekil 3. Mukokutan ve sistemik tutulumu olan Behçet hastalarda KIR gen frekansları



Tartışma

Doğal öldürücü hücreler (NK, Natural Killer), kemik iliğinde olgunlaşan ve periferik kanda dolasan lenfositlerdir. Doğal immun yanıtta önemli immunoregülatör görevleri vardır. NK hücre sitotoksisitesi sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi bazı otoimmün hastalıklarda azalır. İnsan NK hücrelerinin sitolitik aktivitesi, NK hücreleri tarafından eksprese edilen, inhibitör ve aktivatör zar reseptörleri ve konak hücre tarafından eksprese edilen MHC sınıf 1 antijenlerinin etkileşimi ile düzenlenir. İnsan NK hücreleri tarafından eksprese edilen 2 farklı reseptör; KIR (Killer immunglobulin like receptor) ve C-tip lektin reseptörleridir (5,10).

KIR gen ailesi, lökosit reseptör kompleksi üzerinde yer alan kromozom 19q13.4 üzerinde kodlanırlar. KIR reseptörleri, NK hücreleri, CD4+ αβ, CD8+ αβ ve γδ T hücreleri gibi lenfoid hücre alt gruplarında bulunan düzenleyici moleküller grubunun bir üyesidir (7). Hedef hücreler üzerindeki KIR ve kendine ait ligandları arasındaki etkileşim NK hücre fonksiyonunun düzenlenmesinde etkili olacak pozitif/negatif sinyallerin üretimi ile sonuçlanır. İnhibe edici KIR izotipleri ile ligandı olan HLA sınıf I moleküllerinin etkileşimi, sağlıklı hücreleri NK hücre aracılı spontan sitolitik aktiviteden korumaktadır. Aktivatör KIR izotiplerinin de NK hücrelerinin sitotoksik aktivitesini artırıp, patojenlere ve transforme hücrelere karşı hızlı ve koruyucu bir immün cevap aracısı oldukları gösterilmiştir (5,6).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda KIR gen lokusunda çok sayıda poligenik ve multi-alelik polimorfizm olduğu saptanmıştır. KIR molekülleri değişik toplumlardaki dağılım farklılıkları gösterir ve bu belirli hastalıklarla fonksiyonel ilişkisine bağlı olabilir (11, 12).

KIR moleküllerinin infeksiyona immun yanıtta önemli olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. İnsan immün yetmezlik virusü (HIV) ile infekte hastalarda yapılan bir çalışmada, KIR3DS1 ve HLA-Bw4 genotipi taşıyan hastalarda klinik bulgularda edinsel bağışıklık yetersizliği sendromuna progresyonun, bu KIR-HLA birlikteliğini taşımayan hastalara göre, daha yavaş olduğu gösterilmiştir (13). Khakoo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (14), HCV infeksiyonu kronikleşen kişilere göre, virüsün temizlendiği kişilerde KIR2DL3 ile HLA-CAsn80 birlikteliği artmıştır. Ancak KIR2DL3/HLA-CAsn80'nin HCV infeksiyonlarındaki koruyucu etkisi her iki molekülünde homozigot olduğu (yani KIR2DL2 ve HLA-CLys80 olmadığı) durumlarda gösterilmiştir.

Sık görülen bir inflamatuar deri hastalığı olan psöriasiste KIR2DS1 hem tek başına hem de HLA-Cw6 ile birlikte psöriasis gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. HLACw6, HLA CLys80 grubuna dahildir ve KIR2DL1 inhibitör ve KIR2DS1 aktivatör reseptörlerini bağlamaktadır. PsA'lı 366 hastada yapılan çalışmada aktivatör KIR'lara sahip (KIR2DS1 veya KIR2DS2) kişiler bu reseptörlerin ligandları olan HLA-C (Lys80 veya Asn80) açısından homozigot ise, bu kişilerde PsA gelişme olasılığı artmaktadır (15). 220 psöriasis hastasından oluşan ve 75 (%34.1)'i PsA'lı olan grupta yapılan ilave çalışmada, KIR2DS2 özellikle PsA'lı alt

grup ile bağlantılı bulunmuş, sadece deri hastalığı olan psöriatik hastalarda böyle bir ilişki bulunmamıştır (16).

Romatoid artritte KIR2DS2 eksprese eden CD4+ CD28- T hücrelerinin arttığı gösterilmiştir. (17). RA alt gruplarında yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar doğrultusunda özellikle aktivatör KIR moleküllerinin kronik inflamatuar koşullarda önemli olduğu ileri sürülmektedir (18). KIR genlerinin otoimmün, inflamatuar ve infeksiyöz birçok hastalıkla ilişkilerinin gösterilmesi üzerine BH ile ilgisi üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır.

Behçet Hastalığı (BH) ilk olarak 1937 yılında bir Türk dermatoloğu olan Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından, tekrarlayan oral aft, genital ülserasyon ve hipopiyonlu iritis ile karakterize üçlü semptom kompleksi olarak tanımlanan, etyolojisi bilinmeyen kronik inflamatuar seyirli sistemik bir hastalıktır (1,19,20). BH'nın etyolojisinde, üzerinde en çok durulan hipotez; hastalığın genetik yatkınlığı olan bireylerde infeksiyöz veya çevresel faktörlerin tetiklemesiyle ortaya çıkan immünoinflamatuar bir yanıt olduğudur (21,22). BH tanısı genellikle 3. dekatta konulur. Bildirilen serilerde, tanı anındaki yas ortalaması genellikle yirmili yasların ikinci yarısı ile otuzlu yaşların ilk yarısı arasında değişmektedir (23). Çalışma grubumuzda yas ortalaması 39.2± 12.36; hastalığın başlangıç yaşı ortalaması ise 24.8±8.48 idi. Literatürde önceleri hastalığın erkeklerde daha sık olduğunu bildiren yayınlar varken, son dönemde kadınlarda da hastalığın erkeklere benzer sıklıkta rastlandığı vurgulanmaktadır (24-26). Benzer şekilde çalışmamızda da kadın/erkek oranının yaklaşık olarak eşit olduğu görüldü.

BH'nda yürütülen genetik çalışmalarda hastalığın patogenezinde MHC (majorhistocompatibility complex) üzerinde yerleşen HLA-B51, MICA ve TNF genlerinin ve MHC alanı dışında yerleşen IL-1, Faktör V, ICAM-1, KIR, eNOS gibi bazı diğer genlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir (27). Bunlar arasında BH için en güçlü ilişkili risk faktörünün HLA B51 (Human Leukocyte Antigen) olduğu gösterilmiştir (28). HLA B*51'in BH patogenezine ne şekilde katkıda bulunduğu belli değildir. Olasılıklardan biri bu genin BH'nın oluşumundan doğrudan sorumlu olduğudur ve bunu diğer Klas 1 Major histokompatabilite kompleksi gibi immün sistemin efektör ve regülatör hücrelerine belli bir antijen fragmanını sunarak veya sunmayarak gerçekleştirdiğidir. İkinci olasılık ise bu genin doğrudan bir rolünün olmadığı ve HLA B*51 ile "linkage disequilibrium (dengesiz bağlantı)" ilişkisi içinde bulunan ve bu genle tasınan ikinci bir genin hastalığa yol açabileceğidir (29). HLA-B*51 dışındaki HLA-B allelleri ile BH arasındaki ilişki araştırıldığında, HLA-B*2702 alleli ile zayıf bir ilişki olduğu ve HLA-B*51 ve B*2702 allellerinin Bw4 motifinin ortak olduğu görülmüştür. Bu ortak dizinin özellikle doğal öldürücü (NK, Natural Killer) hücreler üzerinde bulunan doğal öldürücü hücre immünoglobülin benzeri reseptörlerle (KIR, Killer Ig-like Receptor) aynı sekansı paylaştığı görülmüştür (30). BH'nın etyopatogenezinde mikrobiyal ajanların rol alabileceğine dair ilk görüşler Dr. Hulusi Behçet tarafından belirtilmiş ve sonrasında araştırılmaya devam edilmiştir (19).

Behçet hastalarında NK hücresi, CD8 ya da γλT hücresi gibi KIR eksprese eden hücrelerde aktivasyon fazında olan baskılanma, bazı infeksiyon ajanlarına karsı yetersiz immün yanıt ve bu ajanların dolasımdan veya hücrelerden temizlenmesinde gecikmeye ve infeksiyonun kalıcılığına etki edebilir. Bu ajanlar nedeniyle oluşan kronik antijenik stimülasyon BH'nın etyopatogenezine katkıda bulunabilir.

Middleton D ve arkadaslarının Türk popülasyonu üzerinde yaptığı çalışmada, Behçet hastalarında 14 KIR geni ve ligandları çalışılmış ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Hastalar ve kontrol grubunda KIR genleri açısından fark görülmemekle beraber, başlangıçta KIR3DL1 ve ligandı HLA-Bw4, Behçet hastalarında anlamlı derecede artmış bulunsa da hasta ve kontrol grubu HLA-Bw51 açısından kategorize edildiğinde fark görülmemiştir (31).

Arayssi TK ve arkadaşlarının Lübnan'da yaptığı bir çalışmada, 43 Behçet hastası üzerinde KIR genleri çalışılmıştır. 16 KIR geni ve psödogen lokusu genel Lübnan popülasyonu ile karşılaştırılmıştır. Behçet hastaları ve kontrol grubu arasında farklı KIR genlerinin dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (32).

Çalışmamızda da benzer şekilde BH ve kontrol gruplarının KIR gen polimorifzmlerinin karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Hastalığın etyopatogenezinde genetik faktörlerin rol oynayabileceği görüsünü destekleyen en önemli bulgu Behçet hastaları arasında çok sık olmamakla birlikte ailevi vakaların gözlenmesidir. (33). Çalışma grubumuzdaki Behçet hastalarının %12'sinin birinci dereceden akrabalarında BH vardı. Bu oran daha önceki

çalışmalara göre biraz daha yüksek bulundu. Aile öyküsü bulunan hastaların aile öyküsü olmayanlara göre KIR gen polimorfizmi açısından değerlendirilmesi sonucu anlamlı bir fark saptanmadı.

BH ile genetik ilişkisi gösterilen HLA-Bw4 ve B*51'in KIR3DL1 ile bağlanabilmesi nedeniyle, bu etkileşimin hastalığın gelişiminde fonksiyonel öneme sahip olabileceği öne sürülmektedir. Saruhan-Direskeneli ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada Behçet hastaları ve sağlıklı kontrollerdeki KIR3DL1 ekspresyonu karşılaştırılmıştır. Çalışmada T ve NK hücreleri üzerindeki KIR3DL1 ekspresyonları arasında fark bulunmamıştır (34).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada inhibitör etkili KIR3DL1 ya da aktive edici KIR3DS1, Behçet hastaları ve sağlıklı kontrollerde incelenmiştir. Hem tüm grup, hem HLA-Bw4+ grup değerlendirmesinde Behçet hastalarında KIR3DL1*001 sıklığı anlamlı olarak yüksek, KIR3DS1*013 sıklığı ise anlamlı olarak düşük bulunmuştur. HLA-Bw4+ grup B*51'e göre ayrıştırıldığında, B*51 taşımayan alt grupta bu farklılıkların daha belirgin olduğu görülmüştür (35). Çin'den yapılan bir başka çalışmada, BH ile KIR3DL1 ve KIR2DS2 alleleri arasında bir ilişki bulunamamıştır (36).

Çalışmalar arasındaki bu farklılıklar hasta grubunun farklı kriterlere dayanılarak, farklı ırklardan seçilmesine bağlı olabilir. Bu nedenle Behçet hastalarının KIR gen polimorfizmi açısından daha fazla sayıda vaka ile alt gruplara bölünerek incelenmesi daha anlamlı sonuçlar verebilir.

BH' nın tanısında ve klasifikasyonunda mukokutan bulgular çok önemli yer tutmaktadır. Sistemik tutulumlu BH'nda, mukokutan tutulumun üzerine vasküler, göz, eklem tutulumu gibi sistemik bir bulgu eklenmiştir. KIR gen polimorfizminin BH'nın mukokutan ve sistemik tutulumunda nasıl etkilendiğine dair daha önce yapılan bir çalışma yoktur. Çalışmamızda mukokutan ve sistemik tutulum için KIR gen polimorfizmleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu sonuçlar klinik tutulumda genotipin önemi olmadığını düşündürmekle beraber daha fazla sayıda ve spesifik tutulumu olan vakaların, genin ilgili ligandlarının da katılarak incelenmesi ile farklı sonuçlar ortaya çıkabilir.

Behçet hastalarında özellikle ciddi göz tutulumu olan hastalarda dolasan NK hücrelerinde anormal KIR ekspresyonu ile birlikte anormallikler bildirilmiştir. Takeno ve arkadasları tarafından yapılan çalışmada ise göz tutulumu olan Behçet hastalarında, CD56+ hücreler üzerindeki KIR3DL1 ekspresyonun sağlıklı kontrollere göre farklılık gösterdiği bildirilmiştir (37). Çalışmamızda hastaların göz tutulumun olup olmamasına göre KIR gen polimorfizmleri arasında farklılık saptanmadı. Aynı şekilde vasküler tutulumun olup olmamasına göre ve artriti olup olmaması açısından değerlendirildiğinde de, KIR gen polimorfizmleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Sistemik tutulumu olan hastalardan nörolojik ve epididimiti olan alt grupların karşılaştırılması vaka sayısının az olması nedeni ile istatistiksel anlamlılığı olamayacağından yapılamadı.

KIR geni dışında, BH'nın etyolojisinde yeri olduğu düşünülen bazı genetik polimorfizmler, BH'nın klinik tutulumu açısından da değerlendirilmiştir. Son dönemde ülkemizde yapılan bir araştırmada IL-18 geni promoter bölgesi -607 C/A polimorfizminin BH'nda ve özellikle mukokutan tutulum için genetik bir risk faktörü olabileceği gösterilmiştir (38). Sitokin gen polimorfizmi ile BH'nın ilişkisinin araştırıldığı ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada, 97 Behçet hastası ve 127 sağlıklı kontrolden oluşan grupta, INF-gama AA genotip frekansı genital ülseri olan hastalarda daha düşük bulunmuştur (39). Mannoz bağlayan lektin geni-2 polimorfizminin araştırıldığı çalışmada ise Behçet hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında fark bulunmazken, genital ülser, göz tutulumu ve nörolojik tutulum yüksek düzeyde mannoz bağlayan lektin salınımı ile beliren MBL2 polimorfizmi ile ilişkili bulunmuştur (40). Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada FcgammaRIIa, FcgammaRIIIa ve FcgammaRIIIb gen polimorfizmlerinin erken başlangıçlı hastalık formu ve artrit ve vasküler tutulumla ilişkili olduğu saptanmıştır (41). Kore'de yapılan bir başka polimorfizm çalışmasında ise TLR4 haplotipinin BH gelişmesinde ve özellikle artrit oluşmasında risk faktörü olduğu belirtilmiştir (42).

Sonuç olarak, KIR gen polimorfizmi ile BH veya hastalığın mukokutan ve sistemik tutulumları arasında bir ilişki saptayamadık. Daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalarla, BH ve KIR genleri arasındaki ilişki, klinik tutulum tipleri açısından, alt grupları da içericek şekilde daha ayrıntılı olarak incelenir ve KIR gen polimorfizmleri ilgili ligandları ile birlikte de değerlendirilirse, BH'nın farklı klinik tabloları ve seyri ile KIR genleri arasındaki ilişkinin tanımlanmasında büyük yarar sağlayabileceğini ve gelecekteki yeni tedavilere yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. N Engl J Med. 1999;341(17):1284–91.
2. Önder M, Gürer MA. The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2001;15(2):126-36.
3. Verity DH, Marr JE, Ohno S, Wallace GR, Stansford MR. Behçet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. Tissue Antigens. 1999;54(3):213–20.
4. Gül A. Behçet's disease: an update on the pathogenesis. Clin Exp Rheumatol. 2001; 19(5 Suppl 24):6-12.
5. Moretta L, Biassoni R, Bottino C, Cantoni C, Pende D, Mingari MC, et al. Human NK cells and their receptors. Microbes Infect. 2002;4(15):1539–44.
6. Vilches C, Parham P. KIR: diverse, rapidly evolving receptors of innate and adaptive immunity. Annu Rev Immunol. 2002;20:217– 51.
7. Vivier E, Anfossi F. Inhibitory NK-Cell Receptors on T Cells: Witness of the Past, Actors of the Future. Nat Rev Immunol. 2002;4(3):190-8.
8. Luszczek W, Manczak M, Cislo M, Nockowski P, Wisniewski A, Jasek M, et al. Gene for the activating natural killer cell receptor, KIR2DS1, is associated with susceptibility to psoriasis vulgaris. Hum Immunol 2004;65(7):758–66.
9. Suzuki Y, Hamamoto Y, Ogasawara Y, Ishikawa K, Yoshikawa Y, Sasazuki T, et al. Genetic polymorphisms of killer cell immunoglobulin- like receptors are associated with susceptibility to psoriasis vulgaris. J Invest Dermatol. 2004;122(5):1133–6.
10. Middleton D, Williams F, Halfpenny IA. KIR genes. Transpl Immunol. 2005;14(3-4):135-42.
11. Bashirova AA, Martin MP, McVicar DW, Carrington M. The Killer Immunoglobulin-Like Receptor Gene Cluster: Tuning the Genome for Defense. Annu Rev Genom. 2006;7:277-300.
12. Norman PJ, Stephens HA, Verity DH, Chandanayingyong D, Vaughan RW. Distribution of natural killer cell immunoglobulin-like receptor sequences in three ethnic groups. Immunogenetics. 2001;52(3-4):195-205.
13. Martin MP, Gao X, Lee JH, Nelson G, Goedert JJ. Epistatic interaciton between KIR3DS1 and HLA-B delays the progression to AIDS. Nature Genetics 2002;31(4):429-34.
14. Khakoo SI, Thio CL, Martin MP, Brooks CR, Gao X, Astemborski J. HLA and NK cell inhibitory receptor genes in resolving Hepatitis C Virus infection. Science. 2004;305(5685):872-4.
15. Martin MP, Nelson G, Lee JH, Pellett F, Gao X, Wade J. Susceptibility to Psoriatic Arthritis: Influence of activating killer Ig-like receptor genes in the absence of specific HLA-C alleles. J Immunol. 2002;169(6):2818-22.
16. Martin MP, Bashirova A, Traherne J, Trowsdale J, Carrington M. Expansion of the KIR locus by unequal crossing over. J Immunol. 2003;171(5):2192-5.
17. Namekawa T, Snyder MR, Yen JH, Goehring BE, Leibson PJ, Weyand CM, et al. Killer Cell Activating Receptors Function as Costimulatory Molecules on CD4+CD28 null T Cells Clonally Expanded in Rheumatoid Arthritis. J Immunol. 2000;165(2):1138-45.
18. Khakoo S, Carrington M. KIR and disease: a model system or system of models? Immunol Rev. 2006;214:186-201.
19. Behçet H. Über rezidiverende, aphtöse durch ein virus verursachte Geschwerü am munt, am auge und an den genitalien. Dermatol Wochenschr. 1937;105:1152-7.
20. Lee LA. Behçet disease. Semin Cutan Med Surg. 2001;20(1):53-7.
21. Zierhut M, Mizuki N, Ohno S, Inoko H, Gül A, Onoé K, et al. Immunology and functional genomics of Behçet's disease. Cell Mol Life Sci. 2003;60:1903-22.
22. Alpsoy E, Akman A. Behçet Hastalığı; Etyopatogenezde Yeni Kavramlar.Turkiye Klinikleri J Int Med Sci. 2007;3(9):8-14.
23. Zouboulis CC, Kötter I, Djawari D, Kohl PK, Ochsendorf FR, Keitel W, et al. Epidemiologic features of Adamantiades-Behçet's disease in Germnay and in Europe. Yonsei Med J. 1997;38(6):411-22.
24. Kone-Paut I, Yurdakul S, Bahabri SA, Shafae N, Ozen S, Ozdogan H, Bernard JL. Clinical features of Behçet's disease in children: an international kollaborative study of 86 cases. J Pediatr. 1998;132(4):721-5.
25. Eldem B, Onur C, Özen S. Clinical features of pediatric Behçet's disease. J Pediatr Ophtalmol Strabismus. 1998;35(3):159-61.
26. Yurdakul S, Günaydın I, Tüzün Y, Tankurt N, Pazarlı H, Özyazgan Y, Yazici H. The prevalance of Behçet's syndrome in a rural area in Northern Turkey. J Rheumatol. 1998;15(5):820-2.
27. Arayssi T, Hamdan A. New insights into the pathogenesis and therapy of Behçet's disease. Curr Opin Pharmacol. 2004;4(2):183-8.

28. Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa H. Close association of HLA-BW51 with Behçet's disease. Arch Ophthalmol. 1982;100(9):1455-58.

29. Gül A, Hajeer AH, Worthington J, Barrett JH, Ollier WE, Silman AJ. Evidence for linkage of the HLA-B locus in Behçet's disease, obtained using the transmission disequilibrium test. Arthritis Rheum. 2001;44(1):239-40.

30. Gül A, Uyar FA, Inanç M, Ocal L, Barrett JH, Aral O, Koniçe M, Saruhan-Direskeneli G. A weak association of HLA-B*2702 with Behçet's disease. Genes Immun. 2002;3(6):368-72.

31. Middleton D, Meenagh A, Sleator C, Gourraud PA, Ayna T, Tozkir H, et al. No association of KIR genes with Behçet's disease. Tissue Antigens. 2007;70(5):435-8.

32. Arayssi T, El Hajj N, Shamseddine W, Ibrahim G, Nasr J, Sabbagh AS, et al. Killer cell immunoglobulin-like receptor genotypes in Behçet's disease patients: any role for the 3DP1*001/002 pseudogene? Genet Test Mol Biomarkers. 2009;13(3):319-24.

33. Bird Stewart JA. Genetic analysis of families of patients with Behçet's syndrome: data incompatible with autosomal recessive inheritance. Ann Rheum Dis. 1986;45:265–8.

34. Saruhan-Direskeneli G, Uyar FA, Cefle A, Onder SC, Eksioglu-Demiralp E, Kamali S, et al. Expression of KIR and C-type lectin receptors in Behçet's Disease. Rheumatology (Oxford) 2014;43(4): 423-7.

35. Duymaz-Tozkir J, Duyar FA, Saruhan-Direskeneli G, Gul A. Killer immunglobulin like receptor gene 3DL1/3DS1 polymorphism in Behçet's disease. Book of Abstracts. 11th International Congress on Behçet's Disease, 2004, Antalya, Abs no: B12.

36. Lingdu Xu, Lian Fan, Yu Lun. Association of killer cell immunoglobulin like receptor (KIR) gene polymorphism with Behçet's Disease. Book of Abstracts. 11th International Congress on Behçet's Disease, 2004, Antalya, Abs no: B13.

37. Takeno M, Shimoyama Y, Kashiwakura J, Nagafuchi H, Sakane T, Suzuki N. Abnormal killer inhibitory receptor expression on natural killer cells in patients with Behçet's disease. Rheumatol Int. 2004;24(4):212-6.

38. Keskin F, Pay S, Musabak U, Sagkan RI, Erdem H, Simsek I, et al. IL-18 promoter polymorphisms confer susceptibility to Behçet's disease, particularly to the mucocutaneous form, in a Turkish population. Clin Exp Rheumatol. 2009;27(2 Suppl 53):108-9.

39. Dilek K, Ozçimen AA, Saricaoğlu H, Saba D, Yücel A, Yurtkuran M, et al. Cytokine gene polymorphisms in Behçet's disease and their association with clinical and laboratory findings. Clin Exp Rheumatol. 2009;27(2 Suppl 53):73-8.

40. Kim J, Im CH, Kang EH, Lee EY, Lee YJ, Park KS, Song YW. Mannose-binding lectin gene-2 polymorphisms and serum mannose-binding lectin levels in Behçet's disease. Clin Exp Rheumatol. 2009;27(2 Suppl 53):13-7.

41. Aksu K, Kitapcioglu G, Keser G, Berdeli A, Karabulut G, Kobak S, et al. FcgammaRIIa, IIIa and IIIb gene polymorphisms in Behçet's disease: do they have any clinical implications? Clin Exp Rheumatol. 2008;26(4 Suppl 50):77-83.

42. Horie Y, Meguro A, Ota M, Kitaichi N, Katsuyama Y, Takemoto Y, et al. Association of TLR4 polymorphisms with Behçet's disease in a Korean population. Rheumatology (Oxford). 2009; 48(6):638-42.

Presentation ID/Sunum No= 238

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Hafif Şiddette Egzersiz Sonrası Gelişen Rabdomiyoliz: Olgu Sunumu

Dr. Öğr. Üyesi Ümit YALÇIN

Medicana International İstanbul Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği

Rabdomiyoliz, kelime olarak "çizgili kasın erimesi" anlamına gelir; günlük kullanımda bu terimle travmatik veya nontravmatik nedenlere bağlı olarak çizgili kas hücrelerinin hasara uğraması, ardından hücre içi elemanların sistemik dolaşıma geçerek klinik ve laboratuvar bulgularına yol açması anlaşılır (1). Kas hücresi hasarı miyoglobin, kreatinin fosfokinaz CK) ve diğer protein ve protein olmayan hücresel komponentlerin plazmaya salınımı ile sonuçlanır. Bu diğerleri arasında aldolaz, laktat dehidrojenaz (LDH), potasyum, aspartat aminotransferaz (AST) vb. komponentler yer alır. Rabdomiyoliz çok farklı etyolojik faktörlere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Travma sonrası, alkolizm, intoksikasyonlar, koma vb. nedenlere bağlı olarak uzun süre hareketsiz kalınması sonucu, aşırı fiziksel aktivite sonrası, epileptik nöbetler, hipertermi, hipotermi, alkol kullanımı, ilaç kullanımı, elektrolit dengesizlikleri (özellikle hipopotasemi ve hipofosfatemi) ve enfeksiyonlara bağlı rabdomiyoliz görülebilir. Rabdomiyolizin yol açtığı en önemli sorunlardan biri akut böbrek yetmezliği (ABY) gelişimidir. Akut böbrek yetmezliği gelişmesinde, renal perfüzyonun bozulması ve miyoglobin hasarı iki önemli nedendir. Rabdomiyoliz kas hasarı sonrası oluşan bir tablodur. Travmatik ve travmatik olmayan nedenlerle oluşan, klinik ve biyokimyasal sendrom olarak tanımlanabilir.Akut böbrek yetmezliği, rabdomiyolizin en yaygın ve en korkulan komplikasyonudur. Özellikle hipovolemi ve asidoz ABY'ye zemin hazırlamaktadır. Hastalar kas ağrısı, halsizlik ve idrar renginin koyulaşması, idrar miktarında azalma şikayetleri ile başvururlar.Bu yazıda düşük yoğunlukta ve kısa süreli egzersiz sonrası rabdomiyoliz gelişen olgu sunuldu.

OLGU SUNUMU:

34 yaşında erkek hasta,polikliniğe her iki bacakta işddetli ağrı ve yürümede güçlük şikayeti ile başvurdu. Öyküsünde ağrısının, 2 gün önce 30 dakika hafif düzeyde spinning egzersizi sonrası başladığı öğrenildi.İlk başladığında hafif düzeyde olduğu ancak dinlenmesine rağmen gittikçe artan ve yürüyemez duruma getiren bir ağrı olarak ifade etti. Hastanın özgeçmişi sorgulandığında, devamlı kullandığı bir ilaç öyküsü, alkol-sigara, genetik bir hastalık öyküsü yoktu. Son 6 ayda hafif tempoda yürüyüş dışında herhangi bir egzersiz yapmadığını, bu süre içinde ilk kez spinning egzersizi yaptığını ancak egzersiz sırasında efor kapasitesini hiç zorlamadığını ifade etti. Fizik muayenede desteksiz mobilizasyonu yoktu. Alt ekstremite proksimalinde palpasyonla ciddi hassasiyet ve spazm olduğu görüldü. Kas kuvveti muayenesinde bilateral quadriseps kas kuvvetinin 3/5 düzeyinde olduğu görüldü. Derin tendon refleksleri normal, duyu defisiti yoktu. Vizüel ağrı skoru (VAS) 8'di.Hastanın femur grafisi normaldi. Yapılan kan tetkiklerinde hemoglobin 13.3 gr/dl, hemotokrit %41, kan üre azotu (BUN) 36mg/dL, kreatinin 0.82 mg/dL, alanin aminotransferaz (ALT) 286U/L, aspartat transaminaz (AST) 765U/L, kreatin fosfokinaz (CPK) 35574 U/L, Laktat dehidrogenaz 1646 U/L idi. İdrar rengi sorulduğunda normal olduğunu belirtti. Batın ultrosonografide (USG) grade 1 hepatosteatoz dışında bir patoloji saptanmadı. Hastaya oral günde 3 litre sıvı tedavisi başlandı. Ayrıca kas ağrılarına yönelik deksketoprofen trometamol+tiyokolşikozid 25/4mg 2x1/gün başlandı. Hastaya ev istirahati verilerek ve egzersiz yapması yasaklanarak takip edildi. Takiplerde hastanın CPK, ALP, ALT, AST düzeylerinde progresif bir düzelme saptandı (haftalık takiplerde görülen laboratuvar sonuçları Tablo-1' de verilmiştir). BUN ve kreatinin düzeylerinde kötüleşme görülmedi. VAS skoru 3.haftanın sonunda 0'a indi. Quadriseps kas kuvveti 5/5' e yükseldi.

Tablo 1.Haftalık kan tetkiklerindeki değişiklikler:

	CPK(U/L)	LDH(U/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)
0.GÜN	35574	1646	286	765
7.GÜN	1420	292	355	181
14.GÜN	234	183	149	40
21.GÜN	71	152	37	19

TARTIŞMA:

Rabdomiyoliz sarkolemma bütünlü¤ünü bozan iskelet kası hasarı sonucu oluşan bir sendromdur. Rabdomiyoliz, ilk olarak 1881 yılında Fleisher tarafından, kas egzersizleri ile birlikte hemoglobinüri görülmesi olarak tanımlanmıştır (2). Rabdomiyoliz kas nekrozu sonucu intraselüler kas içeriğinin kana karışmasıyla karakterize bir sendromdur (3). Etyolojisi temelde; travmatik veya kas kompresyonuna bağlı nedenler (örneğin crush sendromu veya uzun immobilizasyonlar), non-travmatik egzersize bağlı olanlar (örneğin alışkın olmayan kişilerde ağır egzersiz, hipertermi veya metabolik miyopatiler) ve non-travmatik, egzersiz dışı nedenler (örneğin ilaç veya toksinler, enfeksiyonlar veya elektrolit bozuklukları) olarak üçe ayrılır. Klinik tablo asemptomatik kreatin kinaz yükselmesinden, elektrolit dengesizliği, akut böbrek yetersizliği ve dissemine intravasküler koagülasyona kadar değişen bir spektrumda olabilir (4,5). Bu sırada yetersiz sıvı alımı, bulantı, kusma, diyare ve analjezik kullanımı akut böbrek yetersizliği gelişimini hızlandırır (6).

Bizim olgumuzun da en tipik özelliği son 2 senedir yürüyüş dışında fiziksel bir aktivite yapmazken ilk seferinde spining ile kaslarını zorlaması, ertesi günde istirahat etmeyerek tabloyu ağırlaştırmasıdır. Olgumuzda akut böbrek yetmezliği gelişmezken, Çok yüksek düzeyde kas yıkımı olduğunu (CPK:35574 U/L) ve buna bağlı olarakta karaciğer enzimlerinin aşırı yükseldiğini saptadık. Literatüre baktığımızda CPK'nın egzersiz sonrası bu düzeyde yükseldiği başka bir vakaya rastlamadık.Aslında ciddi egzersizlerde antrenmanlı sporcularda dahi ciddi rabdomyoliz, hatta kardiyak arrest gelişebilir (7).Rabdomiyoliz CPK, laktik dehidrogenaz ve AST gibi iskelet kası enzimlerinin ve potasyum, fosfor gibi elektrolitlerin serumda anormal artışı ile ya da pigmentüri varlığı ile tanınır. Rabdomiyolizin en sabit laboratuvar bulgusu serum miyoglobin düzeyinin artmasıdır (8). Ayrıca Serum CK düzeyindeki artış kas hasarının en tipik göstergesidir. Rabdomiyoliz tanısı için CK değerinin 500, 1000 ya da 3000 ünitenin üzerinde olması gereği öne sürülmüştür (9). Enzim, serumdaki tepe noktasına genellikle travmadan sonraki ilk 12-24 saat içinde ulaşır ve normalde yarı ömrü 48 saattir (10,11). Bizim hastamızda da egzersiz sonrası 48 saat sonrası 35574 U/L, 1.hafta sonunda istirahat ve sıvı tedavisi sonrası dahi 1420 U/L idi. Akut böbrek yetmezliği konusunda Riskli hastaları belirlemek amacıyla McMahon ve ark.nın geliştirdikleri skorlama, prognozu belirlemede yol gösterici olabilir (12). Bu çalışma 2371 hasta üzerinde retrospektif olarak yapılmış ve rabdomiyolizde böbrek yetersizliği veya mortaliteyi gösteren risk skorlaması geliştirilmiştir. Bu skorlamaya göre 5'in altındaki değerler düşük böbrek yetersizliği riskini, 10'un üzerindeki değerler ise akut böbrek yetersizliği veya ölümle sonuçlanabilecek yüksek riski göstermektedir. Bizim hastamızda da skor 5 değerinin altındaydı. Rabdomiyoliz tedavisinde temel prensip yoğun sıvı replasmanı ile renal perfüzyon basıncını sağlamak, miyoglobulin ve diğer toksinleri dilüe etmektir. Ortalama 200-300 mL/saat hızında idrar çıkışı sağlamaya çalışılmalıdır. İdrar alkalizasyonu tübüler pigment silindir formasyonunu azaltmaya yardımcı olabilir. Fakat mannitol ve bikarbonat tedavisinin tek başına sodyum klorür solüsyonuna göre üstün olduğuna dair bir kanıt yoktur. Tedavi komplikasyonu olarak sıvı yüklenmesi ve bikarbonat tedavisine bağlı kalsiyum fosfat presipitasyonun yarattığı hipokalsemi sayılabilir. Ağır olgularda ise hemodiyaliz uygulamasına geçilmelidir (13). Sonuç olarak, ağır egzersiz sonrasında aşırı kas güçsüzlü¤ü, yürüyememe ve idrar renginde koyulaşma şikayeti olan hastalarda ilk olarak radbomiyoliz akla gelmeli ve bu hastalar acil olarak hidrasyon tedavisi ile kas enzimleri ve böbrek fonksiyonları takip edilmelidir.

KAYNAKLAR:

1. Waiker SS, Bonvente JV. Acute kidney injury. In: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed. New York: Mc Graw Hill; 2015. p. 1799-811.

2. O'Connor FG, Deuster P. Rhabdomyolysis. In: Schafer GL, editor. Goldman's Cecil Medicine. 25th ed. Philadelphia: Elservier Saunders; 2016. p. 723-7.
3. Giannoglou GD, Chatzizisis YS, Misirli G. The syndrome of rhabdomyolysis: Pathophysiology and diagnosis. Eur J Intern Med 2007;18:90-100.
4. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. N Engl J Med 2009;361:62-72.
5. Huerta-Alardín AL, Varon J, Marik PE. Bench-tobedside review: Rhabdomyolysis -- an overview for clinicians. Crit Care 2005;9:158-69.
6. Chlíbková D, Knechtle B, Rosemann T, Tomásková I, Novotna J, Zákovská A, et al. Rhabdomyolysis and exercise-associated hyponatremia in ultra-bikers and ultra-runners. J Int Soc Sports Nutr 2015;12:29.
7. Gautam PL, Luthra N, Nain PS. Sports Induced Cardiac Arrest: A Case of Missed Rhabdomyolysis. J Clin Diagn Res 2015;9:1-2.
8. Furuncuoglu Y, Ecder T, Yıldız A, Türkmen A. Nontravmatik rabdomiyolize ba¤lı bir akut böbrek yetersizli¤i olgusu. ‹st Tıp Fak Derg 2014;77-3:48-50.
9. McMahon GM, Zeng X, Waikar SS. A risk prediction score for kidney failure or mortality in rhabdomyolysis. JAMA Intern Med 2013;173:1821-8.
10. Macedo E, Bouchard J, Mehda RL. Prevention and nondialytic management of acute kidney injury. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J, editors. Compherensive Clinical Nephrology. 4th ed. Missouri; Elservier Saunders; 2010. p. 830-42.
11. Sümer MM. Serebrovasküler Hastalik Sonrasi Gelten Epileptik Nöbetler. Epilepsi. 2000; 6(2): 110-115.
12. Nazliel B, Kocer B, Irkec C ve ark. AI. GUTF Nöroloji ABD da 1989- 1998 Arasında İzlenen Serebral Kanama Olguları. Ege Tıp dergisi 2001; 40:105-9
13. Blanco JR, Zabalza M, Salcedo J, Echeverria L, García A, Vallejo M. Rhabdomyolysis of infectious and noninfectious causes. South Med J. 2002 May;95(5):542-4

Presentation ID/Sunum No= 241

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Down Sendromlu Bir Olguda Trikotillomani

Assoc. Prof. Dr. Dilşad Yıldız Miniksar[1]
[1]*Yozgat Bozok Üniversitesi*

Özet

Down sendromu (DS), 21. Kromozomun 3 kez tekrarlanmasından kaynaklanan, dünyada en sık görülen ve zeka geriliği eşlik eden bir kromozom anomalisi türüdür. Trikotillomani ise tekrarlayan saç, bazen kaş ve diğer ekstremite kıllarını yolmalarla karakterize kronik seyirli bir hastalıktır.Bu yazıda down sendromuna eşlik eden 13 yaşındaki trikotillomani olgusu sunulmuştur. Olgumuz hem trikotillomaninin doğası gereği dürtüsellikle gitmesi hem de zeka geriliğinin dürtü denetiminde zayıflığa yol açması açısından önemli yere sahiptir.

Anahtar sözcükler: Down sendromu, trikotillomani

SUMMARY

Down syndrome (DS) is the most common type of chromosome anomaly in the world accompanied by mental retardation, caused by 3 repeats of chromosome 21. Trichotillomania, on the other hand, is a chronic disease characterized by recurrent hair, sometimes plucking of eyebrows and other extremity hair. In this case report, a 13-year-old trichotillomania case with Down syndrome is presented. Our case has an important place in terms of both the impulsivity of trichotillomania due to its nature and the mental retardation leading to weakness in impulse control.

Keywords: Down syndrome, trichotillomania

GİRİŞ

Down sendromu (DS), fenotipik özelliklerinin yanı sıra bir çok organ sistemlerini etkileyen en sık karşılaşılan kromozom anomalisidir (1). DS'ye neden olan 21. kromozom bireyin hem nörolojik sistemini hem de zihinsel gelişimini olumsuz etkilemektedir (2). Trikotillomani, tekrarlayan saç yolmalarla karakterize, belirgin saç kaybına yol açan ilk kez DSM-III-R'de sınıflandırma sistemine dahil edilen, DSM-IV-TR'de dürtü denetim bozuklukları alt başlığındayken, DSM-5' te OKB spektrum bozuklukları kategorisine alınan bir bozukluktur (3-5). Trikotillomani şizofreni, OKB, depresyon ve mental retardasyonla bir arada görülebilmektedir (6). Dürtüsel çocuklarda zihin kuramının sağlıklı kontrollere göre daha bozulmuş olduğu ve zihin kuramı ile nörobilişsel işlevler arasında ilişki olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (7).Trikotillomaninin dürtüsel doğası, dürtüselliğin bilişsel işlevlerdeki bozucu etkisi ve DS'nun düşük bilişsel kapasite ile gitmesi olgumuzu sunulmaya değer kılmıştır. Bu çalışmada, Down sendromuna eşlik eden 13 yaşındaki kız olgu güncel literatür bilgileri ışığında sunulmuştur.

OLGU

13 yaşındaki Down sendromu tanısı ile takipli kız hasta, polikliniğimize yaklaşık 2 yıldır devam eden saç ve kaş yolma şikayetiyle getirildi. Saçlarını ve kaşlarını gizli ortamlarda ve geç saatlerde yolduğu öğrenildi. Anne ve baba arasında akrabalık olmayan olgumuz 55 yaşındaki annenin ilk ve tek çocuğu idi. Fizik muayenesinde hipertelorizm, düşük nazal köprü, aşağı yerleşimli kulaklar, epikantus, küçük çene ve her iki el ayasında simian çizgisi, saç ve kaşlarında yer yer alopesik alanlar mevcuttu. Yapılan laboratuar incelemesinde hemogram, akut faz reaktanları, ASO değerleri , biyokimyasal analizinde kalsiyum, parathormon, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, idrar analizi ve tiroid fonksiyon testleri ve diğer

parametreleri normal sınırlar içinde idi. Yaklaşık 7 senedir özel eğitimle desteklenen olgumuza DSM 5 (Mental Bozuklukların Teşhis ve İstatistik El Kitabı 5. Revizyon) tanı kriterlerine göre trikotillomani tanısı konuldu. Son 6 ay içerisinde zihinsel düzeyi değerlendirilmediğinden kurum psikoloğumuz tarafından WISC-R zeka testi (Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği) yapıldı. IQ seviyesi 42 olup, orta düzeyde zihinsel gerilikle uyumluydu. İki yıl boyunca trikotillomanisine yönelik herhangi bir psikiyatrik tedavi almadığı öğrenildi. Hastaya davranışçı ödevlerle birlikte fluoksetin 10 mg/g tedavisi başlandı.

TARTIŞMA

Down sendromu, 21. Kromozomun 3 kez tekrarlanmasından kaynaklanan, dünyada en sık görülen ve zeka geriliğiyle karakterize bir sendromdur (1). Trikotillomani ise tekrarlayan saç, bazen kaş ve diğer ekstremite kıllarını yolmalarla karakterize kronik seyirli bir hastalıktır (3). Trikotillomani şizofreni, depresyon, OKB gibi psikiyatrik hastalıklarla beraber bilişsel işlevlerde eksikliklerle de ilişkilendirilmiştir (6). Bununla birlikte trikotillomaninin DSM-IV-TR 'deki ait olduğu dürtü kontrol bozuklukları kategorisi değişmiş ve bu hastalık DSM-5' te OKB spektrum bozuklukları kategorisine alınmıştır (3-5). Kendi başına vurma, başını duvara vurma ve bazen saç çekme gibi davranışlar zeka geriliği olan olgularda gözlenebilmektedir. Ancak bu davranışlar bilinçli bir kendine zarar vermeden çok biyolojik yönü güçlü dürtüsel davranışlar olarak kabul edilmektedir (8). Zaten olgumuzda saç ve kaş çekme davranışı dışında kendine zarar verici bir davranış bildirilmemiştir. Bu durum zeka geriliği olan bireylerin dürtü denetim zorlukları yaşadığını ve dürtülerini yeterince kontrol edemediklerini düşündürmektedir. Trikotillomaninin de her ne kadar DSM-5'teki gibi OKB ve ilişkili bozukluklarından biri olduğu kabul edilse de dürtüsellikle ilgili doğasının varlığı aslında heterojen bir hastalık olabileceğini tartışılabilir kılmaktadır. Sonuç olarak, özellikle zeka geriliğinin eşlik ettiği hastalıklar dürtü denetimi açısından daha detaylı değerlendirilmeli ve trikotillomaninin sadece OKB spektrumu olarak değil, daha karmaşık bir doğasının olduğu düşünülmelidir.

Referanslar

1. Radhakrishnan R, Towbin AJ. Imaging findings in Down syndrome. Pediatr Radiol. 2014;44(5):506-21.
2. Kulaksızoğlu, A. (2003). Farklı gelişen çocuklar.İstanbul: Epsilon Yayınevi.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV-TR), 4th edition text revision. Washington DC, American Psychiatric Association. 2000.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-III-R), 3rd edition revised. Washington DC, American Psychiatric Association. 1987.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5), 5th edition. Washington DC, American Psychiatric Association. 2013.
6. Sousa AD (2013) Trichotillomania in a case with Autistic features Delhi Psychiatry Journal; 16: 223-224.
7. Pineda-Alhucema W, Aristizabal E, Escudero-Cabarcas J, Acosta-López JE, Vélez JI. Executive function and theory of mind in children with ADHD: a systematic review. Neuropsychol Rev 2018; 28(3):341-358.
8. Simeon D, Favazza AR (2001) Self-injurious Behaviors: Assessment and Treatment. Washington, DC: American Psychiatric Publishing.

Presentation ID/Sunum No= 259

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Endobronşiyal Ultrason İle Mediastinal Lenf Nodlarına Yönelik İşlem Yapılan Hastalarımızın Retrospektif Analizi

Dr.Öğretim Üyesi Buğra Kerget

Göğüs Hastalıkları Uzmanı
Sorumlu Yazar: Dr.Öğr.Üyesi Buğra Kerget
Adres: Atatürk Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Kliniği
Telefon: +904423447446
e-posta: bjkerget1903@gmail.com

Özet

Giriş: Endobronşiyal ultrasonografi-transbronşiyal ince iğne aspirasyonu (EBUS-TBİA) başta akciğer kanseri olmak üzere sarkoidozis, tüberkülozis, lenfoma gibi mediasteni tutan hastalıkların tanısında kullanılan bir yöntemdir. Çalışmamızda Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi'nde Haziran 2017 tarihinde başlanan EBUS-TBİA yönelik 1 yıllık tecrübemizi sunmak istedik. Materyal ve Metot: Hastanemize çeşitli semptomlarla başvuran çekilen toraks bilgisayarlı tomografisinde mediastinal lenfadenopati tespit edilen 210 hastaya kliniğimizde EBUS-TBİA yapıldı. Hastaların lenf nodlarının uzun aksları, şekilleri, ekojenitesi, sayısı ve yapılan TBİA sayısı kaydedildi. Bulgular: EBUS-TBİA yapılan hastalarımızın %61,9 (n:130) erkek, 38,1 (n:80) kadın idi. Hastalarımızın yaş ortalaması 56±23 idi. Hastalarımızın %34,2'sinde (n:72) granulamatöz lenfadenit bunların da %58.3'ünü non-nekrotizan granulamatöz lenfadenit oluşturmakta idi. Hastaların %31,9'unda akciğer kanseri (n:67) tespit edildi. Akciğer kanserli hastaların %40 küçük hücreli akciğer kanseri oluşturmaktaydı. Hastalarımızın %10'u (n:21) evreleme amaçlı yapılmış idi. Reaktif lenf nodu tespit edilen hastalar %17.6'sını (n:37) oluşturmaktaydı. Hastalarının %3,8'sinde (n:8) non-diagnostik lenf nodu örneklemesi tespit edilmiş iken %1.9'unda ise (n:4) antrakotik lenf nodu örneklemesi gözlendi. Bir hastada ise bronkojenik kist tespit edildi. Sonuç: Çalışmamız verileri doğrultusunda granulamatöz lenfadenit örneklemesi kliniğimizde en sık tespit edilen lenf nodu biopsisi olmuştur. Lenf nodu örneklemesinde akciğer malignite tespit edilen hastaların çoğunluğunu küçük hücreli akciğer kanseri oluşturmaktadır. Çalışmamız verileri bu bilgiler ışığında literatür ile uyumlu olarak gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: EBUS, lenf nodu, akciğer kanseri

Retrospective Analysis of Our Patients Treated for Mediastinal Lymph Nodes by Endobronchial Ultrasound

Abstract

Background: Endobronchial ultrasonography-transbronchial fine needle aspiration (EBUS-TBNA) is a method used in the diagnosis of diseases involving the mediastinum such as sarcoidosis, tuberculosis, lymphoma, lung cancer. In our study, we wanted to present our 1-year experience regarding EBUS-TBNA, which started in June 2017 in Erzurum Regional Training and Research Hospital. Matherial and Methods: In our clinic, EBUS-TBNA was performed on 210 patients who were diagnosed with mediastinal lymphadenopathy in thorax computed tomography, who applied to our hospital with various symptoms. The long axes, shapes, echogenicity, number of lymph nodes of the patients and the number of TBNAs performed were recorded. Results: 61.9% (n: 130) of our patients who underwent EBUS-TBNA were male

and 38.1 (n: 80) female. The average age of our patients was 56 ± 23. Granulomatous lymphadenitis in 34.2% (n: 72) of our patients was non-necrotizing granulomatous lymphadenitis, and 58.3% of them. Lung cancer (n: 67) was detected in 31.9% of the patients. 40% of patients with lung cancer constituted small cell lung cancer. 10% (n: 21) of our patients were made for staging purposes. The patients with reactive lymph nodes comprised 17.6% (n: 37). While non-diagnostic lymph node sampling was detected in 3.8% (n: 8) of the patients, anthracotic lymph node sampling was observed in 1.9% (n: 4). Bronchogenic cyst was detected in one patient. Conclusion: In accordance with the data of our study, granulomatous lymphadenitis sampling was the most common lymph node biopsy detected in our clinic. Small cell lung cancer constitutes the majority of patients with lung malignancy detected in lymph node sampling. The data of our study were observed in accordance with the literature in the light of this information.

Keywords: EBUS, lymph node, lung cancer

Giriş

Endobronşiyal ultrasonografi-transbronşiyal ince iğne aspirasyonu (EBUS-TBİA) mediastinal lenf nodlarının gerçek zamanlı ultrasonografik görüntülenmesi eşliğinde lenf nodlarından örnekleme sağlayan ve 2000'li yıllardan günümüze kadar artan sıklıklarla gerçekleştirilen bir işlemdir [1]. Tanı değeri yüksek minimal invaziv bir işlem olup ayaktan hastalara lokal anestezi ve bilinçli sedasyon ile gerçekleştirilebilmektedir.

Lenf nodlarının sonografik özelliklerine göre şekli, heterojen ekojenitesi, boyutu, koagulasyon nekrozu varlığı benign, malign lenf nodu ayrımında bağımsız faktörler olarak değerlendirilmiş ve bu dört duruma uymayan lenf nodları ön planda %96 doğrulukla benign olarak kabul edilmişlerdir [2]. Bu şekilde değerlendirilen lenf nodları sayesinde gereksiz yapılan işlemlerin de önüne geçilmiştir.

EBUS-TBİA en önemli sorun işlemin öğrenilmesi, mediastinal lenf nodu istasyonlarının anatomik lokalizasyonlarını tespit etmek ve mediastinal yapıların ultrasonografik görünümlerine alışık olmaktır. Bunları gerçekleşmesi için belli tecrübe ve işlem sayısı gerektirmektedir. Biz de çalışmamızda hastanemizde yeni uygulamaya geçtiğimiz EBUS-TBİA yönelik Haziran 2017- Haziran 2018 tarihleri arasındaki 210 hastalık verimizi sunmak istedik.

Materyal ve metot

Hastanemize çeşitli şikayetlerle Haziran 2017- Haziran 2018 tarihleri arasında başvuran ve toraks bilgisayarlı tomografisinde mediastinal lenf nodu tespit edilen 210 hastanın EBUS-TBİA sonuçları retrospektif olarak incelendi.

EBUS; 18 yaş ve üzeri, en az bir lenf nodu kısa aksı>1 cm hiler ve/veya mediastinal LAP saptanan olgulara uygulanmıştır. Refrakter hipoksemi, kontrol edilemeyen koagülopati, unstabil hemodinami ve yazılı onamı olmayan hastalarda işlem kontrendike kabul edilmiştir. EBUS öncesi rutin olarak, endobronşial inspeksiyon ve gerekli görüldüğünde standart bronkoskopik örneklemeler için flexibl video bronkoskop (EB530T, Fujinon) ile işleme başlanmaktadır. Bronkoskopi ve EBUS işlemleri öncesinde tüm hastalardan yazılı onam alınmıştır. Hastaların hepsi EBUS sonrası 2 saat klinikte gözlem altında tutularak, semptom, vital bulgular ve oksijen saturasyon takibi yapılmıştır.

EBUS-TBİA

EBUS-TBİA Konveks prob EBUS, en az 6 saat açlık sonrası, bronkoskopi ünitesinde, transoral, supin pozisyonda, posterior yaklaşımla gerçekleştirildi. Vokal kordlara "spray as you go" yöntemi ile %10 lidokain sprey ve havayollarına da %2 lidokain (maksimum 8mg/kg) ile topikal anestezi, midazolam ile bilinçli sedasyon uygulandı. Tüm EBUS işlemleri her hastaya aynı pulmonolog tarafından yapıldı. Öncesinde toraks bilgisayarlı tomografi (BT) bulgularına göre EBUS ile ulaşılabilen tüm mediastinal, (2R, 2L, 4R, 4L, 7) hiler (10R, 10L) ve interlober (11R, 11L) lenf nodları sistematik olarak değerlendirildi. Lenf nodları, Mountain bölgesel lenf nodu sınıflamasına göre sınıflandırıldı [3]. EBUS ile, flexibl ultrasonik bronkoskop ve 7.5MHz frekansta lineer ultrason transdüser aracılığıyla (EB530US; Fujinon, Japan) giriş yönüne paralel tarama yapılmaktadır. Hedeflenen istasyondaki en hipoekoik ve çapı en geniş olan lenf nodları 22-gauge sitoloji iğnesi ile (NA-201SX-4022; Olympus, Tokyo, Japan) ultrasonik bronkofibervideoskop ve renkli dopler kılavuzluğunda gerçek zamanlı örneklenmiştir. İğne, hedeflenen lenf nodu içerisinde ultasonografik olarak görüldüğünde internal stile çıkarılarak, VacLoc (20 ml) şırınga iğneye yerleştirilmekte ve aspirasyon

boyunca kalmaktadır. Elde edilen materyallerde benign/malign durumlar için yeterli spesifik hücre varlığı ya da matür ve transforme lenfosit hakimiyeti örnek yeterliliği için belirleyici özelliklerdir. Bronşial hücre hakimiyeti, az lenfosit görülmesi ya da hiç görülmemesi veya şüphe varlığında materyaller yetersiz olarak değerlendirilmektedir.

Sitopatolojik inceleme

EBUS-TBİA örnekleri, %10 formalin ve %96 alkol karışımı içerisine hava ile püskürtüldükten sonra hücre bloğu ve sitoblok hazırlanmak üzere sitoloji laboratuvarına gönderildi. Bu işlemde, materyaller laboratuvarda sitoteknisyenler tarafından 1800 rpm'de 10-15 dakika santrifüj edildi ve üstte kalan kısım dökülüp dipteki çökeltiden hücre bloğu hazırlandı. Doku takibine verildikten sonra blok, histolojik preparat hazırlama tekniği uygulanarak hematoksilen-eosin (HE) ile boyandı ve preparat hazırlandı.

İşlem sırasında elde ettiğimiz EBUS-TBİA materyallerinin bir kısmı da derhal lamlara yayılarak havada kurutuldu. Havada kurutulan yayma preparatlar patoloji laboratuvarında May-Gruenwald- Giemsa (MGG) ile boyanarak hazırlandı. İşlem yerinde patolog bulunmamakta idi. Hazırlanan tüm materyaller deneyimli tek bir sitopatolog tarafından değerlendirildi.

Bulgular

EBUS-TBİA yapılan hastalarımızın %61,9 (n:130) erkek, 38,1 (n:80) kadın idi. Hastalarımızın yaş ortalaması 56±23 idi.

Hastalarımızın %34,2'sinde (n:72) granulamatöz lenfadenit bunların da %58.3'ünü (n:40) non-nekrotizan granulamatöz lenfadenit oluşturmakta idi. Nekrotizan granulamatöz lenfadenit tespit edilen hastaların (n:30) yalnızca 1 tanesinde bakgam kültüründe *myocobacterium complex* üremesi gözlendi.

Hastaların %31,9'unda akciğer kanseri (n:67) tespit edildi. Akciğer kanserli hastaların %40 küçük hücreli akciğer kanseri oluşturmaktaydı.

Reaktif lenf nodu tespit edilen hastalar %17.6'sını (n:37) oluşturmaktaydı. Hastalarının %3,8'sinde (n:8) non-diagnostik lenf nodu örneklemesi tespit edilmiş iken %1.9'unda ise (n:4) antrakotik lenf nodu örneklemesi gözlendi. Bir hastada ise bronkojenik kist tespit edildi (Tablo 1). Hastalarımızın %10'u (n:21) evreleme amaçlı yapılmış idi. İşlem yapılan hastaların tümünde sitopatolojik inceleme sonrasında metastaz gözlendi (Tablo 2). Cerrahi öncesi tekrar evrelemede ise N2 olarak gözlenen 3 hastada N3 lenf nodu metastazı da tespit edilmiştir.

Hastalarımızın %23,8'inde tek bir lenf istasyonu örneklemesi yapılmış iken %71,4'üne (n:150) 2 lenf istasyonu, %4,8'inde ise 3 lenf istasyonu örneklemesi yapıldı. EBUS-TBİA 237 kez 7 nolu lenf nodu istasyonundan yapılmış iken, 10 nolu lenf istasyonundan 40 kez, 11 nolu lenf istasyonundan 83 kez, 4 nolu lenf istasyonundan ise toplamda 20 kez işlem yapıldı.

Tartışma

Çalışmamız verileri daha önceki literatür çalışmaları ile korele olarak sonuçlanmış olup kliniğimizde de en çok granulamatöz hastalıkların tanısına yönelik EBUS-TBİA yapıldığı gözlenmiştir.. Akciğer kanseri tespit edilen lenf nodu biopsilerinin de çoğunluğunu küçük hücreli akciğer kanseri oluşturmuştur.

EBUS-TBİA hafif veya derin sedasyon eşiliğinde günübirlik olarak uygulanabilen mortalite ve morbiditesi düşük minimal invaziv bir işlemdir. İlk dönemlerde akciğer kanseri evrelemesinde kullanılan EBUS-TBİA ilerleyen dönemlerde mediastinal lenfadenopatiye neden olabilen başta sarkoidozis ve tüberküloz olmak üzere benign ve bronş ağacına komşu olan intramural malign lezyonların tanısında kullanılmaya başlanmıştır.

Akciğer kanserinin mediastinal evrelemesinde %90'ın üzerinde yüksek duyalılık ve özgüllüğe sahip olması ve minimal invaziv özelliği nedeniyle daha az komplikasyon gelişmesi nedeniyle mediastinoskopiden önce tercih edilmektedir. Yüksek negatif kestrim değerine sahip olmasına rağmen PET-CT ve BT'de yüksek malign özellik gösteren lenf nodlarının EBUS-TBİA malign negatif olarak tespit edilmesi durumunda mediastinoskopik örneklemenin daha uygun olacağı belirtilmektedir [4].

Toraks dışı kanserlerde en sık meme, kolon ve baş-boyun kanserleri akciğere metastaz yapmaktadır. EBUS-TBİA yapılan çalışmalarda toraks dışı kanserlerde %85 ila %100 arasında duyarlılık göstermiştir. Bu çalışmalarda gözlenen ilginç bir özellikte Malign metastaza yönelik yapılan girişimlerin yarısında diğer benign hastalıkların tespit edildiğidir. Bu nedenle başta sarkoidozis ve tüberkülozis olmak üzere granulamatöz hastalıkların malign hastalıklarla beraber bulunabileceğini de göz ardı etmemiz gerekmektedir [5].

Ülkemizde mediastinal lenfadenopatilerin malignite dışı en sık nedenlerinden olan sarkoidozis ve tüberkülozis ülkemizde en sık EBUS-TBİA tanı alan benign hastalıktır. Evre 1 ve 2 sarkoidozis hastalarında alınan biyopside kazeifikasyon nekrozu görülmeyen granulamatöz inflamasyon tanıda yardımcı olmaktadır. Tüberküloz lenfadenopatilerde alınan örneklerde mikrobiyolojik pozitifliğin gösterilmesinin yanı sıra kazeifikasyon gösteren granulamatöz inflamasyonun da gösterilmesi her zaman mümkün olmamaktadır. Bu nedenle kazeifikasyon nekrozu tanı için spesifik olsa da her zaman gösterilemeyeceği için başta sarkoidozis olmak üzere granulamatöz hastalıklarla ayrıcı tanısının yapılması gerekmektedir [6,7]. Biz de çalışmamızda 72 hastaya granulamatöz lenfadenit tanısı koyduk ve bu hastaların 42'si non-nekrotizan granulamatöz lenfadenit, 30'u ise nekrotizan granulamatöz lenfadenit idi. Non-nekrotizan granulamatöz lenfadenit tanısı koyduğumuz hastaların multidisipliner değerlendirmesinde ise 8'inde tüberküloz düşünülerek tedavisi bu yönde revize edildi.

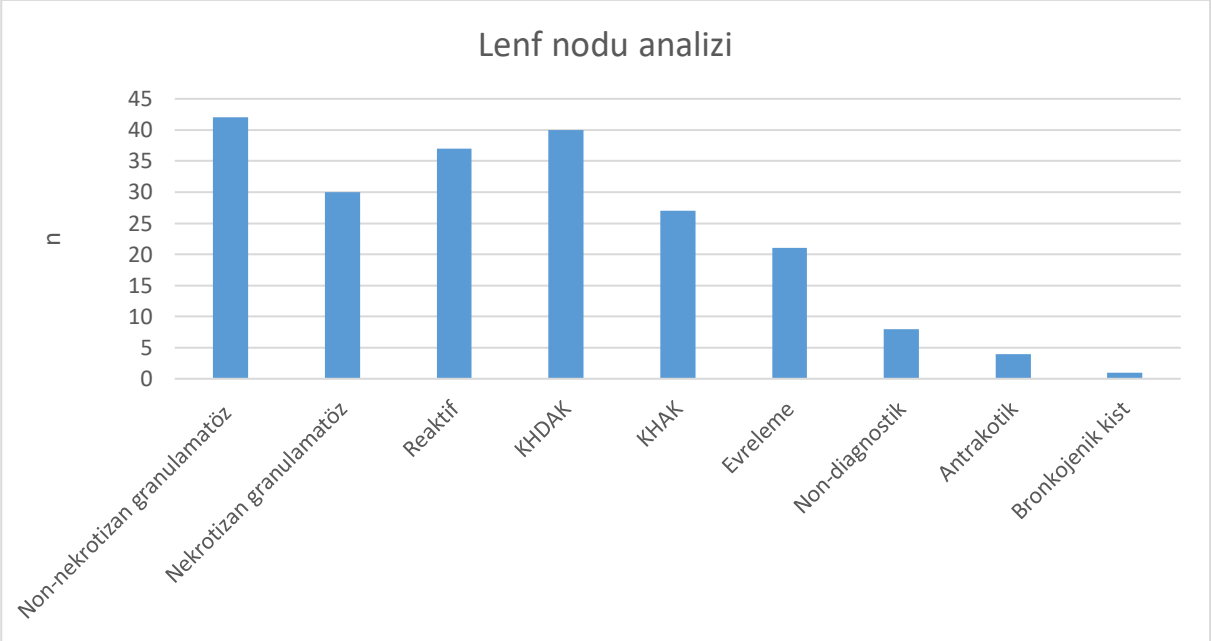
Çalışmamız verileri doğrultusunda evreleme amaçlı EBUS-TBİA hastaların 3'ünde daha N2 olarak tespit edilen lenf nodlarının cerrahide N3 olarak tespit edilmiş olduğunu gözlemledik. Bu nedenle EBUS-TBİA her ne kadar tanısal yönü kuvvetli ve cerrahiye oranla çok daha az non invaziv bir yöntem olsa da mutlaka cerrahiye alınacak hastaların mediastinoskopik incelenme ile doğrulanması da gereklidir.

EBUS-TBİA işleme yeni başlayan hekimler için de yüksek tanısal doğruluğu sayesinde hasta ve hekim konforu açısından mediastinal lenf nodu örneklemesinde cerrahiden önce düşünülmesi gereken bir işlem olarak değerlendirilmesi uygun olacaktır.

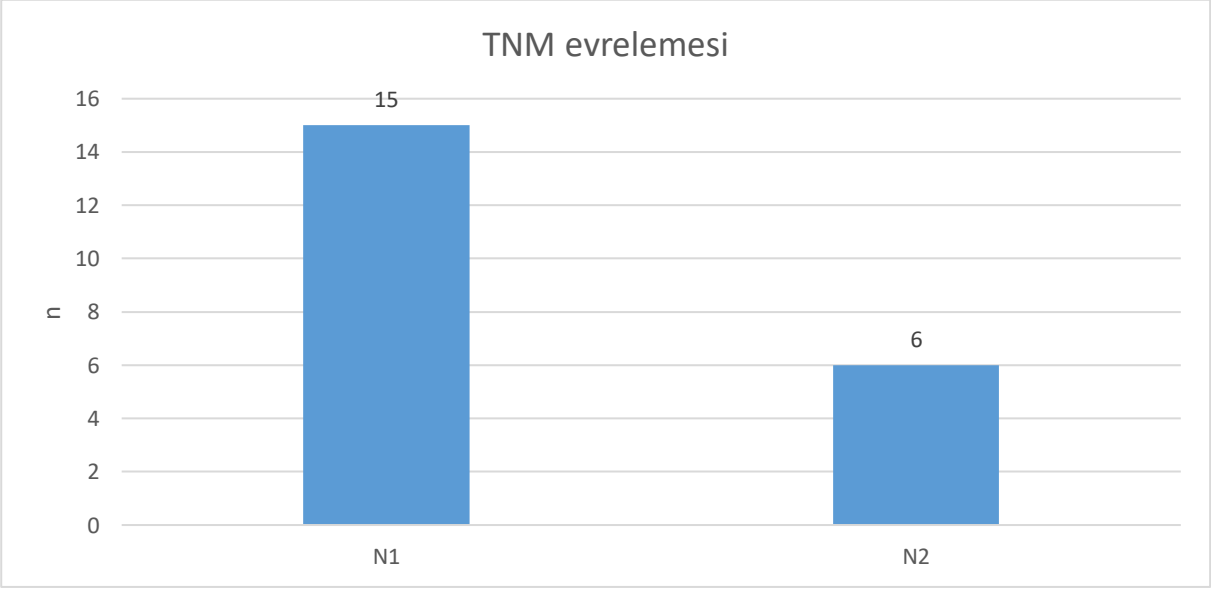
Kaynaklar

1. Yasufuku K, Chiyo M, Sekine Y, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes. *Chest.* 2004;126(1):122-128.
2. Fujiwara T, Yasufuku K, Nakajima T, et al. The utility of sonographic features during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for lymph node staging in patients with lung cancer: a standard endobronchial ultrasound image classification system. *Chest.* 2010;138(3):641-647.
3. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest.* 1997;111(6):1718-1723.
4. Collins BT. Endobronchial ultrasound fine-needle aspiration biopsy of pulmonary non–small cell carcinoma with subclassification by immunohistochemistry panel. *Cancer cytopathology.* 2013;121(3):146-154.
5. Sanz-Santos J, Cirauqui B, Sanchez E, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of intrathoracic lymph node metastases from extrathoracic malignancies. *Clinical & experimental metastasis.* 2013;30(4):521-528.
6. Culver DA, Costabel U. EBUS-TBNA for the diagnosis of sarcoidosis: is it the only game in town? *Journal of bronchology & interventional pulmonology.* 2013;20(3):195-197.
7. Hong G, Lee K-J, Jeon K, et al. Usefulness of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for diagnosis of sarcoidosis. *Yonsei medical journal.* 2013;54(6):1416-1421.

Tablo 1. EBUS-TBİA yapılan lenf nodlarının sitopatolojik analizi



Tablo 2. Evreleme amacıyla EBUS-TBİA yapılan hastaların TNM evrelemesi



Presentation ID/Sunum No= 262

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Erzurum Mareşal Çakmak Devlet Hastanesi'ne Başvuran 20 Yaş ve Altı Askerlerde Hepatit B Seroprevalansı

Ferhan Kerget

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı
Sorumlu Yaza: Uz.Dr. Ferhan Kerget
Adres: Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği
Telefon: +904422326752
e-posta: drferhan68@hotmail.com

Özet

Amaç: Dünyada ve ülkemizde yaygın olarak gözlenen hepatit B infeksiyonuna karşı aktif immunizasyona yönelik aşı çalışmaları 1998 yılında ülkemizde rutin aşı programına alınmıştır. Bu çalışmada enfeksiyon hastalıkları ve göğüs hastalıkları polikliniğine portör muayenesi için başvuran 20 yaş ve altı askerlerde hepatit B seroprevalansını saptamak amaçlandı. Materyal ve Metot: Enfeksiyon hastalıkları ve göğüs hastalıkları polikliniğine 1-30 Eylül 2018 tarihleri arasında portör muayenesi için başvuran 20 yaş ve altı 100 askerin HBsAg, HBsAb test sonuçları ve demografik verileri retrospektif olarak incelendi. Hepatit B serolojik belirleyicileri HBsAg ve HBsAb Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemiyle test edildi. Bulgular: Çalışmaya alınan 100 askerde HBs Ag pozitifliği %4, anti-HBs pozitifliği %76, seronegatiflik %20 olarak saptandı. Askerlerin Hepatit B aşılanma durumları bilinmemekteydi. Sonuç: Bu çalışma Sağlık Bakanlığının çocukluk çağı rutin aşılama programına başladığı yıl olan 1998 ve sonrasında doğan askerler üzerinde yapılmış olup HBs Ag pozitifliği %4, anti-HBs pozitifliği %76 olarak tespit edildi. Ülkemizde Kızılay kan donörlerinde yapılan çalışmalar neticesinde 1985-1998 yıllarında HBsAg pozitifliği % 5.1, 2000-2005 yıllarında % 2,97, 2008-2012 yıllarında % 0.85 olarak tespit edilmiştir. Rutin hepatit B aşısı ile azalan HBsAg pozitifliği rutin hepatit b aşısı konusunda halkın bilinçlendirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Epidemiyoloji, Hepatit B enfeksiyonu, Korunma

Hepatitis B Seroprevalence Among Soldiers Aged 20 Years or Younger Presenting To Erzurum Mareşal Çakmak State Hospital

Abstract

Objective: Vaccination initiatives for active immunization against hepatitis B infection, which is common in Turkey and worldwide, were included in the routine immunization program in Turkey in 1998. In this study, we aimed to determine the seroprevalence of hepatitis B among soldiers aged 20 years and younger who presented to an infectious diseases and pulmonary diseases outpatient clinic for health examination. Materials and Methods: The demographic data and HBsAg and HBsAb test results of 100 soldiers aged ≤20 years who presented to the infectious diseases and pulmonary diseases outpatient clinic between the 1st and 30th of September, 2018 were retrospectively analyzed. Hepatitis B serological markers HBsAg and HBsAb were assessed using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. Results: HBsAg positivity was detected in 4% and anti-HBs positivity in 76% of the soldiers, while 20% were seronegative. The

soldiers' hepatitis B vaccination status was unknown. Conclusion: This study was conducted among soldiers born in and after 1998, the year in which the Turkish Ministry of Health initiated routine childhood hepatitis B vaccination. Four percent of the study group tested positive for HBsAg and 76% were positive for anti-HBs antibody. Previous studies conducted in Turkey with Red Crescent blood donors revealed HBsAg positivity in 5.1% in the years 1985-1998, 2.97% in 2000-2005, and 0.85% in 2008-2012. Reduced HBsAg positivity with routine hepatitis B immunization demonstrates the need to raise public awareness regarding routine hepatitis B vaccination.

Keywords: Epidemiology, hepatitis B infection, prevention

Giriş

Hepatit B enfeksiyonu ülkemizde ve dünyada yaygın olarak görülmektedir. Dünya çapında 2 milyar kişinin HBV ile enfekte olduğu tahmin edilmekte; her yıl 500 bin ile 1,2 milyon kişi HBV ye bağlı kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinoma nedeni ile ölmektedir (1).

Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliğine göre HBV prevelansı >%8 olan ülkeler yüksek, %2- 8 arası olan ülkeler orta ve %2'den az olan ülkeler düşük endemisite bölgeleri olarak kabul edilmektedir (2). Türkiye orta endemisite bölgesinde yer almakta ve ve bu grubun özelliklerini taşımaktadır. HBV seroprevalansı ülke içinde farklı coğrafik bölgelerde çok büyük farklılıklar göstermekle beraber ülkemizin batı bölgelerinde HBV taşıyıcılığı %6 olarak tahmin edilirken, Doğu ve Güneydoğu bölgelerinde %12.5-14.3 arasındadır. HBV enfeksiyonu parenteral, perinatal, horizontal (aile içi yakın temas, yetersiz hijyenik durumlar, aynı havlunun, sakızın ve diş fırçasının paylaşılması) ve cinsel temas gibi yollar ile bulaşmaktadır (3).

En çok görülen bulaş yolları Hepatit B Virüs (HBV) enfeksiyonu endemisitesine göre değişmektedir. HBV endemitesinin yüksek olduğu yerlerde perinatal bulaş en çok görülürken, düşük HBV endemitesinin olduğu yerlerde riskli kişiler arasındaki cinsel temas ve parenteral bulaşma daha çok görülmektedir. HBV enfeksiyonundan korunmada etkili yöntemler; davranış değişikliği, pasif immun koruma ve aktif immünizasyondur (4, 5). Her ne kadar hepatit B enfeksiyonuna karşın etkin aşılar bulunmuş ve uygulamaya konulmuş olsa da, özellikle sosyoekonomik yönden az gelişmiş bölgelerde aşıya yeterli ulaşımın sağlanamaması ve yanlış bilgilendirme sonucu yeterli aşılama oranları elde edilememiştir. Bu da HBV enfeksiyonunun hala bir toplum sağlığı sorunu olarak kalmasının önemli bir nedenidir (6).

HBV enfeksiyonu bulaşmasında ve yayılmasında en büyük etken HBV taşıyıcılarıdır (4, 5). Türkiye toplumunun %4-10'luk bölümünün HBV taşıyıcısı olduğu kabul edilmektedir ve ülkemiz orta endemik bölgeler sınıfına girmektedir. Dünya sağlık örgütü 1991 yılında HBV enfeksiyonu ile mücadele etmek için yüksek endemik ve orta endemik bölgelerde rutin HBV aşılamasını önermiştir (5). Universal hepatit B aşılanması ülkemizde 1998 yılında başlanmıştır (7). Bu çalışmada 1998 yılı ve sonrasında doğan askerlerde hepatit b seroprevelansını saptamak amaçlanmıştır.

Materyal ve metot

Bu çalışma Erzurum Mareşal Çakmak Devlet Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Göğüs Hastalıkları polikliniğine 1-30 Eylül 2018 tarihleri arasında portör muayenesi için başvuran 100 askerin HBsAg ve HBsAb test sonuçları ve demografik özellikleri retrospektif olarak incelenerek yapıldı. HBsAg ve HBsAB tetkikleri ELISA yöntemi ile test edilmiştir. Araştırma yapılan grup 1998 ağutostan sonra doğan ve çocukluk çağı HBV rutin aşılama programına dahil olan askerlerden oluşmaktaydı. Çalışmanın etik kurul onayı Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulu Komisyonu'ndan (2018/17-162) alınmıştır.

Bulgular

Çalışmaya 20 yaş ve altı 100 asker dahil edildi. Askerlerden %75'i 20 yaşında %25'i 19 yaşında idi. Dosyalarından ulaşılan anamnez bilgilerine göre %80 asker HBV aşısı yapılıp yapılmadığını bilmemekteydi. Askerlerin %20'si çeşitli nedenlerle sağlık kuruluşlarına başvuruları ile HBV serolojik sonuçlarını öğrenmişler ve HBV aşılarını yaptırmışlardı. HBsAg pozitifliği 19 yaşındaki askerlerin 1'inde (%4), yirmi yaş askerlerin ise 3'ünde (%4) tespit edildi. HBsAb pozitifliği ise 19 yaş askerlerin 20'sinde (%80), yirmi yaş askerlerin ise 55'inde (%73,3) tespit edildi. Sadece HBsAg pozitif olan 4 askerin özgeçmiş ve soygeçmiş

özelliklerine dosyalarından ulaşılabildi. HBsAg pozitif askerlerden ikisinin annesinin birisinin ise babasının HBV taşıyıcısı olduğu, bir askerin ise özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik olmadığı olmadığı öğrenildi.

Tartışma

Çalışmamızda ülkemizde hepatit B aşısının rutin aşı programına alındığı yıl doğan askerlerin yapılan taramasında %24 oranında hepatit B'ye karşı antikor oluşmadığı gözlendi. Hepatit B prevelansının %4 oranında gözlenmesi literatür ile uyumlu olarak tespit edildi.

Ülkemiz gibi HBV enfeksiyonu orta endemik bölgelerde HBV enfeksiyonunun bulaşması daha çok non-parenteral yol ile olmaktadır (8). Enfeksiyonun çocukluk döneminde elde edilmesi ile kronikleşme ihtimali artmaktadır. Bu nedenle çocuklarda HBV enfeksiyonunun engellenmesi için HBV aşılanmasına önem verilmiştir. Aşılı olgularda da enfeksiyon olabileceği belirtilmiştir. Ancak aşılı olguların kronikleştiğine dair bir bulgu yoktur (9, 10). ECDC' nin Eylül 2010 hepatit B raporunda Türkiye'de genel popülasyonda hepatit B prevelansı bölgelere göre %2-8 olarak bildirilmiştir (11). Ülkemizdeki çalışmalarda HBsAg pozitiflik oranı % 5.1 olarak bildirilmektedir. Bu oran Doğu ve Güneydoğu Anadoluda %12-13 olarak değişmektedir. (12). Ülkemizde kızılay kan donörlerinde yapılan çalışmalar neticesinde 1985-1998 yıllarında HBsAg pozitifliği % 5.1, 2000-2005 yıllarında % 2,97, 2008-2012 yıllarında % 0.85 olarak tespit edilmiştir (5). Çalışmamızda 1998 ve sonrasında doğan, çocukluk çağında HBV rutin aşılama programı dahilinde olan 100 askerin verileri retrospektif olarak değerlendirildi. HBsAg oranı %4 olarak bulundu. Çalışmamızda HBsAg oranının daha düşük bulunması hepatit B aşı programı sonucunda HBV enfeksiyonunun önlenmesi ve taşıyıcıların azalması, sosyo-ekonomik koşulların düzelmesi, hepatit B den korunma yöntemleri ile birlikte bulaş yolları konusunda toplumun bilgilendirilmesine yönelik izlenen politikaların etkinliğine bağlı olabileceği düşünüldü.

Mevcut aşılarla yapılan çeşitli çalışmalarda HBV aşısı yapılan kişilerde %15 oranında immun yanıt oluşmayabildiği bildirilmiştir. Aşı yanıtsızlığında primer HBV aşılamasından sonra oluşan antikor düzeyleri ilk yıl içinde hızla azalırken, sonrasında ise daha yavaş azalır. Bu kişilerde cinsiyet (erkek olma), sigara içme, obesite gibi faktörlerin sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Bunlara ek olarak aşı şemasına uyulmaması, aşıların soğuk zincir kurallarına uyulmadan saklanmış olması, aşının uygun teknikle yapılmamış olması gibi faktörlerde aşı yanıtsızlığında rol almaktadır. Aşı yanıtsızlığının genetik olarak olabileceği de bildirilmektedir (12). Aşıya yanıtsız olan kişilerde aşı öncesi HBV göstergelerine bakılmalıdır. Aşılamadan sonra bazı kişilerde anti-HBs yanıtı başlangıçta oluşmakta fakat düzeyi düşük olup rutin serolojik tetkiklerle saptanamamaktadır. Bu kişiler düşük yanıtlı kabul edilmektedir. Bazen kişi hepatit B taşıyıcısı olmakta fakat HBsAg düzeyi saptanamayacak kadar düşük olmaktadır. Bizim çalışmamızda rutin aşı programında çocukluk çağında aşılanmış askerlerin HBsAb pozitiflik oranı %76 olarak bulundu. Askerlerden %4'ünde HBsAg pozitifliği saptandı geri kalan %20 askerin HBsAb negatif olup aşı yanıtsızlığında anlatılan bu durumlar içerisinde olabileceği düşünüldü.

Sağlıklı donörlerde HBsAg pozitiflik oranı toplumun gerçek prevelansını daha iyi göstermektedir. Seropozitiflik oranlarının saptanmasında kan merkezlerinin katkısı büyüktür. Farklı bölge ve gruplarda ve altta yatan hastalık durumuna bağlı olarak pozitiflik oranı değişmektedir. Örneğin Doğu ve Güneydoğu Anadolu'dan bildirilen sonuçlar daha yüksek olmaktadır. Askerlerin kalabalık yaşam ortamı, ortak eşya kullanımının fazla olması, sportif faaliyetler, özel yaşantı ve sıkı yaşam şartları HBV enfeksiyon bulaş açısından risk oluşturmaktadır. Hazar ve ark. askerlerde HBsAg pozitiflik oranını %4.3 olarak bulmuşlardır (13). Bizim çalışmamızdada litaratüre paralel sonuçlar bulunmuştur.

Günümüzde HBsAg pozitif sadece inaktif taşıyıcılara askerlik yaptırılmaktadır. Bulaştırıcılığı yüksek HBsAg pozitif bireylere askerlik yaptırılmaması, askerlerde HBsAg pozitiflik oranının düşmesinde olumlu bir uygulama olarak görülmektedir. Hepatit B'nin kökten çözümü, tüm yaş gruplarının aşılanması ve aşı konusunda toplumun bilinçlendirilmesi olarak görülmektedir.

Kaynaklar

1. Organization World Health Hepatitis B fact sheet 2014 URL: http://www who int/mediacentre/factsheets/fs204/en/index html. 2015.

2. McMahon BJ. Natural history of chronic hepatitis B–clinical implications. The Medscape Journal of Medicine. 2008;10(4):91.

3. Leblebicioglu H, Eroglu C, Group HS. Acute hepatitis B virus infection in Turkey: epidemiology and genotype distribution. Clinical microbiology and infection. 2004;10(6):537-41.

4. Kanra G, Cengiz B. Hepatit B virüs enfeksiyonu. Katkı Pediatri Dergisi. 1998;19(6):610-9.

5. Mıstık R, Balık İ. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. Viral hepatit. 2003;1:10-55.

6. Toy M, Önder FO, Wörmann T, Bozdayi AM, Schalm SW, Borsboom GJ, ve ark. Age-and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. BMC infectious diseases. 2011;11(1):337.

7. Tosun SY, Ozbakkaloglu B, Sahin A. Erlerde HBsAg pozitifligi. Kocatepe Tıp Dergisi. 2001;2(3).

8. Doganci T, Uysal G, Kir T, Bakirtas A, Kuyucu N, Doganci L. Horizontal transmission of hepatitis B virus in children with chronic hepatitis B. World Journal of Gastroenterology: WJG. 2005;11(3):418.

9. Karaoglu L, Pehlivan E, Gunes G, Genc M, Tekerekoglu S, Ercan C, ve ark. Evaluation of the immune response to hepatitis B vaccination in children aged 1-3 years in Malatya, Turkey. The new microbiologica. 2003;26(4):311-9.

10. McMahon BJ, Bruden DL, Petersen KM, Bulkow LR, Parkinson AJ, Nainan O, ve ark. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccination: results of a 15-year follow-up. Annals of internal medicine. 2005;142(5):333-41.

11. Hope V, Eramova I, Capurro D, Donoghoe M. Prevalence and estimation of hepatitis B and C infections in the WHO European Region: a review of data focusing on the countries outside the European Union and the European Free Trade Association. Epidemiology & Infection. 2014;142(2):270-86.

12. Onay H, Çiftdoğan D, Özdemir T, Tosun S, Vardar F, Özkınay FHB. aşısına yanıtsızlıkta IL1 ve IL-1 antagonisti gen polimorfizmleri. 7. Ulusal Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi. J Pediatr Inf 2011; 5 (Suppl 1): S267. 2011;93.

13. Hazar S, İlkit M, Akan E, Girmen A. Gönüllü ve asker kan vericilerinde HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV 1/2 antikorlarının araştırılması. İnfeksiyon Derg. 1998;12:19-22.

Presentation ID/Sunum No= 264

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Antegrad Üreteral Stentleme Abdominopelvik Cerrahi Sonrası Üreteral Ligasyon ile Komplike Olguların Tedavisinde Kullanılabilir mi? Nadir Bir deneyim Eşliğinde İatrojenik Üreteral Travma Yönetiminde Yeni Bir Öneri

Dr. Öğr. Üyesi Erdal KOMUT

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, ÇORUM
e-mail: erdalkomut@hitit.edu.tr

Özet

Üreter zedelenmeleri jinekolojik, ürolojik veya genel cerrahiyi ilgilendiren hastalıklar nedeniyle yapılan abdominal ve pelvik girişimlerin en önemli komplikasyonlarından biri olup neredeyse tamamının aynı zamanda adli boyutu mevcuttur. Üreteral yaralanmanın erken fark edilip erken tamiri veya tedavisi oluşabilecek yeni komplikasyonları ve tedavinin etkinliğini arttırır. Abdominal histerektomi sonrası ultrasonografide grade 2 hidronefroz ve antegrad pyelografide üreteral ligasyon ile komplike olduğu saptanan hastada, antegrad yolla ligasyone üreter segmenti geçilerek balon dilatasyon sonrası antegrad double J uygulaması ile tedavi edildi. Bu yöntem, uygulanabilen ve başarılı olduğu olgularda diğer tedavi prosedürlerine kıyasla daha az invaziv ve morbidite açısından daha az riskli olarak değerlendirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: girişimsel; antegrad yaklaşım; histerektomi

Can Antegrade Ureteral Stenting Be Used In The Treatment Of Complicated Cases With Ureteral Ligation After Abdominopelvic Surgery? A New Recommendation for the Management of Iatrogenic Ureteral Trauma with a Rare Experience

Abstract:

Ureteral injuries are one of the most important complications of abdominal and pelvic surgical procedures undertaken to treat diseases related to gynecologic, urologic or general surgery specialties, and almost all have a forensic aspect. The early awareness and repair of ureteral injury prevents further complications and improves treatment efficiency. Following an abdominal hysterectomy procedure, a patient who had grade 2 hydronephrosis complicated with ureteral ligation revealed by antegrade pyelography imaging was treated by guiding the ligated ureteral segment, subsequent balloon dilatation, and antegrade double J stent insertion. In selected cases; that are eligible candidates for a successful procedure, the this method is considered to be a feasible alternative to other treatment options with its minimally invasive nature and decreased morbidity risk.

Keywords: interventional; antegrade approach; hysterectomy

Introduction: Ureteral traumas constitute approximately 1-2.5% of all urogenital system traumas, and mostly have an iatrogenic cause at a rate of 75% (1). Ureteral injuries are one of the most important complications of abdominal and pelvic interventions performed due to diseases related to gynecological,

urological or general surgery specialties. If the diagnosis and treatment of ureteral injuries is delayed, serious morbid consequences may occur (2). Antegrade ureteral stenting performed by interventional radiologists under ultrasonography (US) and fluoroscopy is a method frequently used by urologists when a retrograde intervention is unsuccessful, especially in ureteral obstructions due to the malignancy of the lower urinary system (3). However, this is not a common treatment method, especially in postoperative ureteral ligation cases, and the treatment processes of these cases often end with surgical procedures, particularly due to the significant luminal narrowing at the ligation level. In this case report, we present a case of unilateral ureteral ligation after hysterectomy treated with the antegrade approach by interventional radiologists and discuss the diagnosis and treatment processes of iatrogenic ureteral ligation in light of the literature.

Case: A 44-year-old female patient, who underwent total abdominal hysterectomy for myoma uteri and an ovarian cystic lesion four days earlier, was admitted to the emergency department with the complaints of right flank pain and nausea. Upon the observation of grade 2 hydronephrosis in the right kidney and dilatation in the right ureter up to the pelvic segment in the urinary US examination, the patient was referred to the interventional radiology clinic. Therefore, a percutaneous nephrostomy catheter was placed in the patient's right kidney. The procedure was performed while the patient was lying in the prone position, after the administration of a local anesthetic (Lidocaine hydrochloride, 10 ml). The middle-lower pole renal calyxes were reached with a 21G Chiba needle under US guidance. During this procedure, pelviureterography was obtained by contrast agent injection (Iopromide, Ultravist® 370, Schering) into the pelvicalyceal system, and an obstruction was observed in the right pelvic segment of the ureter. Then, an 8F pigtail nephrostomy catheter was inserted into the collecting system using a guide wire advanced to the calyx over the Chiba needle. The nephrostomy catheter was left in the renal pelvis, and the following procedure was scheduled for the next day. After 24 hours, sedoanalgesia was induced in the patient by the anesthesia team in the interventional radiology clinic and the procedure was started. A stiff guide wire was inserted through the nephrostomy catheter that had been placed in the right renal pelvis, and then the nephrostomy catheter was withdrawn. The previous guide wire was replaced with a hydrophilic guide wire through the diagnostic angiography catheter, which was advanced to the obstruction level in the distal ureteral segment. After pressurized contrast agent injection through the diagnostic angiography catheter, passage of the agent from the obstructed level to the distal level was observed in the form of a leak. From this level, first the guide wire and then the diagnostic angiography catheter over the guide wire were passed through the obstructed segment to reach the bladder. The hydrophilic guide wire was removed from the diagnostic catheter and replaced with a stiff wire, and then the catheter was withdrawn. Since a double J catheter could not pass through the stenotic segment, dilatation was performed at this level with a balloon over the stiff guide wire. Then, the double J catheter was successfully delivered to the vesical lumen (Figure 1). In the repeated renal pyeloureterogram, it was observed that the contrast agent passed through the double J catheter to the bladder lumen without a problem. The procedure was terminated by leaving the nephrostomy catheter at the level of the mid-cut-lower pole calyxes. The nephrostomy catheter was removed after 24 hours, when the control US showed that the right renal hydronephrosis had regressed and the double J catheter was in the appropriate location and functioned properly. No complication occurred during these procedures. The double J catheter was withdrawn through the retrograde route 10 days after the procedure, and no sign of re-obstruction was detected in the follow-up and US control.

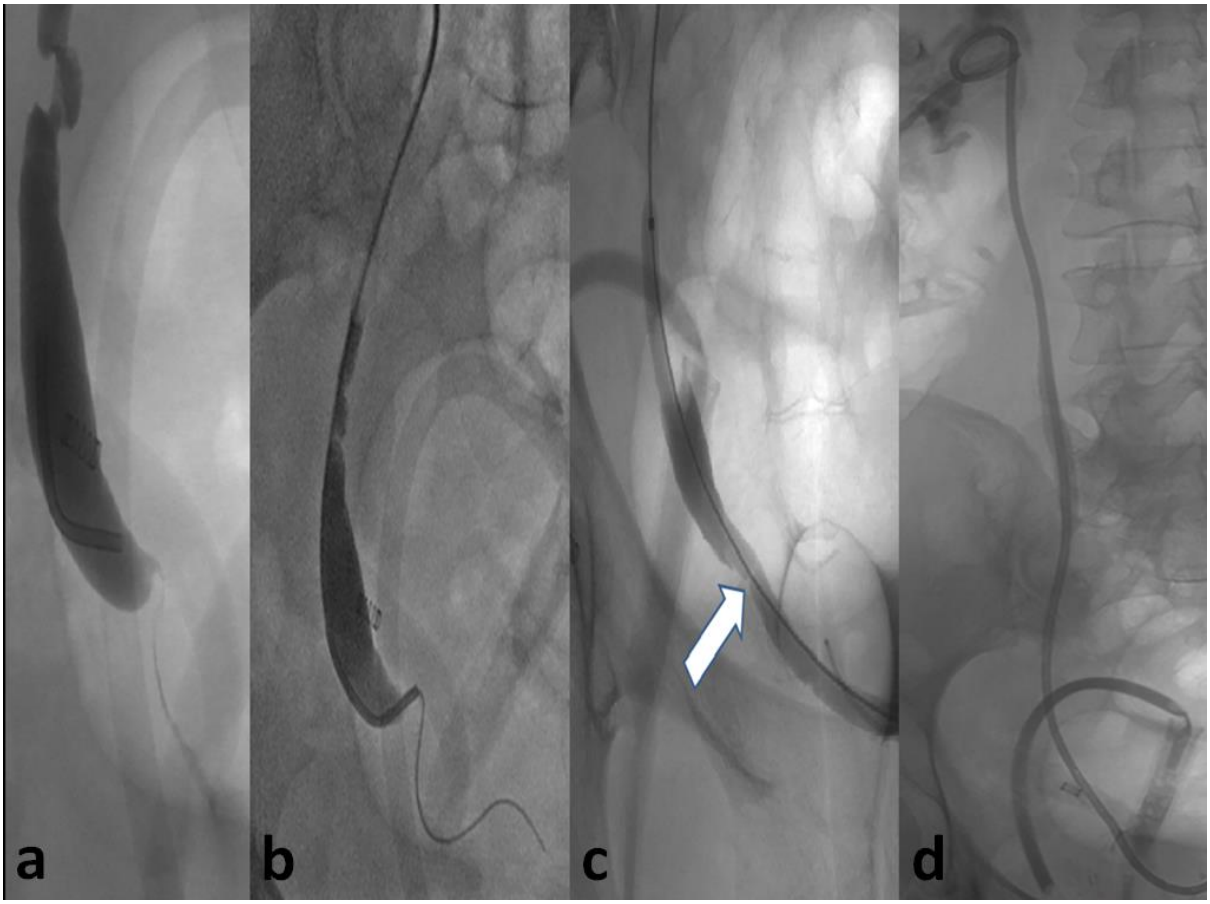


Figure 1: a; Passage of the contrast agent from the obstructed level to the distal level was observed in the form of a leak. **b;** First the guide wire and then the diagnostic angiography catheter over the guide wire were passed through the obstructed segment to reach the bladder. **c;** Dilatation was performed at this level with a balloon over the stiff guide wire (white arrow: ligation level). **d;** , The double J catheter was successfully delivered to the vesical lumen

Discussion: Due to its anatomical proximity to organs and their long, thin structure, the ureter is extremely susceptible to injury during surgery (3). Gynecological surgical procedures constitute the majority of the causes of iatrogenic ureter trauma with rates varying between 52 and 82%. The incidence of ureteral trauma after abdominal hysterectomy has been reported to be approximately 1.5% (4). While the diagnosis of iatrogenic ureteral trauma can be intraoperatively made only in 8.6% of the cases, more than 70% of the cases can be diagnosed in the postoperative period (5). Ureteral injuries are most common in the distal 1/3 and pelvic segment where it is in close proximity to vascular structures (6). In the treatment of ureteral damage, the time of diagnosis, clinical condition of the patient, and damage mechanism are important. In cases with delayed diagnosis and treatment, highly morbid conditions, such as ureterovaginal fistulas and loss of renal function, or mortality may develop. In the management of these patients, ureteral stenting has been widely used. US, intravenous pyeloureterography, computed tomography, and examinations under anesthesia and cystoscopy can be used for diagnosis. In our case, 48 hours after hysterectomy, hydroureteronephrosis was detected on US, and the level of obstruction was characterized by an antegrade pyeloureterogram.

Different techniques for ureteral stenting have been described by both urologists and interventional radiologists (3). In clinical practice, the transvesical route is generally used with the retrograde approach by urologists for ureteral stenting. In patients that are not suitable for retrograde ureteral stenting, interventional radiologists perform the antegrade procedure. Antegrade ureteral stenting is carried out under the guidance of US and fluoroscopy.

Ureteral stenting and/or surgical repair is generally applied in the treatment of ureteral trauma. If the ureter is sutured or bent forward, the suture is removed, and the ureter is checked for integrity. If the integrity is compromised and urinary leakage is observed, surgical options, such as ureteroureterostomy, endoureterotomy, ureterotomy and/or ureteral stenting, transureteroureterostomy, and ureteroneocystostomy

are used. In cases where the ureter is ligated, due to the presence of significant luminal narrowing, endoluminal stenting is generally not a procedure undertaken at the first stage or frequently. In the literature in English language, no case treated endoluminally after surgery complicated with a ligated ureter had been reported until 2016 (2). However, in a 2017 study, examining 18 ureteral traumas in 16 patients that had undergone hysterectomy, it was stated that unilateral nephrostomy followed by antegrade ureteral stenting was successful in a patient in whom stenting could not be undertaken by the retrograde route (7).

The literature contains no study that specifically examines cases of ureteral ligation after hysterectomy. These cases are usually evaluated within the scope of iatrogenic ureteral traumas. In addition, there is research indicating that percutaneous nephrostomy can be used for antegrade stenting, and it has been reported that the first choice in iatrogenic ureteric lesions is an endoscopic urological method and that the incision to be made in the stenotic segment is curable [6]. In our case, after the double J stent was placed antegradely, no additional intervention was required. In cases complicated by ligation after this type of abdominopelvic intervention, if contrast material passage from the obstructed segment level can be detected under fluoroscopy, antegrade passage can be achieved without an additional intervention. Depending on the rigidity of ligation, the obstructed segment can be opened by primary antegrade stenting, whereas in cases where the double J catheter cannot be passed through the stenotic segment, balloon dilatation can be utilized as a method to facilitate stenting. Therefore, we believe that the antegrade approach should be more frequently adopted by interventional radiologists in appropriate cases in the resolution of iatrogenic ureteral traumas.

In this paper, a patient with unilateral ureteral ligation detected after hysterectomy and treated with ureteral stenting after balloon dilatation by the antegrade route was reported as a rarely described case in the literature. Considering that the conventional methods used in the treatment of this complication may cause additional morbidities or are more invasive, it is often evaluated that postoperative obstructive or stenotic ureteral lesions in these patients can be effectively treated by the antegrade route through percutaneous nephrostomy catheters used for urinary drainage without the need for an additional intervention. We recommend that balloon dilatation and ureteral stenting by the antegrade route should be considered among the primary treatment options, especially in cases of ureteral ligation that occur as a complication of gynecological procedures. In selected cases that are eligible candidates for a successful procedure, this method is considered to be less invasive and less risky in terms of morbidities compared to other treatment procedures.

REFERENCES:

1. Eryilmaz R, Aslan R, Demir M, Duran AM, Ciftci F, Taken K. Retrospective view and treatment of iatrogenic ureteral injuries. Annals of Medical Research. 2020;27(2):448-53.

2. Wang C-J, Lin VC-H, Huang C-Y. Endoluminal release of ureteral ligature after hysterectomy. Journal of the Formosan Medical Association. 2016;115(1):51-3.

3. Kahriman G, Özcan N, Doğan A, İmamoğlu H, Demirtaş A. Percutaneous antegrade ureteral stent placement: single center experience. Diagnostic and Interventional Radiology. 2019;25(2):127.

4. Teeluckdharry, B., Gilmour, D., & Flowerdew, G. (2015). Urinary tract injury at benign gynecologic surgery and the role of cystoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology, 126*(6), 1161-1169.

5. Smith AP, Bazinet A, Liberman D. Iatrogenic ureteral injury after gynecological surgery. Canadian Urological Association Journal. 2019;13(6 Suppl4):S51.

6. Mteta K, Mbwambo J, Mvungi M. Iatrogenic ureteric and bladder injuries in obstetric and gynaecologic surgeries. East African Medical Journal. 2006;83(2):79-85.

7. Patil S, Guru N, Kundargi V, Patil B, Patil N, Ranka K. Posthysterectomy ureteric injuries: presentation and outcome of management. Urology Annals. 2017;9(1):4.

Presentation ID/Sunum No= 271

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Ankilozan Spondilit ve Multipl Skleroz Birlikteliği: Olgu Sunumu

Dr Asuman Orhan Varoğlu

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji A.B.D. İSTANBUL
ORCID iD :https://orcid.org/0000-0002-4172-1299.
Email: asumanorhan69@gmail.com, Tel:05324053567

Özet

Multipl skleroz (MS), merkezi sinir sisteminin kronik, ağırlıklı olarak otoimmün bir hastalığıdır. Ankilozan spondilit (AS) ile beraberliği çok daha nadirdir. 37 yaşında kadın hasta 13 yıl önce sağ hemiparezi şikâyeti ile kliniğimize başvurdu. MRI'da periventriküler demyelinizan lezyonlar tespit edildi. Oligoklonal bant müspetti ve böylece MS tanısı kondu. Hasta takiplerinde optik nöritis ve sol hemiparezi atakları izlendi. Hastanın yaygın eklem, kas ağrıları sebebiyle çekilen sacroiliak MRI'da AS ile uyumlu bulundu. HLAB27 negatifdi. Seronegatif AS tanısı ile hasta takibe alındı. Her iki hastalık için tek ilaç olarak, Secukinumab tedavisi ile hasta ataksız olarak yaklaşık 1,5 yıldır takip ve tedavi edildi. Otoimnün hastalıkların birlikteliklerinde hastaların optimal tedavi seçimi de zor olabilmektedir. Burada biz nadir olarak görülen MS ve AS birlikteliği olan olgumuzun yalnızca secukinumab tedavisine yanıtını literatür ışığında tartışmak için sunduk.

Anahtar Kelimler: Multipl skleroz (MS), Ankilozan spondilit (AS), secukinumab, demyelinizan lezyonlar

GİRİŞ

Multipl skleroz (MS), otoimmün aracılı inflamasyon, demiyelinizasyon ve ardından aksonal harabiyetten kaynaklanan, motor ve duyusal fonksiyon kaybı ile karakterize, merkezi sinir sisteminin (SSS) kronik bir hastalığıdır (1). MS'teki enflamatuar sürecin, T hücrelerini (ağırlıklı olarak Th17 fenotipi) içeren bir otoimmün kaskadın neden olduğu veya yayıldığı miyelin kendini hedef alan antijenler ve muhtemelen moleküler mekanizmaların aracılık ettiği taklit eder (virüsler veya diğer kişiler tarafından ifade edilen çapraz reaktif antijenler). Çevresel, genetik ve bulaşıcı faktörler MS patogenezinde diğerlerine benzer şekilde önemli roller oynarlar. otoimmün hastalıklar. Ancak MS homojen bir hastalık değildir ve birkaç farklı immünopatolojik profil vardır. Humoral bağışıklık mekanizmalarının da dahil olduğu MS hastalarında, artmış merkezi sinir sistemindeki (SSS) B hücrelerinin sayısı, esas olarak bellek hücreleri ve plazmablastlardir. Plazmablastlar, MS seyri boyunca beyin omurilik sıvısıyla (BOS) ve bu hücrelerin sayısı intratekal IgG sentezi ile ilişkilidir (MS tanısının belirtilerinden biri olan oligoklonal antikorlar) (2).

Ankilozan Spondilit daha çok spinal kord ve sakroiliak eklemleri tutan, daha az olmak üzere periferik sinirleri etkileyen inflamatuar bir artrittir. Spinal mobilite azlığı, bel ağrısı, göğüs ekspansiyonunun azalması, asimetrik periferal oligoartrit, anteriorüveit, radyolojik sakroileit bulguları izlenir. Nörolojik bulgular olarak kaudaequina sendromu, fokal epilepsi, periferik sinir lezyonları, vertebrobaziler yetmezlik ve MS benzeri SSS'de demyelinizan lezyonlar görülülebilir(2).

Secukinumab IL 17 inhibe eden monoklonal bir antikordur. AS tedavisinde kullanılmakla birlikte MS tedavisinde yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda kontrast tutan T1 lezyonlarını azalttığı izlenmiştir. Ancak tedavi etkinliği için gelecek çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmektedir (2,3).

Biz burada bu olguyu AS ve MS beraberliğinin diğer konnektif doku hastalıkları kadar sık olmaması ve tedavide tek başına secukinumab seçimine iyi yanıt vermesi nedeniyle sunduk.

OLGU

37 yaşında kadın hasta, 13 yıl önce sağ taraf kol bacak güçsüzlük ve duyu kaybı gelişmesi şikâyeti ile kliniğimize başvurdu. Beyin ve servikal MRI'da periventriküler ve jukstakortikal çok sayıda ve spinal C6-C7 düzeyinde T2'de hiperintens MS demyelinizan lezyonları ile uyumlu bulundu (Fig A). Görsel ve somatosensoriel uyarılmış potansiyelleri normaldi. Oligoklonal bant saptandı. Hasta Mc Donald's Kriterlerine göre MS tanısı kondu.

Hastanın takiplerinde görme bulanıklığı ve sol hemiparezi atakları izlendi. RRMS kliniği ile uyumlu olan hasta 13 yıl interferon beta 1a sc ile takip edilmekteydi. Nörolojik muayenesinde bilinci açık oryante-koopere, gözler her yöne serbest, pır/ır +/+, fasiyal asimetri yok, sol hemiparezi -5/5, sol hemihipoestezi mevcut, derin tendon refleksleri bilateral simetrik olarak hiperaktif, taban cildi refleksi solda fleksör sağda lakayt. EDSS skoru:1 idi.

Hastanın bu süreçte eş zamanlı yaklaşık 10 yıldır olan yaygın vücut ağrıları, sabah tutukluğu, bel ağrısı ve boyun ağrısı şikayetleri mevcuttu. Son 3 ayda istemsiz 8-10 kilo kaybı olması ve yaygın vücut ağrılarında artış olması nedeniyle hastamız FTR ve Romatolojiyle konsülte edildi. HLAB27 negatif sonuçlandı. Vaskülit paneli antids-DNA, lupus antikoru, Romatoit Faktör antikoru negatif sonuçlandı. Sakroiliak eklem MR'ı (Fig B) sakroileit ile uyumlu görüldü. Romatoloji kliniğince hastamıza radyolojik seronegatif Ankilozan Spondilit tanısı konuldu. Eş zamanlı Ankilozan Spondilit ve MS tanısı olması nedeniyle secukinumab tedavisine başlandı. Son 1,5 yıldır hasta klinik olarak ataksızdı ve lezyon yükünde artma izlenmedi.

TARTIŞMA-SONUÇ

AS hastalarında SSS'de MS benzeri demyelinizan lezyonların da varlığının bildirilmesi ile bu iki hastalığın beraberliğinin araştırılmasına neden olmuştur. Ayrıca MS, AS hastalarında normal popülasyona göre 3 kat fazla görülür (4). MS'nin birçok konnektif doku hastalığı ve otoimmun hastalıkla ilişkisi ve birlikteliği bilinmektedir (5-8). Ancak MS ve AS birlikteliği literatürde az bilinen bir fenomendir.

Hem MS hem de AS, T hücre aktivasyonu ile ilişkili otoimmun kökene sahiptir ancak hastalığa sahip monozigot ikizlerde hastalık seyrinin uyum göstermemesi, her ikisinde de çevresel faktörlerin rol oynadığını göstermiştir (9).

Multipl sklerozun prognozu, hastadan hastaya büyük ölçüde değişir. Klinik, görüntüleme ve laboratuvar belirteçlerinin bir kombinasyonu, bireysel olarak hastalarda klinik seyrin tahmin edilmesinde ve tedavinin optimize edilmesinde faydalı olabilir.

MS'e başka bir immün sistem ilişkili hastalık eşlik ettiğinde, olası yan etkiler ve immunsupresyondan dolayı tedavi de seçimi zor olmaktadır.

Yüksek hastalık aktivitesi olan AS tedavisinde TNF inhibitörleri veya IL 17 nötralize eden ajanlar kullanılır. Ancak TNF inhibitörleri MS tedavisinde kullanılmaz. Çünkü TNF inhibitörlerinin SSS de demiyelinizasyona yol açtığına dair olgular bildirilmiştir. (10)

Secukinumab, IL 17'yi inhibe eden human IG1k monoklonal antikorudur ve yüksek hastalık aktivitesi olan AS tedavisinde onaylanmıştır. Aynı zamanda MS patogenezinde anahtar rol alan IL 17 sitokinle ilişkilidir. MS plaklarının mikrodiziliminde artmış IL17A mRNA izlenmiştir. (8). RRMS tedavisinde kanıtlanmış randomize kontrollü çalışmalarda secukinumab tedavisi yüz güldürücü sonuçlar vermiştir. Yeni lezyon sayısını (%67) ve aktif lezyonları (%49) azalttığı izlenmiştir. (8-10). Bu bilgiler ışığında hastamıza hem MS hem de AS için tek ilaç olarak secukinumab tedavisine başlandı.

Sonuç olarak, ısrarlı eklem ve yaygın ağrıları olan MS hastalarında AS varlığının da akılda tutulması gerektiğini düşünmekteyiz. Ayrıca MS ve AS birlikteliği olan bu hastalarda, her iki hastalığın tedavisi için de kullanılabilen secukinumab tedavisinin çoklu ilaç tedavisi takip zorluğuna ve yan etkisi riskinin artmasına karşı iyi bir seçim olabileceği de unutulmamalıdır.

REFERANSLAR

1- Mantero V, Rigamonti A, Fiumani A, De Toni Franceschini L, Pozzetti U, Balgera R, Salmaggi A. Neurobehcet, multiple sclerosis or overlap syndrome? A case report. Neurol Sci. 2018;39(9):1625-1627.

doi: 10.1007/s10072-018-3420-4.

2- Fonti GL, Chimenti MS, Greco E, Boffa L, Conigliaro P, Triggianese P, Perricone R. Safety and efficacy of secukinumab treatment in a patient with ankylosing spondylitis and concomitant multiple sclerosis: a commentary Clin Clin Exp Rheumatol . 2020 May 20.

PMID: 32452349

3- Macaluso F, Guggino G, Mauro D, Rizzo C, Bignone R, Ciccia F. Safety and efficacy of secukinumab treatment in a patient with ankylosing spondylitis and concomitant multiple sclerosis. Clin Exp Rheumatol. 2019;37(6):1096.

PMID: 31287406

4- Cortese A, Lucchetti R, Altobelli A, Conte A, Primavera M, Valesini G, Millefiorini E, Scrivo R. Secukinumab may be a valid treatment option in patients with CNS demyelination and concurrent ankylosing spondylitis: Report of two clinical cases . Mult Scler Relat Disord. 2019; 35:193-195.

doi: 10.1016/j.msard.2019.08.006.

5- Masi G, Annunziata P. Sjogren's syndrome and multiple sclerosis: Two sides of the same coin? Autoimmun Rev. 2016 May;15(5):457-61.

doi: 10.1016/j.autrev.2016.01.013.

6- Alpayci M, Bozan N, Erdem S, Gunes M, Erden M. The possible underlying pathophysiological mechanisms for development of multiple sclerosis in familial Mediterranean fever. Med Hypotheses. 2012;78(6):717-20.

doi: 10.1016/j.mehy.2012.02.017.

7- Balcı-Peynircioğlu B, Kaya-Akça Ü, Arıcı ZS, Avcı E, Akkaya-Ulum ZY, Karadağ Ö, Kalyoncu U, Bilginer Y, Yılmaz E, Özen S. Comorbidities in familial Mediterranean fever: analysis of 2000 genetically confirmed patients Rheumatology (Oxford). 2020 1;59(6):1372-1380.

doi: 10.1093/rheumatology/kez410.

8- Fominykh V, Shevtsova T, Arzumanian N, Brylev L. Coexistence of multiple sclerosis and ankylosing spondylitis: Report of four cases from Russia and review of the literature. J ClinNeurosci. 2017; 44:230-233.

doi: 10.1016/j.jocn.2017.06.031.

9-Lourbopoulos A, Ioannidis P, Boura E, Antoniadis D, Karacostas D, Grigoriadis N. Coexistence of multiple sclerosis and ankylosing spondylitis: report of two cases Eur Neurol. 2013;70(3-4):149-54.

doi: 10.1159/000351248

10- Eva Havrdová, AnnaBelova, Alla Goloborodko, Anne Tisserant, Andrew Wright, Erik Wallstroem, HidekiGarren, Ralph Paul Maguire&Donald R. Johns Activity of secukinumab, an anti-IL-17A antibody, on brain lesions in RRMS: results from a randomized, proof-of-conceptstudy J Neurol. 2016 Jul;263(7):1287-95.

doi: 10.1007/s00415-016-8128-x.

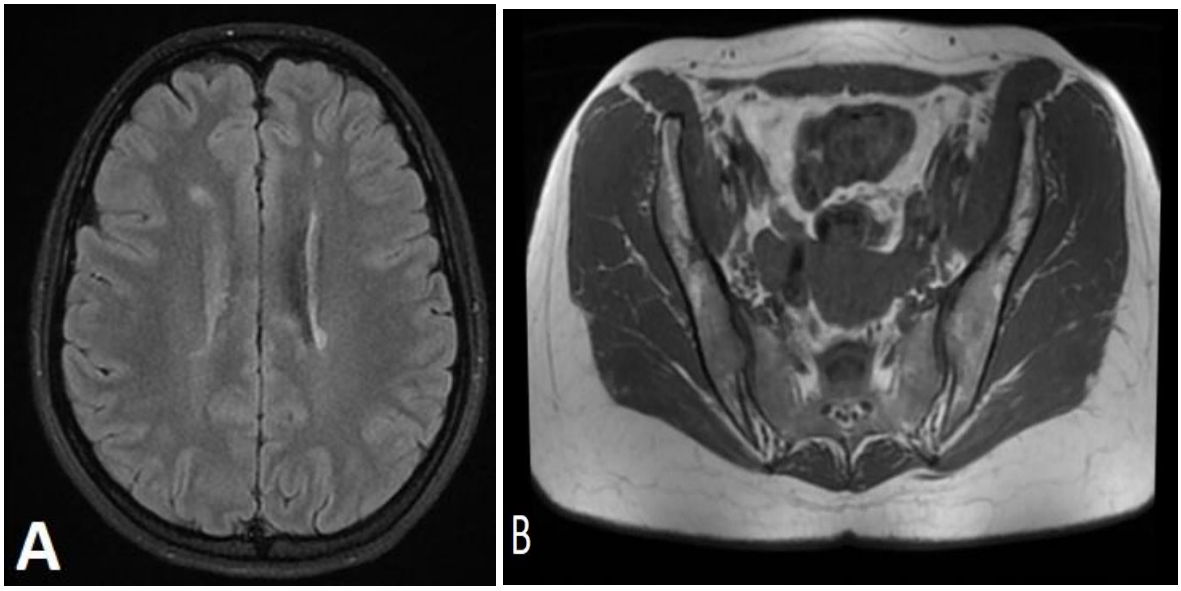


Fig A:periventiküler multiple sclerosis ile uyumlu demyelinizan lezyonlar.**B:**sacral MRI: bilateral sacroiletis ile uyumlu inflamasyon varlığı.

Presentation ID/Sunum No= 289

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Paklitaksel Toksisitesi Oluşturulmuş Sıçanlarda *Aesculus hippocastanum* Bitki Ekstresinin Etkilerinin İncelenmesi

Arş. Gör. Dr. İsmail Çağrı AYDIN[1,2], Dr. Öğr. Üyesi Irmak FERAH OKKAY[3], Arş. Gör. Bilge AYDIN[4]

[1] Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye
[2] Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye
[3] Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye
[4] Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye

Özet

Giriş: Paklitaksel, yumurtalık, akciğer, meme, prostat, karaciğer, mide ve pankreas kanserine karşı etkili bir antikanser ajanıdır. Bu ilacın ayrıca melanom, baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomu, anaplastik tiroid karsinomu ve diğer bazı kötü huylu tümör tipleri üzerinde faydalı etkileri olduğu gösterilmiştir. Paklitaksel, hastalarda şiddetli alerjik reaksiyonlar, kardiyovasküler problemler, beyaz kan hücresi eksikliklerine bağlı gelişen enfeksiyonlar, saç dökülmesi, eklem ve kas ağrısı, paklitaksel enjeksiyon bölgesinde tahriş, düşük kırmızı kan hücresi sayısı, ağız veya dudak ağrısı, mide rahatsızlığı ve ishal gibi yan tesirler yapabilir. Bunun yanında oküler toksisite, oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu, bilişsel bozukluklar, hepatotoksisite gibi etkilerinin de olduğu yapılan çalışmalar da bildirilmiştir. *Aesculus hippocastanum* bitki ekstresinin antienflamatuvar, antioksidan, sitotoksik, antitümör, antiülser, hipoglisemik, antiobezite etkileri incelenmiştir. Biz de çalışmamızda paklitaksel ile oluşturduğumuz toksisite modelinde *A. hippocastanum*'un etkilerini incelemeyi amaçladık. Materyal Metot: 220-300 gram ağırlığında 32 adet Sprague dawley erkek rat 4 gruba ayrılmışlardır. Gruplar 1.grup kontrol, 2.grup Paklitaksel toksisitesi, 3.grup paklitaksel+50mg/kg *A. hippocastanum* ekstresi ve 4.grup ise paklitaksel+100mg/kg *A. hippocastanum* ekstresi şeklinde oluşturulmuştur. Paklitaksel toksisitesi modelini oluşturmak için 8 mg/kg Paklitaksel tek doz olacak şekilde i.p. uygulandı. Tedavi gruplarına 14 gün tedavi uygulandı. Deney hayvanlarına lokomotor aktivite testi uygulanmış ve sakrifikasyon sonrası serumlarında TNF-α ve IL-1β düzeyleri elisa testi ile ölçülmüştür. İstatistiksel analiz tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey'nin LSD ile yapıldı. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı fark olarak kabul edildi. Bulgular: Çalışmamızda *A. hippocastanum* tedavi grupları TNF-α ve IL-1β düzeylerinde paklitaksel grubuna kıyasla anlamlı düşüşe neden olmuşlardır. Benzer şekilde lokomotor aktivite testlerinde de anlamlı iyileştirmelere neden oldukları gözlenmiştir. Paklitaksel gruplarımız ise elisa testlerinde kontrole kıyasla anlamlı artışa ve lokomotor aktivite testlerinde anlamlı azalmalara sebep olmuşlardır. Tartışma ve Sonuç: Yaptığımız bu çalışma ile kemoterapötik ajanlardan paklitakselin oluşturduğu toksisiteye karşı *A. hippocastanum*'un faydalı etkileri ilk kez gösterilmiş oldu. Alanında öncü olan bu çalışma ileride yapılması planlanan çalışmalarla paklitaksel toksisitesine karşı yeni bir tedavi olanağını gündeme getirecektir.

Anahtar Kelimeler: Aesculus hippocastanum, Paklitaksel, Sıçan, Toksisite

1. Giriş

Kanser, dünya genelinde kalp hastalıklarından sonra ölüm nedenleri sıralamasında ikinci konumdadır ve yeni kemoterapi stratejilerini uygulamaya yönelik gösterilen büyük çabalara rağmen, hastalık dünya çapında en büyük endişelerden biri olmaya devam etmektedir.(Bray et al., 2018) Kanser, hücrelerin kontrolsüz

çoğalması, diğer doku ve organlara metastazı ile kendini gösteren, mortalitesi yüksek bir hastalık olmakla beraber aynı zamanda DNA'da meydana gelen genomik bir hastalık olarak da tanımlanmaktadır.(Gate & Tew, 2001; Tozkoparan & Aytaç, 2007; Türker & Kayaalp, 2002) Bilinen birçok kanser türü olmasına ve bazı kanser tiplerine standart yaklaşımlar geliştirilmesine rağmen kanser yine de kişisel bir hastalıktır.(Baykara, 2016) Somatik hücreler ihtiyaçları halinde bölünerek yeni hücreler oluşturabilmektedirler. Kanser hastalığında bu bölünme işlemi düzensiz ve sınırsız olabilmektedir. Tümörler, iyi ve kötü huylu (Benign ve malign) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.(Baloglu et al., 2003)

Kemoterapi, hücreleri ve patojenleri öldüren doğal ve sentetik kimyasallar, biyolojik ajanlar veya hormonlarla yapılan tedavi şeklidir. (Argyriou, Koltzenburg, Polychronopoulos, Papapetropoulos, & Kalofonos, 2008) Kemoterapi sırasında kullanılan ilaçlar mitotik inhibitörler (bitkisel kaynaklı ilaçlar), alkilleyici ajanlar, anti tümör antibiyotikler, kortikosteroidler, topoizomeraz inhibitörler ve anti metabolitlerdir.(Baykara, 2016)

Mitotik inhibitörler, bitki alkaloidleri gibi doğal maddelerden üretilir ve mikrotübül polimerizasyonunu bozarak hücrelerin mitoza girmesini önler, böylece kanserli hücrelerin büyümesini önler. Mikrotübüller, hücre boyunca uzanan ve hücresel bileşenleri etrafta hareket ettiren uzun, ip benzeri proteinlerdir. Mikrotübüller, protein tübülinin daha küçük birimlerinden (monomerler) oluşan uzun polimerlerdir. Mikrotübüller, tübülin bileşenlerini birleştirerek (polimerize ederek) normal hücre fonksiyonları sırasında oluşturulur ve artık ihtiyaç duyulmadığında demonte edilir. Mikrotübüllerin önemli işlevlerinden biri, hücre bölünmesi (mitoz) için kromozomları ve hücrenin diğer bileşenlerini hareket ettirmek ve ayırmaktır. Mitotik inhibitörler, tübülinin mikrotübül polimerleri halinde toplanmasına ve ayrılmasına müdahale eder. Bu, genellikle hücre döngüsünün mitoz aşamasında, iki tam oluşturulmuş kromozom setinin yavru hücrelere ayrılması gerektiğinde hücre bölünmesini kesintiye uğratır. Kanser tedavisinde sıklıkla kullanılan mitotik inhibitör örnekleri arasında paklitaksel, dosetaksel, vinblastin, vinkristin ve vinorelbin bulunur. Bu ajanlar sayesinde meme, akciğer, prostat gibi birçok kanser türü başarıyla tedavi edilebilmektedir.(Michalska et al., 2016; Wen et al., 2016)

Taxol olarak da bilinen Paklitaksel, güçlü bir anti-kanser etkisi olan hidrofobik bir mitotik inhibitördür. Porsuk ağaçlarından türetilen güçlü sitotoksik diterpenler olan taksanlar grubuna aittir. Paklitaksel, genel olarak geleneksel kemoterapiye refrakter olduğu düşünülen bir dizi maligniteye karşı aktiftir. İlaç ilk olarak 1962'de Ulusal Kanser Enstitüsü programının bir parçası olarak keşfedildi ve burada kanseri tedavi edebilecek doğal ürünler bulmak için binlerce bitki özütü tarandı. İlk olarak 1971 yılında pasifik porsuk ağacı Taxus brevifolia'nın kabuğundan izole edilmiş ve elde edilen bu özütün, preklinik çalışmalarda birçok tümöre karşı etkili olduğu gösterilmiştir.(Wani, Taylor, Wall, Coggon, & McPhail, 1971) Paklitaksel, yumurtalık, akciğer, meme, prostat, karaciğer, mide ve pankreas kanserine karşı etkili bir antikanser ajanıdır. Bu ilacın ayrıca melanom, baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomu, anaplastik tiroid karsinomu ve diğer bazı kötü huylu tümör tipleri üzerinde faydalı etkileri olduğu gösterilmiştir.(Arbuck & Blaylock, 1995; Eisenhauer & Vermorken, 1998; Rowinsky, 1997)

Paklitaksel gibi antikanser ilaçların normal dokulara karşı toksisitesi, kemoterapi gören hastaların durumu ve tedavi sonucu üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Yaygın olarak kullanılan antikanser ilaçların neden olduğu ciddi yan etkiler, ilaç dozlarının azaltılması veya tedavinin kesilmesi gerekliliği nedeniyle genellikle kemoterapinin etkinliğini sınırlar.(Pieniazek, Czepas, Piasecka-Zelga, Gwozdzinski, & Koceva-Chyla, 2013) Zayıf suda çözünürlük, şiddetli toksisite ve seçici antitümör aktivitesinin olmaması, klinik uygulamasını sınırlayan faktörlerdir.(Bernabeu et al., 2016; Holden et al., 2019; Zajdel et al., 2019) Paklitaksel, hastalarda şiddetli alerjik reaksiyonlar, kardiyovasküler problemler, beyaz kan hücresi eksikliklerine bağlı gelişen enfeksiyonlar, saç dökülmesi, eklem ve kas ağrısı, paklitaksel enjeksiyon bölgesinde tahriş, düşük kırmızı kan hücresi sayısı, ağız veya dudak ağrısı, mide rahatsızlığı ve ishal dahil olmak üzere sıklıkla bir dizi yan etkiye neden olan son derece güçlü bir kemoterapi ajanıdır.(Onetto et al., 1993) Bunun yanında oküler toksisite (Kuwata, Yoshizawa, Matsumura, Takahashi, & Tsubura, 2009), oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu(Nisari et al., 2019), bilişsel bozukluklar(Huehnchen, Boehmerle, Springer, Freyer, & Endres, 2017), hepatotoksisite(Adikwu, Ebinyo, & Harris, 2019) gibi yan etkileri de vardır.

Klinik öncesi çalışmalar, sitotoksik kemoterapinin kandaki IL-1β ve TNF-α düzeylerini artırdığını göstermiştir.(Sauter, Wood, Wong, Iordanov, & Magun, 2011; Vyas, Laput, & Vyas, 2014) Aktive edilmiş monositler, makrofajlar, B lenfositler, T lenfositler ve nöronlar dahil olmak üzere çeşitli hücre tipleri tarafından sentezlenen TNF-α, sitokin üretimini indükler, adezyon moleküllerini aktive eder, hücre büyümesini uyarır ve tümör hücrelerine, virüslere ve sinir dokularına karşı sitotoksik aktiviteler uygular.

Monositler, nötrofiller, makrofajlar, keratinositler ve B lenfositleri tarafından üretilen IL-1β, timosit proliferasyonunu, B lenfosit proliferasyonunu ve P maddesi üretimini destekler.(Turner, Nedjai, Hurst, & Pennington, 2014) Ayrıca IL-1β lokal inflamasyonun güçlü bir mediyatörüdür.(Dinarello, 1993) Paklitaksel ile oluşan toksisite modellerinin büyük ölçüde sitokinler ve kemokinler gibi bir dizi inflamatuar aracıların salınmasına neden olduğu gösterilmiştir. Tümör nekroz faktörü α (TNF-α) ve interlökin 1β (IL-1β) gibi inflamatuar sitokinlerin kemoterapiye bağlı toksisitelerin gelişimi ve sürdürülmesinde rol oynadığı bildirilmiştir.(Adikwu et al., 2019; Li et al., 2018; Sevko et al., 2013; Zhang & An, 2007) Yakın zamanda yapılan bir çalışma, paklitaksel ile tedavi edilen sıçanların serumundaki bir sitokin ve kemokin miktarını analiz etmiştir. Sonuçlar, paklitaksel ile muamele edilen hayvanlarda IL-1β, TNF-a gibi çeşitli enflamatuar proteinlerde bir yükselme göstermiştir.(da Costa et al., 2020)

Enflamasyon, mikrobiyal enfeksiyon veya doku hasarı ile indüklenen, düzenlenmiş biyolojik bir süreçtir. Enflamasyonun ana tetikleyicisi, enflamatuar ortamı başlatan ve kuran erken sinyallerin indüksiyonunda hayati bir rol oynayan doğuştan gelen bağışıklık sisteminin spesifik reseptörleri tarafından mikropların tanınmasıdır.(Nathan, 2002) Enflamasyonun temel işlevi, homeostaz dengesini sağlamak için enfeksiyonu çözmek ve hasarı onarmaktır. Bu nedenle, ideal inflamatuar yanıt hızlı ve tahrip edicidir, ancak yine de spesifiktir ve kendi kendini sınırlar.(Barton, 2008) Bu dengenin önemi, bazı kronik enfeksiyöz veya enflamatuar bozukluklarda, enflamatuar cevabın konakçıya mikroptan daha fazla hasara neden olduğu bulgularıyla gösterilir. Enflamasyon ve bağışıklık sistemi sıkı sıkıya bağlıdır. Aslında, doğuştan gelen immün yanıtın aşırı aktivasyonu, enflamatuar yanıtın yetersiz regülasyonu veya çözülmesinden dolayı kronik enfeksiyona veya kronik inflamasyona neden olabilir.(Haddad, Azar, Groom, & Boivin, 2005)

Aesculus hippocastanum bitkisi birçok ülkede olduğu gibi ülkemizde de kültüre alınmış olan; park, bahçe ve yol kenarlarında süs ağacı olarak oldukça yaygın görülen dikenli bir ağaçtır.(Baytop, 1999) Ülkemizde halk ilacı olarak tohumlarının ezilmesi ile elde edilen çay, böbrek taşlarını düşürmek ve mide ağrılarını gidermek amacı ile kullanılmaktadır. Hemoroit tedavisinde ise tohumların yutulması yoluyla kullanılmaktadır.(Yeşilada, 2002)

Bitkinin tohumları Avrupa'da uzun yıllardır varisli damarlar, hemoroit gibi venöz bozukluklarda, artrit gibi enflamatuar hastalıkların tedavisinde, sırt ağrısı, tendinit, spor yaralanmalarında kullanılmaktadır.(Sirtori, 2001) Literatürde, halk arasındaki bu kullanılışlarından hareketle tasarlanmış ağacın çeşitli kısımlarından hazırlanan farklı polaritedeki ekstre ve bu ekstrelerden elde edilen etkili bileşiklerin antienflamatuvar, antioksidan, sitotoksik ve antitümör, antiülser, hipoglisemik, antiobezite ve damarlar üzerinde etkileri bakımından incelendiği pek çok çalışma kayıtlıdır.(Avci, Kucukkurt, Akkol, & Yesilada, 2010; Kucukkurt et al., 2010; Süzgeç-Selçuk, 2012)

Tohumların ana aktif bileşenini eskin olarak isimlendirilen triterpenoid saponinler, tanenler, kumarin türevleri, flavonoitler (özellikle quersetin ve kaempferol glikozitleri) oluşturmaktadır. Bir triterpen saponin karışımı olan eskin güçlü antienflamatuar, antiödem, antikarsinojenik ve kapiller koruyucu etki göstermektedir.(Avci et al., 2010; Jiang et al., 2011) eskinin endotoksinin neden olduğu karaciğer hasarı üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olduğunu ve altta yatan mekanizmaların antienflamatuar ve anti-oksidasyon etkileri ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Başka bir araştırma ise eskinin, inflamatuar yanıtı inhibe ederek lipopolisakkaritin neden olduğu akut akciğer hasarı üzerinde güçlü bir koruyucu etkiye sahip olabileceğini öne sürmüştür. (Xin et al., 2011) Biz de çalışmamızda paklitaksel ile oluşturduğumuz toksisite modelinde Aesculus hippocastanum bitki ekstresinin oluşan enflamasyona karşı etkisini ve hayvan davranışları üzerine etkilerini inceledik.

2. Materyal-Metot

220-300 gr ağırlığında 32 tane erkek Sprague dawley cinsi sıçan bu çalışmada kullanıldı. Hayvanlar 8'erli 4 gruba ayrıldı. Gruplar 1.grup kontrol, 2.grup sadece Paklitaksel toksisitesi, 3.grup paklitaksel+ 50mg/kg *A. hippocastanum* ekstresi ve 4.grup ise paklitaksel+100mg/kg *A. hippocastanum* ekstresi şeklinde oluşturuldu. Kontrol grubu hariç diğer gruplara paklitaksel toksisitesi modelini oluşturmak için 8 mg/kg Paklitaksel tek doz olacak şekilde intraperitoneal (i.p.) uygulandı.(Kuwata et al., 2009) Tedavi ilacı olan Aesculus hippocastanum bitki eksteresi 14 gün süreyle oral olarak verildi. Tedavi süresinin bitimini takriben lokomotor aktivite ölçümleri alınarak hayvanlar yüksek doz anestetik etki altında sakrifiye edildi. Sakrifiye işleminden sonra, kanları alınıp incelemeye gönderildi.. İncelemede elisa kitleri ile serumdaki TNF-α ve IL-1β seviyelerine bakıldı. Bulunan sonuçlar istatistiksel analiz SPSS 22.0 yazılımı kullanılarak tek yönlü

varyans analizi (ANOVA) ve Tukey'nin LSD ile yapıldı. Tüm testlerde $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı fark olarak kabul edildi.

2.1. Lokomotor Aktivite Testi

Deney hayvanları kare şeklinde saydam pleksiglas kafeslerden oluşan ve kapalı bir sistem olan aktivite görüntüleyici sistemle ölçüldü. Kafesler üzerinde 360 derece çevreleyecek şekilde fotoseller bulunmaktadır. Her bir deney hayvanı kafeslerin ortasına bırakıldı ve 10'ar dakika boyunca kayıt altına alındı. Kafesler önceki sıçanın bıraktığı kokuları ortadan kaldırmak için her seferinde % 75'lik etanol çözeltisi ile yıkandı. Hayvanların ambulatuvar aktivite, dinlenme süresi ve toplam katettiği mesafe ölçüldü. Bu test ile deney sonucunda hayvanların toksisite ve tedaviye karşı gösterdikleri lokomotor aktivite farklılıkları kaydedildi.(Swain, Beck, Rioux, & Le, 1998)

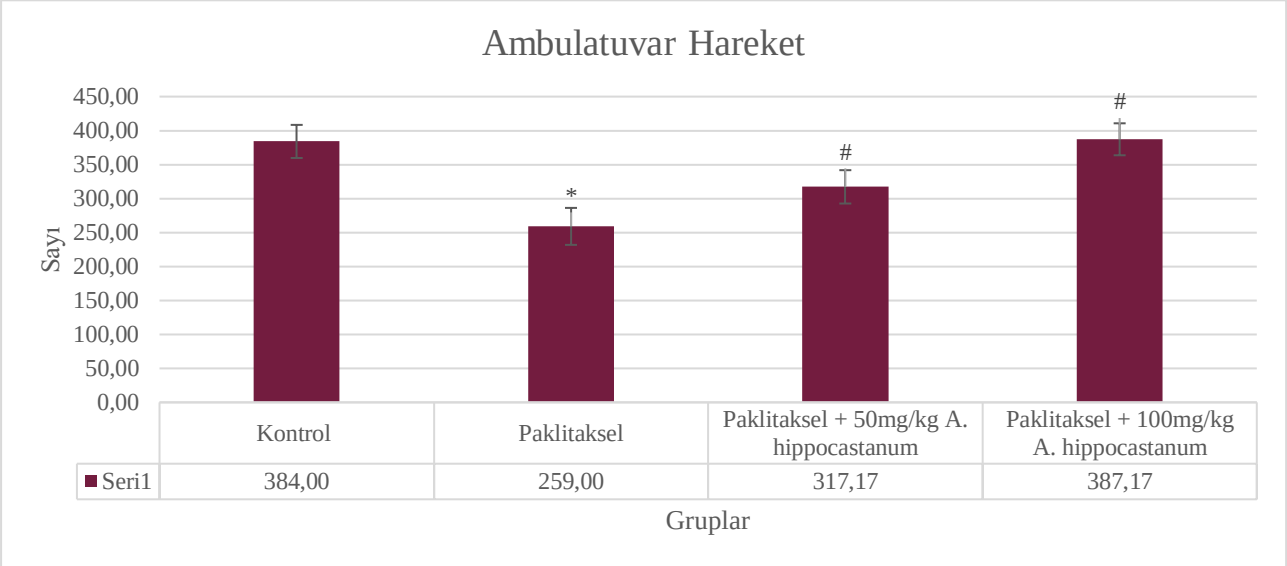
2.2. Elisa Testleri

TNF-α ve IL-1β kitlerinin prosedürleri aynıdır. İçeriğinde standart solüsyon, Biotinylated Detection Ab çalışma solüsyonu, HRP konjugat çalışma solüsyonu ve substrat reaktifi bulunmaktadır. Öncelikle kuyucuklara elde edilen serum eklendi ve 37 ° C'de 90 dakika inkübe edildi. İnkübasyondan sonra kuyucuklar içerisindeki sıvı boşaltıldı ve her kuyucuğa Biotinylated Detection Ab çalışma solüsyonu eklendi. Tekrardan 37 ° C'de 60 dakika inkübe edildi. Kuyucuklar boşaltıldı ve yıkandı. Bu işlem 3 kez tekrar edildi. Daha sonra 100µL HRP konjugat çalışma solüsyonu eklendi ve yeniden 37 ° C'de 30 dakika inkübe edildi. Kuyucuklar tekrar 5 kez boşaltıldı ve yıkandı. Bu işlemlerden sonra 90µL substrat reaktifi eklendi ve yeniden 37 ° C'de 15 dakika inkübe edildi. Daha sonra 50µL durdurma solüsyonu eklendi. Hemen ardından 96 kuyucuklu plaka içerisinde 450 nm'de okutuldu ve sonuçlan hesaplandı.(Karameşe et al., 2016)

3. Bulgular

Yapılan bu çalışmada, lokomotor aktivite testi ile sıçanların ambulatuvar hareket, dinlenme süresi ve toplam katettiği mesafe değerlendirilmiştir. Gruplar sıçanlardan elde edilen verilere göre birbirleri arasında karşılaştırılarak analiz edilmiştir.

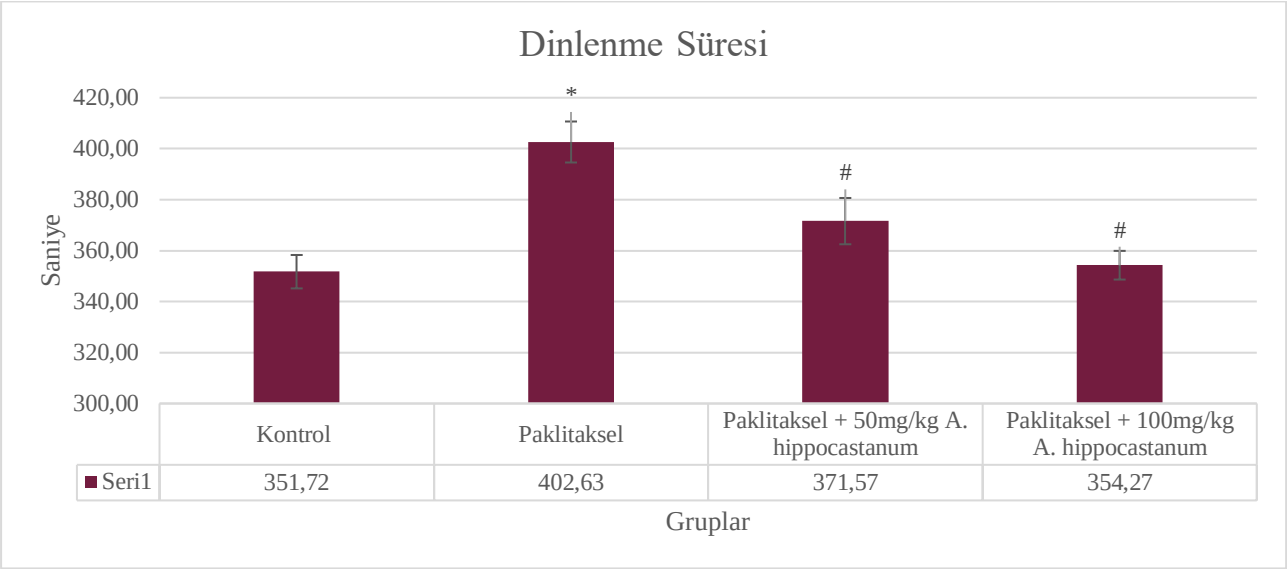
Bu sonuçlara göre ambulatuvar hareket kontrol grubu için 384 ± 24,36; paklitaksel grubu için 259 ± 27,21; paklitaksel + 50 mg/kg *A. hippocastanum* gurubu için 317,17 ± 24,54 ve paklitaksel + 100 mg/kg *A. hippocastanum* grubu için 387,17 ± 23,51 olarak bulunmuştur (Şekil 3.1). Kontrol grubuna göre paklitaksel, paklitaksel grubuna göre ise paklitaksel + 50 mg/kg *A. hippocastanum* ve paklitaksel + 100 mg/kg *A. hippocastanum* grupları anlamlı olarak bulunmuştur.



Şekil 3.1. Ambulatuvar hareket sonuçları. Veriler ortalama ± standart sapma (SS) olarak gösterilmiştir. Kontrolle kıyaslandığında *, $p<0.05$ ve paklitaksel ile kıyaslandığında #, $p<0.05$, (n=8).

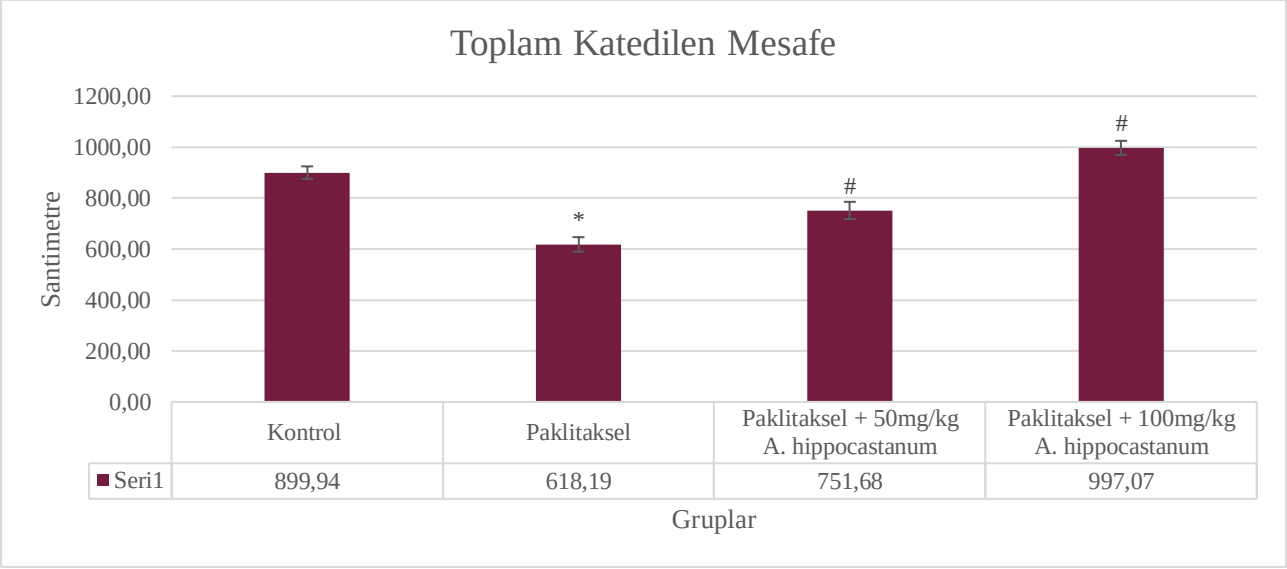
Bu sonuçlara göre dinlenme süresi kontrol grubu için 351,72 ± 6,56; paklitaksel grubu için 402,63 ± 8,05; paklitaksel + 50 mg/kg *A. hippocastanum* gurubu için 371,57 ± 9,08 ve paklitaksel + 100 mg/kg *A. hippocastanum* grubu için 354,27 ± 5,63 olarak bulunmuştur (Şekil 3.2). Kontrol grubuna göre paklitaksel,

paklitaksel grubuna göre ise paklitaksel + 50 mg/kg *A. hippocastanum* ve paklitaksel + 100 mg/kg *A. hippocastanum* grupları anlamlı olarak bulunmuştur.



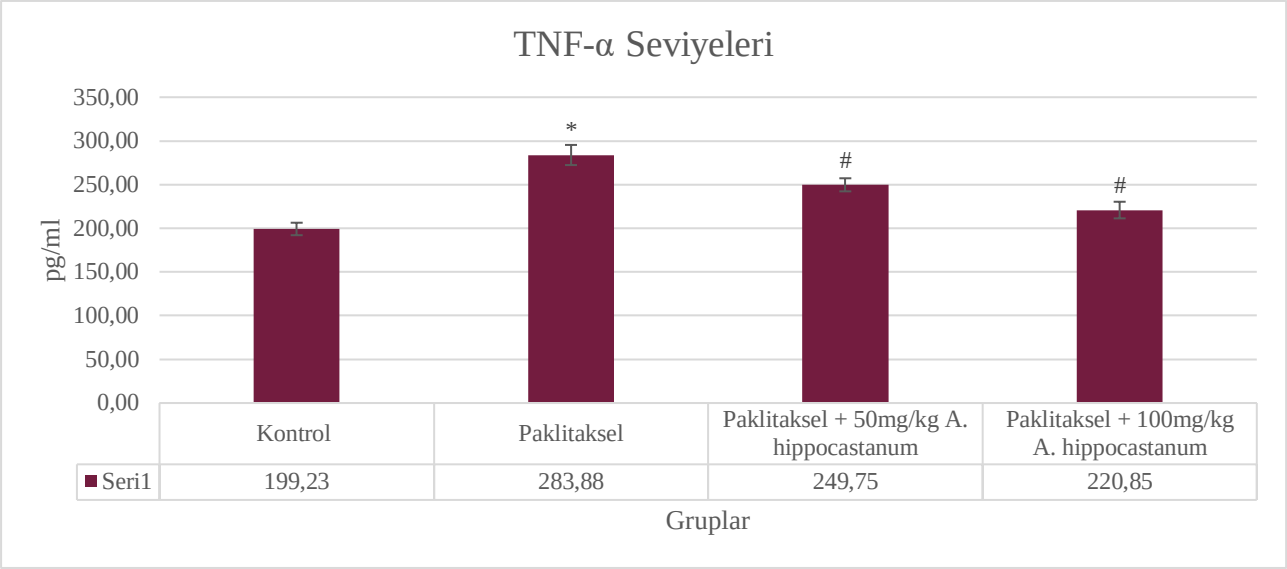
Şekil 3.2. Dinlenme süresi sonuçları. Veriler ortalama ± standart sapma (SS) olarak gösterilmiştir. Kontrolle kıyaslandığında *, $p<0.05$ ve paklitaksel ile kıyaslandığında #, $p<0.05$, (n=8).

Bu sonuçlara göre toplam katedilen mesafe kontrol grubu için 899,94 ± 24,54; paklitaksel grubu için 618,19 ± 28,47; paklitaksel + 50 mg/kg *A. hippocastanum* gurubu için 751,68 ± 33,77 ve paklitaksel + 100 mg/kg *A. hippocastanum* grubu için 997,07 ± 27,65 olarak bulunmuştur (Şekil 3.3). Kontrol grubuna göre paklitaksel, paklitaksel grubuna göre ise paklitaksel + 50 mg/kg *A. hippocastanum* ve paklitaksel + 100 mg/kg *A. hippocastanum* grupları anlamlı olarak bulunmuştur.



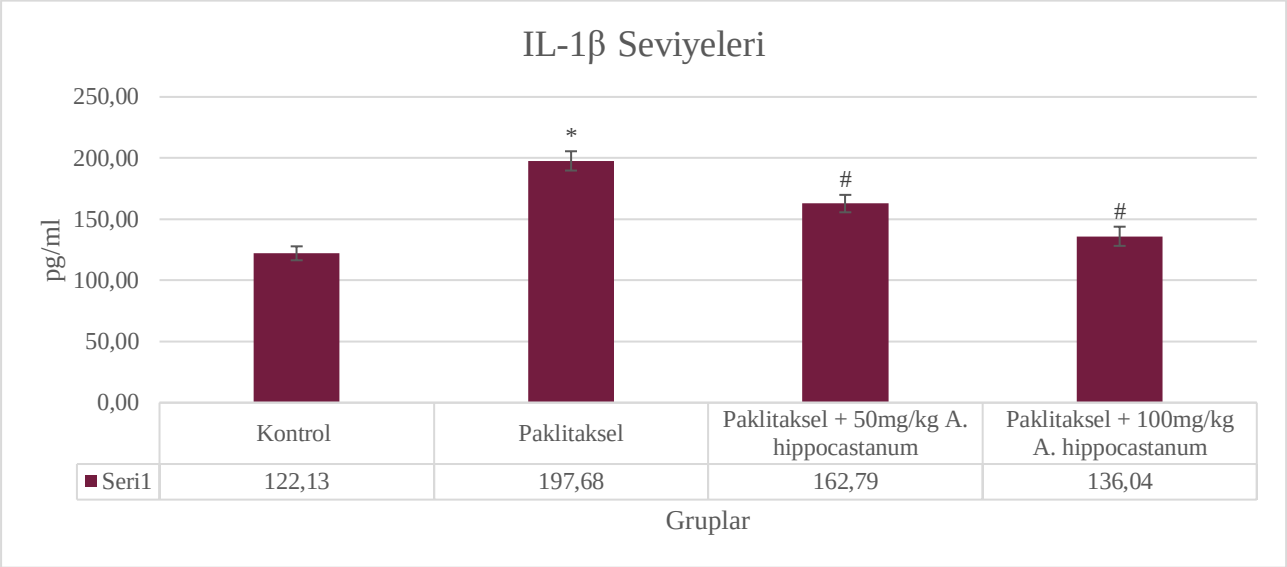
Şekil 3.3. Toplam katedilen mesafe sonuçları. Veriler ortalama ± standart sapma (SS) olarak gösterilmiştir. Kontrolle kıyaslandığında *, $p<0.05$ ve paklitaksel ile kıyaslandığında #, $p<0.05$, (n=8).

Yapılan bu çalışmada, TNF-α elisa kiti ile sıçanların TNF-α seviyeleri değerlendirilmiştir. Gruplar sıçanlardan elde edilen verilere göre birbirleri arasında karşılaştırılarak analiz edilmiştir. Bu sonuçlara göre TNF-α seviyeleri kontrol grubu için 199,23 ± 7,14; paklitaksel grubu için 283,88 ± 11,54; paklitaksel + 50 mg/kg *A. hippocastanum* gurubu için 249,75 ± 7,48 ve paklitaksel + 100 mg/kg *A. hippocastanum* grubu için 220,85 ± 9,50 olarak bulunmuştur (Şekil 3.4). Kontrol grubuna göre paklitaksel, paklitaksel grubuna göre ise paklitaksel + 50 mg/kg *A. hippocastanum* ve paklitaksel + 100 mg/kg *A. hippocastanum* grupları anlamlı olarak bulunmuştur.



Şekil 3.4. TNF-α sonuçları. Veriler ortalama ± standart sapma (SS) olarak gösterilmiştir. Kontrolle kıyaslandığında *, $p<0.05$ ve paklitaksel ile kıyaslandığında #, $p<0.05$, (n=8).

Yapılan bu çalışmada, IL-1β elisa kiti ile sıçanların IL-1β seviyeleri değerlendirilmiştir. Gruplar sıçanlardan elde edilen verilere göre birbirleri arasında karşılaştırılarak analiz edilmiştir. Bu sonuçlara göre IL-1β seviyeleri kontrol grubu için 122,13 ± 5,71; paklitaksel grubu için 197,68 ± 7,89; paklitaksel + 50 mg/kg *A. hippocastanum* gurubu için 162,79 ± 7,13 ve paklitaksel + 100 mg/kg *A. hippocastanum* grubu için 136,04 ± 7,84 olarak bulunmuştur (Şekil 3.5). Kontrol grubuna göre paklitaksel, paklitaksel grubuna göre ise paklitaksel + 50 mg/kg *A. hippocastanum* ve paklitaksel + 100 mg/kg *A. hippocastanum* grupları anlamlı olarak bulunmuştur.



Şekil 3.5. IL-1β sonuçları. Veriler ortalama ± standart sapma (SS) olarak gösterilmiştir. Kontrolle kıyaslandığında *, $p<0.05$ ve paklitaksel ile kıyaslandığında #, $p<0.05$, (n=8).

4. Tartışma

Paklitaksel, diğer adıyla Taxol, yüksek tıbbi öneme sahip kemoterapötik bir ilaçtır. Paklitaksel, klinik çalışmalarda en yaygın kullanılan kemoterapötiklerden biridir. Yumurtalık ve meme kanseri, akciğer kanseri, melanom, baş ve boyun kanseri ve mesane kanseri gibi çeşitli katı tümörlerde etkili geniş spektrumlu bir antikanser ilaçtır.(Padmavathi, Senthilnathan, Chodon, & Sakthisekaran, 2006; Vennila, Thirunavukkarasu, & Muthumary, 2010; Wei, Ma, Zhang, & Xu, 2017) Paklitaksel, tümör hücrelerine karşı güçlü anti-proliferatif etkiye sahiptir(Wang, Chen, Chung, Chiou, & Lo, 2004) ve bu ajan fonksiyonlarını mikrotübülleri stabilize ederek, mitozu bloke ederek ve apoptozu indükleyerek gösterir.(Wang et al., 2004; Wei et al., 2017; Zang et al., 2018) Bununla beraber paklitaksel kemoterapisi esnasında birçok yan etki ve toksisite görülür. Bu yan etkiler ve toksisitelerin sonuçlarından biri ise inflamasyon oluşması ve inflamasyon parametrelerindeki değişimdir.(Pusztai et al., 2004)

A. Hippocastanum bitkisiyle yapılan daha önceki çalışmalarda antienflamatuar etkisinin olduğu gösterilmiştir. Bu antienflamuar etkinliğin içerisinde bulunan eskin adlı etkin maddesinden geldiği düşünülmektedir.(Avci et al., 2010) Eskinin enflamasyon ve ödem üzerindeki etkileri, uzun yıllar boyunca çeşitli preklinik modellerde doğrulanmıştır.(Gallelli, 2019)

Önceki bir çalışmada insan periodontal ligament hücreleri üzerinde yapılan bir toksisite sonucunda eskinin bu hücrelerde meydana gelen inflamasyonu azalttığı gözlenmiştir. Aynı zamanda bu hücrelerde TNF-α ve IL-1β sitokinlerinin miktarını azaltmıştır.(Liu et al., 2012) Başka bir çalışmada ise akut karaciğer hasarı oluşturulmuş hayvanlarda inflamasyonla artmış olan TNF-α ve IL-1β seviyeleri eskin ile tedavi edildiğinde önemli ölçüde azalmıştır.(Xin et al., 2011)

Çalışmamızda paklitaksel kullanarak oluşturduğumuz toksisite modelinde tedavi gruplarımıza *A. hippocastanum* bitki ekstresinden 50mg/kg ve 100mg/kg dozlarında oral olarak verdik. Tedavi sonucunda 50 mg/kg *A. hippocastanum* ve *A. hippocastanum* 100 mg/kg ekstrelerinin doza bağımlı olarak anlamlı derecede TNF-α ve IL-1β düzeylerinde paklitaksel grubuna göre düşüş sağladığını gözlemledik. Yaptığımız bu çalışma verileri TNF-α ve IL-1β seviyeleri açısından diğer çalışmaları desteklemektedir.

Sıçanlara IL-1β enjeksiyonu halsizlik ve uyuşukluk dahil olmak üzere bir dizi "hastalık davranışına" yol açar.(Swain et al., 1998) IL-1 β 'in farelerde intraperitoneal enjeksiyonu, artmış kas histidin dekarboksilaz aktivitesi ile sonuçlanır ve bu da kas ağrılarına ve kas yorgunluğuna aracılık edebilir.(Endo et al., 1998) Gözlemsel bir çalışma, diyaliz sonrası yorgunluğu, yüksek serum TNF-α seviyeleriyle ilişkilendirmiştir.(Dreisbach, Hendrickson, Beezhold, Riesenberg, & Sklar, 1998) Enerji eksikliği, miyalji ve düşük dereceli ateş ile karakterize kronik yorgunluk sendromu, hepsinde olmasa da birçok çalışmada kandaki yüksek TNF-α ve IL-1β seviyelerine bağlanmıştır.(Cannon et al., 1997; Moss, Mercandetti, & Vojdani, 1999) Biz de bu bilgilere dayanarak çalışmamızda lokomotor aktivite testini kullandık ve enflamasyon sonucunda hayvanların hareketlerinde meydana gelecek farklılıkları gözlemledik.

Çalışmamızda tedavi sonucunda 50 mg/kg *A. hippocastanum* ve *A. hippocastanum* 100 mg/kg ekstrelerinin doza bağımlı olarak lokomotor aktivite testlerinde anlamlı derecede ambulatuvar hareket, dinlenme süresi ve toplam katettiği mesafe değerlerinde paklitaksel grubuna göre kontrol grubuna yaklaştığını gözlemledik. Yaptığımız bu çalışma verileri ambulatuvar hareket, dinlenme süresi ve toplam katettiği mesafe değerleri açısından diğer çalışmaları desteklemektedir.

5. Sonuç

Yaptığımız bu çalışma ile kemoterapötik ajanlardan paklitakselin oluşturduğu toksisiteye karşı *A. hippocastanum*'un faydalı etkileri ilk kez göstermiş olduk. Alanında öncü olan bu çalışma ileride yapılması planlanan çalışmalarla paklitaksel toksisitesine karşı yeni bir tedavi olanağını gündeme getirecektir.

6. Teşekkür

Bilge AYDIN TÜBİTAK 2211a yurtiçi lisansüstü doktora burs programı desteklerinden dolayı TÜBİTAK'a teşekkür eder.

7. Kaynakça

Adikwu, E., Ebinyo, N. C., & Harris, L. W. (2019). Coenzyme Q10 and resveratrol abrogate paclitaxel-induced hepatotoxicity in rats. *Cancer Translational Medicine, 5*(4), 65.

Arbuck, S., & Blaylock, B. (1995). Taxol: science and applications. *by Suffness M., CRC Press, Boca Raton, FL*, 379-415.

Argyriou, A. A., Koltzenburg, M., Polychronopoulos, P., Papapetropoulos, S., & Kalofonos, H. P. (2008). Peripheral nerve damage associated with administration of taxanes in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol, 66*(3), 218-228. doi:10.1016/j.critrevonc.2008.01.008

Avci, G., Kucukkurt, I., Akkol, E. K., & Yesilada, E. (2010). Effects of escin mixture from the seeds of Aesculus hippocastanum on obesity in mice fed a high fat diet. *Pharmaceutical Biology, 48*(3), 247-252. doi:10.3109/13880200903085466

Baloglu, E., Hoch, J. M., Chatterjee, S. K., Ravindra, R., Bane, S., & Kingston, D. G. (2003). Synthesis and biological evaluation of C-3'NH/C-10 and C-2/C-10 modified paclitaxel analogues. *Bioorg Med Chem, 11*(7), 1557-1568. doi:10.1016/s0968-0896(02)00608-9

Barton, G. M. (2008). A calculated response: control of inflammation by the innate immune system. *J Clin Invest, 118*(2), 413-420. doi:10.1172/JCI34431

Baykara, O. (2016). Kanser Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi, 5*(3), 154-165.

Baytop, T. (1999). Therapy with medicinal plants in Turkey (past and present). *Publication of the istanbul University, 312*.

Bernabeu, E., Gonzalez, L., Cagel, M., Gergic, E. P., Moretton, M. A., & Chiappetta, D. A. (2016). Novel Soluplus((R))-TPGS mixed micelles for encapsulation of paclitaxel with enhanced in vitro cytotoxicity on breast and ovarian cancer cell lines. *Colloids Surf B Biointerfaces, 140*, 403-411. doi:10.1016/j.colsurfb.2016.01.003

Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin, 68*(6), 394-424. doi:10.3322/caac.21492

Cannon, J. G., Angel, J. B., Abad, L. W., Vannier, E., Mileno, M. D., Fagioli, L., . . . Komaroff, A. L. (1997). Interleukin-1 beta, interleukin-1 receptor antagonist, and soluble interleukin-1 receptor type II secretion in chronic fatigue syndrome. *J Clin Immunol, 17*(3), 253-261. doi:10.1023/a:1027314713231

da Costa, R., Passos, G. F., Quintao, N. L. M., Fernandes, E. S., Maia, J., Campos, M. M., & Calixto, J. B. (2020). Taxane-induced neurotoxicity: Pathophysiology and therapeutic perspectives. *Br J Pharmacol, 177*(14), 3127-3146. doi:10.1111/bph.15086

Dinarello, C. A. (1993). Modalities for reducing interleukin 1 activity in disease. *Immunol Today, 14*(6), 260-264. doi:10.1016/0167-5699(93)90042-J

Dreisbach, A. W., Hendrickson, T., Beezhold, D., Riesenberg, L. A., & Sklar, A. H. (1998). Elevated levels of tumor necrosis factor alpha in postdialysis fatigue. *Int J Artif Organs, 21*(2), 83-86. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9569129

Eisenhauer, E. A., & Vermorken, J. B. (1998). The taxoids. Comparative clinical pharmacology and therapeutic potential. *Drugs, 55*(1), 5-30. doi:10.2165/00003495-199855010-00002

Endo, Y., Tabata, T., Kuroda, H., Tadano, T., Matsushima, K., & Watanabe, M. (1998). Induction of histidine decarboxylase in skeletal muscle in mice by electrical stimulation, prolonged walking and interleukin-1. *J Physiol, 509 (Pt 2)*, 587-598. doi:10.1111/j.1469-7793.1998.587bn.x

Gallelli, L. (2019). Escin: a review of its anti-edematous, anti-inflammatory, and venotonic properties. *Drug Des Devel Ther, 13*, 3425-3437. doi:10.2147/DDDT.S207720

Gate, L., & Tew, K. D. (2001). Glutathione S-transferases as emerging therapeutic targets. *Expert Opin Ther Targets, 5*(4), 477-489. doi:10.1517/14728222.5.4.477

Haddad, P. S., Azar, G. A., Groom, S., & Boivin, M. (2005). Natural health products, modulation of immune function and prevention of chronic diseases. *Evid Based Complement Alternat Med, 2*(4), 513-520. doi:10.1093/ecam/neh125

Holden, A., Varcoe, R. L., Jaff, M. R., Schneider, P. A., Tepe, G., & Zeller, T. (2019). Paclitaxel and Mortality: The Dose Argument Is Critical. *J Endovasc Ther, 26*(4), 467-470. doi:10.1177/1526602819857241

Huehnchen, P., Boehmerle, W., Springer, A., Freyer, D., & Endres, M. (2017). A novel preventive therapy for paclitaxel-induced cognitive deficits: preclinical evidence from C57BL/6 mice. *Transl Psychiatry, 7*(8), e1185. doi:10.1038/tp.2017.149

Jiang, N., Xin, W., Wang, T., Zhang, L., Fan, H., Du, Y., . . . Fu, F. (2011). Protective effect of aescin from the seeds of Aesculus hippocastanum on liver injury induced by endotoxin in mice. *Phytomedicine, 18*(14), 1276-1284.

Karameşe, M., Aydın, H., Şengül, E., Gelen, V., Sevim, Ç., Üstek, D., & Karakuş, E. (2016). The immunostimulatory effect of lactic acid bacteria in a rat model.

Kucukkurt, I., Ince, S., Keles, H., Akkol, E. K., Avci, G., Yesilada, E., & Bacak, E. (2010). Beneficial effects of Aesculus hippocastanum L. seed extract on the body's own antioxidant defense system on subacute administration. *Journal of Ethnopharmacology, 129*(1), 18-22. doi:10.1016/j.jep.2010.02.017

Kuwata, M., Yoshizawa, K., Matsumura, M., Takahashi, K., & Tsubura, A. (2009). Ocular toxicity caused by Paclitaxel in neonatal sprague-dawley rats. *In Vivo, 23*(4), 555-560. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19567390

Li, Z., Zhao, S., Zhang, H. L., Liu, P., Liu, F. F., Guo, Y. X., & Wang, X. L. (2018). Proinflammatory Factors Mediate Paclitaxel-Induced Impairment of Learning and Memory. *Mediators Inflamm, 2018*, 3941840. doi:10.1155/2018/3941840

Liu, S., Wang, H., Qiu, C., Zhang, J., Zhang, T., Zhou, W., . . . Liu, Z. (2012). Escin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation in human periodontal ligament cells. *Mol Med Rep, 6*(5), 1150-1154. doi:10.3892/mmr.2012.1031

Michalska, M., Schultze-Seemann, S., Bogatyreva, L., Hauschke, D., Wetterauer, U., & Wolf, P. (2016). In vitro and in vivo effects of a recombinant anti-PSMA immunotoxin in combination with docetaxel against prostate cancer. *Oncotarget, 7*(16), 22531-22542. doi:10.18632/oncotarget.8001

Moss, R. B., Mercandetti, A., & Vojdani, A. (1999). TNF-alpha and chronic fatigue syndrome. *J Clin Immunol, 19*(5), 314-316. doi:10.1023/a:1020595709352

Nathan, C. (2002). Points of control in inflammation. *Nature, 420*(6917), 846-852. doi:10.1038/nature01320

Nisari, M., Kaymak, E., Ertekin, T., Ceylan, D., Inanc, N., & Ozdamar, S. (2019). Effects of Paclitaxel on Lipid Peroxidation and Antioxidant Enzymes in Tissues of Mice Bearing Ehrlich Solid Tumor.

Onetto, N., Canetta, R., Winograd, B., Catane, R., Dougan, M., Grechko, J., . . . Rozencweig, M. (1993). Overview of Taxol safety. *J Natl Cancer Inst Monogr*(15), 131-139. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7912519

Padmavathi, R., Senthilnathan, P., Chodon, D., & Sakthisekaran, D. (2006). Therapeutic effect of paclitaxel and propolis on lipid peroxidation and antioxidant system in 7,12 dimethyl benz(a)anthracene-induced breast cancer in female Sprague Dawley rats. *Life Sci, 78*(24), 2820-2825. doi:10.1016/j.lfs.2005.11.005

Pieniazek, A., Czepas, J., Piasecka-Zelga, J., Gwozdzinski, K., & Koceva-Chyla, A. (2013). Oxidative stress induced in rat liver by anticancer drugs doxorubicin, paclitaxel and docetaxel. *Adv Med Sci, 58*(1), 104-111. doi:10.2478/v10039-012-0063-1

Pusztai, L., Mendoza, T. R., Reuben, J. M., Martinez, M. M., Willey, J. S., Lara, J., . . . Hortobagyi, G. N. (2004). Changes in plasma levels of inflammatory cytokines in response to paclitaxel chemotherapy. *Cytokine, 25*(3), 94-102. doi:10.1016/j.cyto.2003.10.004

Rowinsky, E. K. (1997). The development and clinical utility of the taxane class of antimicrotubule chemotherapy agents. *Annu Rev Med, 48*, 353-374. doi:10.1146/annurev.med.48.1.353

Sauter, K. A., Wood, L. J., Wong, J., Iordanov, M., & Magun, B. E. (2011). Doxorubicin and daunorubicin induce processing and release of interleukin-1beta through activation of the NLRP3 inflammasome. *Cancer Biol Ther, 11*(12), 1008-1016. doi:10.4161/cbt.11.12.15540

Sevko, A., Michels, T., Vrohlings, M., Umansky, L., Beckhove, P., Kato, M., . . . Umansky, V. (2013). Antitumor effect of paclitaxel is mediated by inhibition of myeloid-derived suppressor cells and chronic inflammation in the spontaneous melanoma model. *The Journal of Immunology, 190*(5), 2464-2471.

Sirtori, C. R. (2001). Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile. *Pharmacological Research, 44*(3), 183-193.

Süzgeç-Selçuk, S. (2012). Türkiye'deki eczanelerde bulunan bitkisel ilaçlar.

Swain, M. G., Beck, P., Rioux, K., & Le, T. (1998). Augmented interleukin-1β–induced depression of locomotor activity in cholestatic rats. *Hepatology, 28*(6), 1561-1565.

Tozkoparan, B., & Aytaç, S. P. (2007). Kanser kemoterapisinde terapötik hedef olarak glutatyon s-transferazlar. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*(2), 139-164.

Turner, M. D., Nedjai, B., Hurst, T., & Pennington, D. J. (2014). Cytokines and chemokines: at the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research, 1843*(11), 2563-2582.

Türker, F., & Kayaalp, S. (2002). Kanser kemoterapisinin esasları ve antineoplastik ilaçlar. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Ankara: Feryal Matbaacılık*, 380-415.

Vennila, R., Thirunavukkarasu, S., & Muthumary, J. (2010). In vivo studies on Anticancer Activity of Taxol Isolated from An Endophytic fungus pestalotiopsis pauciseta SACC. VM1. *Asian Journal of pharmaceutical and clinical research, 3*(4), 30-34.

Vyas, D., Laput, G., & Vyas, A. K. (2014). Chemotherapy-enhanced inflammation may lead to the failure of therapy and metastasis. *OncoTargets and therapy, 7*, 1015.

Wang, Y. F., Chen, C. Y., Chung, S. F., Chiou, Y. H., & Lo, H. R. (2004). Involvement of oxidative stress and caspase activation in paclitaxel-induced apoptosis of primary effusion lymphoma cells. *Cancer Chemother Pharmacol, 54*(4), 322-330. doi:10.1007/s00280-004-0831-0

Wani, M. C., Taylor, H. L., Wall, M. E., Coggon, P., & McPhail, A. T. (1971). Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from Taxus brevifolia. *J Am Chem Soc, 93*(9), 2325-2327. doi:10.1021/ja00738a045

Wei, Y., Ma, L., Zhang, L., & Xu, X. (2017). Noncovalent interaction-assisted drug delivery system with highly efficient uptake and release of paclitaxel for anticancer therapy. *Int J Nanomedicine, 12*, 7039-7051. doi:10.2147/IJN.S144322

Wen, S., Fu, X., Li, G., He, L., Zhao, C., Hu, X., . . . Hu, X. (2016). Efficacy of tamoxifen in combination with docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer pretreated with platinum-based chemotherapy. *Anticancer Drugs, 27*(5), 447-456. doi:10.1097/CAD.0000000000000350

Xin, W., Zhang, L., Fan, H., Jiang, N., Wang, T., & Fu, F. (2011). Escin attenuates acute lung injury induced by endotoxin in mice. *Eur J Pharm Sci, 42*(1-2), 73-80. doi:10.1016/j.ejps.2010.10.008

Yeşilada, E. (2002). Biodiversity in Turkish folk medicine. In *Biodiversity* (pp. 119-135): Springer.

Zajdel, A., Wilczok, A., Jelonek, K., Musial-Kulik, M., Forys, A., Li, S., & Kasperczyk, J. (2019). Cytotoxic Effect of Paclitaxel and Lapatinib Co-Delivered in Polylactide-co-Poly(ethylene glycol) Micelles on HER-2-Negative Breast Cancer Cells. *Pharmaceutics, 11*(4). doi:10.3390/pharmaceutics11040169

Zang, X., Wang, G., Cai, Q., Zheng, X., Zhang, J., Chen, Q., . . . Zhou, F. (2018). A promising microtubule inhibitor deoxypodophyllotoxin exhibits better efficacy to multidrug-resistant breast cancer than paclitaxel via avoiding efflux transport. *Drug Metabolism and Disposition, 46*(5), 542-551.

Zhang, J. M., & An, J. (2007). Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin, 45*(2), 27-37. doi:10.1097/AIA.0b013e318034194e

Presentation ID/Sunum No= 326

Oral Presentation / Sözlü Sunum

COVID-19 Nedeniyle Yatarak Tedavi Gören Pediatrik Hastalarda Ebeveynlerin Anksiyetesinin Araştırılması

Dr. Hacer Efnan MELEK ARSOY

Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

Giriş

Korona virüs (COVID-19), Çin'den başlayarak tüm dünyaya çok hızlı bir şekilde yayılarak toplumun mental sağlığını da etkileyen akut bulaşıcı bir salgınına neden olmuştur (Bao ve ark., 2020). Salgın sadece viral enfeksiyondan ölüm riskini değil, aynı zamanda Çin'deki ve dünyanın geri kalanındaki insanlara dayanılmaz psikolojik baskı ve sorunları beraberinde getirmiştir (Xiao, 2020; Duan ve Zhu, 2020). Hastaneye yatışların artması ile mali sorunların yanı sıra sosyolojik sorunlar da ortaya çıkmıştır. Hasta olanların etkilenmesi yanı sıra hastaya bakım verenlerin de etkilenmesi olasıdır. Çalışmamızda COVID-19 nedeniyle yatarak tedavi gören çocuk hastalara bakım verenlerin kaygı/anksiyete durumunun araştırılması planlanmıştır. Özellikle bu konumdaki ebeveynlerde çocuğun hastalığı hakkındaki bilinmezler ve bulaşıcılığı yüksek olan bu salgın hastalıkta izolasyon kurallarına dikkat ederek hasta yanında refakatçi kalmak duygu durumlarını etkileyebilir. Bu çalışmanın amacı göz ardı edilmemesi gereken bir konu olan ebeveynlerin anksiyete-korku durumunu değerlendirmek ve anksiyete durumlarında artış varsa bunun olası sebeplerini incelenmek, hastanede yatış sürecinde bu kaygıyı azaltmak için yapılabileceklerin tartışılmasıdır.

Yöntem

Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk COVID servisinde yatarak tedavi alan çocuk hastaların, hastanede yatarak tedavi aldıkları süreç içinde bakım veren 60 ebeveyn çalışmaya katılmıştır. Anket öncesinde çalışmanın amacı ve yöntemi anlatıldıktan sonra bilgilendirilmiş gönüllü onam formları verilmiştir. Bire bir görüşme yöntemi kullanılmıştır. Soruların içeriği genel ve sosyo demografik özellikleri, kaygı durumunun değerlendirilmesini hedefleyecek şekilde düzenlenmiştir. Ebeveynlerin bu süreç içindeki kaygısal etkilenimini ölçmek amacıyla Beck Anksiyete Ölçeği ve anksiyetenin durumluluk ve süreklilik değerlerini ölçen Durumluk–Sürekli Anksiyete Ölçeği (STAI-1, STAI-2), COVID-19 Korkusu Ölçeği uygulanmıştır. COVID ile ilişkisini daha net belirlemek adına çocuklarının beslenme, aktivite ve uyku düzenlerindeki değişikliği ile de ilgili soru sorulmuştur. Kronik kalp hastalığı, diyabet, böbrek yetmezliği, immün yetmezlik gibi hastalığı bulunan çocukların ebeveynleri ile psikiyatrik hastalık tanısı olan ebeveynler çalışmaya dahil edilmemiştir.

COVID-19 Korkusu Ölçeğini (FCV-19S) yeni bir ölçektir. Bu ölçek Ahorsu ve ark. tarafından 2020 yılında oluşturulmuştur. Bireylerin COVID-19 korkusunun şiddetini ölçer. Yedi maddelik bir ölçektir ve sağlam psikometrik özelliklere sahip sabit tek boyutlu bir yapıya sahiptir. Ölçeğin iç tutarlılığı ve test-tekrar test güvenilirliği ($\alpha = 0.82$ ve ICC = 0.72) kabul edilebilir düzeydedir. Katılımcılardan, beş maddelik cevap seçenekleri ile ifadelere katılma düzeylerini belirtmeleri istenir. Cevaplar arasında "kesinlikle katılmıyorum", "katılmıyorum", "ne katılıyorum ne katılmıyorum", "katılıyorum" ve "kesinlikle katılıyorum" bulunmaktadır. Her soru için minimum puan 1 ve maksimum puan 5'tir. Her bir madde puanı toplanarak toplam puan (7 ile 35 arasında) hesaplanır. Puan ne kadar yüksekse, COVID-19 korkusu o kadar yüksektir.

Durumluk–Sürekli Anksiyete Ölçeği (STAI-1, STAI-2), anketi kullanılmıştır (Van Knippenberg, Duivenvoorden, Bonke ve Passchiner, 1990) . Kaygı durumlarını izlemek için kullanılan ve anksiyetenin iki kavramını, yani bir kaygı durumu ve bir endişeli özelliği ölçmek için oluşturulan iki farklı ölçekten olur. Her ölçek 1 ile 4 arasında değişen puanlara sahip 20 ifadeden oluşmaktadır. Her ölçeğin toplam puanı 20 ile 80 puan arasında değişmekte olup, yüksek kaygı düzeylerini göstermektedir (Gorestein C et al., 1996; Spielberg CD et al.,1970).

Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ), depresyon semptomlarından bağımsız olarak anksiyete semptomlarını değerlendirmek için geliştirilmiştir. Ayrıca depresif hastalarda anksiyete belirtilerinin yoğunluğunu değerlendirir. Tipik anksiyete belirtilerini somatik, duygusal ve bilişsel olarak yansıtan 21 maddeden oluşur. Bu, sıfırdan (hepsine) üçe (ciddi şekilde) değişen dört noktalı bir ölçektir. Anksiyete seviyesi minimal (1-9 puan), hafif (9-18), orta (19-30) ve şiddetli (31-63) olarak hesaplanır. (Beck AT et al., 1993)

Çocuğun yanında kalan refakatçisine 15 soru içeren sosyodemografik bilgiler anketi verildi. 12 soru ebeveynin sosyal ve aile değişkenlerini değerlendirmekte ve üçü pediyatrik hastanın klinik değişkenlerini değerlendirmektedir.

Girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulundan 28.09.2020 tarihinde Sakarya Üniversitesi'nden etik kurul onayı alınmıştır.

İstastistik yöntemleri : Sayısal değişkenleri karşılaştırmak için parametrik olmayan Kruskal-Wallis testi kullanıldı. İstatistiksel testler için benimsenen anlamlılık seviyesi% 5'ti, yani istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç için p değeri 0,05'e eşit veya daha düşüktü ($p < 0,05$). Anlamlı olmayan sonuçlar bu çalışmada tartışılmamıştır. Toplanan veriler Windows 7 için Excel'e (Microsoft Office 2007) girildi ve ardından SPSS - System for Windows (İstatistiksel Analiz Sistemi), sürüm 19'a (SAS Institute Inc., 2002-2003, Cary, NC, ABD) aktarıldı.

Sonuçlar

Çalışmamıza toplam 60 ebeveyn katıldı. Katılımcıların %90'ı anneleri (n=54), %8 i babaları (n=4), %2 kardeş ve ikinci derece akrabadan (n=2) oluşmaktaydı. Annelerin yaş yüzdesi 19-29 yaş arası %35 (n=19), 30-39 yaş arası % 39 (n=21) , 40-49 yaş arası %14 (n=8), 50- 80 yaş arası %12 (n=6) idi. Katılımcıların hepsi cinsiyet fark etmeksizin okur yazar, %40'ı (n=24) ilkokul mezunu, % 35'i (n= 21) lise ve % 25'i (n= 15) üniversite mezunu idi. Medeni durumları %95'i evli, %5'i boşanmış olarak saptandı. Katılımcılar ekonomik durumunu % 10 (n=6) çok kötü, %20 (n=12) kötü, % 65 (n=39) orta, %3 (n=2)iyi ve %2 (n=1) çok iyi olarak tarifledi. Evde eş ve çocuklar olarak yaşayan katılımcı yüzdesi %70 (n=42) idi. Eş, anne-baba ve çocuklar şeklinde daha kalabalık yaşayan aile oranı %25 iken eş, kayınvalide-kayınpeder ve çocuklarla yaşayan oran %5 idi. Tek çocuk sahibi olan ebeveyn oranı %40, iki çocuk %35 ve üç çocuk sahibi olan oran %20, dört çocuğu olan ebeveyn %5 idi. Annelerin %70'i ev hanımı, %15 i pandemi boyunca çalışmamıştı. Katılımcıların % 8'ini kronik hastalık öyküsü vardı. COVID-19 tanısı aldıktan sonra çocukların uyku düzeninde %15'inde bozulma fark edilmiş; %55'inde iştahta azalması olmuş, %30'u gün içi aktivitesi azalmış. Bu değişiklikler annelere uygulanan BAÖ, STAI 1 ve 2 anket sonuçları ile arasında ilişki saptanmamıştır.($p>0,1$) Bakım verenlerin% 29,4'ünde yüksek düzeyde anksiyete belirtileri mevcuttu. Durumluk (STAI-1) ve süreklilik (STAI-2) anksiyete puan ortalamaları sırasıyla, 49.8±5.8 (35-64), 46.3±5.4 (34-63) idi ve durumluk anksiyete puanları süreklilik anksiyete puanlarından anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). STAI-1 ve STAI-2 ölçeğinde kadınların erkeklere göre daha yüksek düzeyde anksiyeteye sahip oldukları belirlendi ($p <0.05$). Bunun dışındaki sosyo demografik verilerle anlamlı ilişkisi saptanmadı. Eğitim düzeyi arttıkça ile anlık kaygının anlamlı olarak azaldığı görülmüştür. BAÖ, ebeveynlerde 7,6 ± 1.3 olarak tespit edildi. STAI ile arasında korelasyon saptanmadı. COVID-19 korkusu, sosyodemografik verilerden etkilenmemiş olup, analiz sonuçlarına göre STAI-1'e göre COVID-19 korku düzeyi anlamlı farklılaşma göstermektedir. ($p=0,04$)

Tartışma

Hasta çocuğun bakımında ve refakatinde ebeveynlerin etkilenmeleri olasıdır. COVID-19 genellikle çocukların ve ebeveynlerinin yaşam kalitesini etkiler. Bu durumda ebeveynler, hasta çocuğun, hastanın kardeşlerinin ve hatta diğer aile üyelerinin bakıcılığı rollerinin talepleri nedeniyle sosyal ve eğlence faaliyetlerinin çoğunu terk ederler ve kendi sağlıklarını ihmal ederler. Bu nedenle hastalığın talepleri, izolasyon ve bakım sunmanın etkileri, aile bakım verenlerinin yaşam kalitesini, sağlığını, kişisel ve sosyal düzeyler üzerinde etkilemesinin yanı sıra, depresyon gibi ilişkili duygusal ve fiziksel bozukluklara karşı savunmasızlıklarını artırmaktadır(Toledano, Contreras-Valdez et al.,2018). Bakım verende ortaya çıkan bu anksiyete; bilişsel bozukluk semptomlar (unutkanlık, dikkat eksikliği, konsantre olamama), fizyolojik semptomlar (nörodermatit, kesintili uyku, iştah değişiklikleri), psikososyal semptomlar (ajitasyon, ilgi kaybı, fiksasyon) a neden olabilir. (Cousino MK et al., 2013) Kronik hastalığı olan ya da yenidoğan ve çocuk yoğun bakımda kalan çocukların ebeveynlerine çeşitli testleri yapılarak depresyon gibi bulguların yanı sıra anlık kaygınında arttığı gösterilmiştir (Horn M et al.,2001; Miles MS,2009; Segre LS et al.,2014).

Pandemi süreci yönetiminde izolasyon önemli basamaklardandır ve çocuklar üzerinde etkisi olduğu bilinmektedir (Koller DF et al.,2006). Bu durum asemptomatik hastalarda geçerli olduğu gibi hastaneye yatış gerektiren kriterler sahip hastalar için de geçerlidir. Çocuk hastalarda klinik geniş bir yelpazede seyredebilir ve bu nedenle çocuk hastalarda da hastaneye yatış söz konusudur. Bu yatışlarda erişkinden farklı olarak hasta yanında ebeveynin refakatçi olarak kalması gerekmektedir. Özellikle bu konumdaki ebeveynlerin duygu durumunu, çocuğun hastalığı hakkındaki bilinmezler ve izolasyon kurallarına dikkat ederek yüksek bulaşıcılığı olan bu salgın hastalıkta refakatçi kalmak etkileyebilir. Bunun daha önceki örnekleri influenza salgını sırasında da tespit edilmiştir (Koller DF et al.,2006; Elizarrarás-Rivas J et al.,2010). Kronik hastalığı olan ve kemik iliği nakli sırasında refakatçi olarak bulunan annelerde yapılan çalışmada ebeveynin kaygı durumunun artması ve psikolojik destek alamaması, verilen bakımda eksikliklerden, hastaneye yatıştan çekinmesine kadar birçok durumu etkileyebileceği gösterilmiştir (Manne S et al., 2004). Ayrıca yaşadığı tüm olumsuz duyguları çocuğa aktarması ile sonuçlanabilir.

Salgın hastalıklar ve pandemilerle ilgili önceki çalışmalar, bu zamanlarda sağlıkla ilgili kaygı ve endişelerin yaygın olduğunu göstermiştir (Jungmann SM et al., 2020) Çin'de yakın zamanda yapılan bir çalışmada, genel olarak, COVID-19 salgını sırasında anksiyete ve depresyon prevalansı sırasıyla yaklaşık % 8,3 ve % 14,6 olarak bulundu (Lei ve Huang et al.,2020).

Çalışmamızın amacı da bu bilgiler ışığında ebeveynlerin anksiyete durumunu değerlendirmek ve kaygı durumlarında artış varsa bunun olası sebeplerini incelenmek, hastanede yatış sürecinde bu kaygıyı azaltmak için yapılabileceklerin tartışılmasıdır. Bakım verenlerin% 29,4'ünde yüksek düzeyde anksiyete belirtileri mevcuttu. COVID-9 hastalarına bakım verenleri için BAÖ'nin psikometrik özellikleri hakkında bilgi mevcut değildir. Fakat daha önce yapılmış kronik hastalığı olan aile bireylerinde bu anksiyete envanteri uygulanabilir olarak bulunmuştur. COVID-19 nedeniyle hastaneye yatış kronik bir süreci içermediğinden dolayı anlamlılık düzeyi yüksek anksiyete ya da depresyon ortaya çıkması beklenmemektedir.

Bizim çalışmamızda durumluk anksiyetesi ile süreklilik anksiyetesi arasında anlamlı korelasyon olmasının yanı sıra, durumluk kaygı ölçeğinin sürekli kaygı ölçeğinden yüksek olması hastanede COVID-19 nedeniyle yatışın ebeveynin anksiyete düzeyinin arttığını göstermektedir. COVID-19 korkusu ölçeğinin erkek ve kadınlarda benzer düzeyde olması literatürü desteklememektedir. Bakioğlu, Korkmaz ve Ercan (2020) ise 960 yetişkin bireyle yaptığı araştırmada COVID-19 korkusunun kadınlarda anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu bulmuştur. Fakat buna rağmen çalışmamızda kadınlarda durumluk anksiyetesi daha yüksek bulunmuştur.

Anksiyete bozukluğu olan bireyler aşırı korku ve / veya endişe yaşarlar ve bu genellikle uyumsuz bir kaçınma modeline yol açar (Dozois ve Rnic et al., 2019). Bu sonuçlar ışığında artan ebeveyn kaygısını gidermek için çeşitli önlemler alınması gerekmektedir. İzolasyon sürecinde hemşirelik hizmetlerinin detaylandırılması, viziti yapan hekimin hasta ve ebeveynin psikolojik durumunu genel tababet çerçevesinde değerlendirilmesi yapılabilir. Böylece gerekli hastalara psikolog ya da psikiyatrist desteği uygun koşullar sağlanarak verilebilir. COVID-19 korkusunun giderilmesi direkt korele olduğu kaygınında azalmasını sağlayacaktır. Vizitler sırasında motive edici ve rahatlatıcı kısa konuşmalar yapılabilir. Çocuklara ve ebeveyne hastalık ile ilgili bilgilendirici broşürler verilmesi bilgi eksikliğine bağlı kaygılanmayı ve COVID-19 korkusunu azaltması beklenir. Eğitim düzeyi ile kaygının ters korelasyonun olması bunu desteklemektedir. Hastane odasında televizyon ya da sosyal medyaya ulaşım kolaylığı sağlanabilir. Farklı ve kişinin fikirleri alınarak hazırlanan yemek menüleri, ara öğün ikramlar ile duygu durumunun olumlu etkilenmesi sağlanabilir. Uygun fiziki koşullar sağlanarak belli sürelerde dönüşümlü açık havaya çıkması

sağlanabilir. Çocuklara ve ebeveynlere yaşlarına uygun olarak boyama kitabı, el işi gibi aktivitelerle destek olunabilir. Refakatçinin uyku kalitesi ve süresi için destekleyici önlemler alınabilir (Duman et al., 2020).

Sonuç olarak; ebeveynin COVID-19'a bağlı korku ve stres düzeyinin orta düzeyde olduğu, annelerin babalara göre kaygısının daha yüksek olduğu aynı zamanda kaygının eğitim ile ters orantılı olduğu görülmüştür. Anksiyete durumunun artması verilen bakımda eksikliklerden, hastaneye yatıştan çekinmesine kadar birçok durumu etkileyebilir. Ayrıca yaşadığı tüm olumsuz duyguları çocuğa aktarması ile sonuçlanabilir.

Kaynakça

Ahorsu, D.K., Lin, C.Y., Imani, V., Saffari, M., Griffiths, M.D., Pakpour, A.H. The Fear of COVID-19 Scale: development and initial validation. Int. J. Men. Hea. Addi. 2020 doi: 10.1007/s11469-020-00270-8.

Bakioğlu, F., Korkmaz, O., & Ercan, H. Fear of COVID-19 and positivity: mediating role of intolerance of uncertainty, depression, anxiety, and stress. International Journal of Mental Health and Addiction 2020

Y. Bao, Y. Sun, S. Meng, J. Shi, L. **Lu** 2019-nCoV epidemic: Address mental health care to empower society Lancet, 395 (2020), pp. e37-e38

Beck, A.T.; Steer, R.A. *BAI, Beck Anxiety Inventory: Manual*; Psychological Corporation: San Antonio, TX, USA, 1993

Cousino, M.K.; Hazen, R.A. Parenting stress among caregivers of children with chronic illness: A systematic review. *J. Pediatr. Psychol.* 2013, *38*, 809–828.

Dozois ve Rnic 2019 Dozois, D. J. A., & Rnic, K. (2019). Abnormal psychology perspectives. D. J. A. Dozois (Ed.), pp. 48-61, Toronto: Pearson.

L. Duan, G. Zhu Psychological interventions for people affected by the COVID-19 epidemic Lancet Psychiatry, 7 (4) (2020), pp. 300-302

Duman, N . (2020). Üniversite öğrencilerinde covıd-19 korkusu ve belirsizliğe tahammülsüzlük . The Journal of Social Science , 4 (8) , 426-437 . DOI: 10.30520/tjsosci.748404

Elizarrarás-Rivas J,Vargas-Mendoza JE, Mayoral-García M, Matadamas-Zarate J, Elizarrarás-Cruz A, Taylor M. Psychological response of family members of patients hospitalised for influenza A/H1N1 in Oaxaca, Mexico. BMC Psychiatry 2010, 10:104.

Gorestein C, Andrade L. Validation of a Portuguese Version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilians subjects. Braz J Med Biol Res. 1996;29(4):453-7.

Horn M, Gonzalez-Heydrıchm J, Dahlmeıererıckson J. Illness-Related Concerns Of Mothers Of Children With Congenital Heart Disease. Journal Of The American Academy Of Child & Adolescent Psychiatry. Volume 40, Issue 7, July 2001, Pages 847-854.

Jungmann SM, Witthöft M. Health anxiety, cyberchondria, and coping in the current COVID-19 pandemic: which factors are related to coronavirus anxiety? *J Anxiety Disord*. 2020; 73:102239.

Koller DF, Nıcholas DB, Goldıe RS, Gearıng R, Selkırk EK. Bowlby and Robertson Revisited: The Impact of Isolation on Hospitalized Children During SARS JDBP Vol. 27, No. 2 2006.

Lei L, Huang X, Zhang S, Yang J, Yang L, Xu M. Comparison of prevalence and associated factors of anxiety and depression among people affected by versus people unaffected by quarantine during the COVID-19 epidemic in Southwestern China. *Med Sci Monit*. 2020; 26:e924609.

Manne S, DuHamel K, Ostroff J, Parsons S, Martini DR, Williams SE, Mee L ,et al. Anxiety, Depressive, and Posttraumatic Stress Disorders Among Mothers of Pediatric Survivors of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. American Academy of Pediatrics June 2004, 113 (6) 1700-1708.

Miles MS, Carter MC, Spicher C, Hassanein R. Maternal and Paternal Stress Reactions when a Child is Hospitalized in a Pediatric Intensive Care Unit. Issues in Comprehensive Pediatric Nursing Pages 333-342 | Published online: 10 Jul 2009

Segre LS, McCabe JE, Chuffo-Siewert R, O'Hara MW. Depression and Anxiety Symptoms in Mothers of Newborns Hospitalized on the Neonatal Intensive Care Unit. Nurs Res. 2014; 63(5): 320–332.

Spielberg CD, Gorsuch RL, Lushene RE. Manual for the state-trait anxiety inventory. Palo Alto: Consulting Psychologist; 1970.

Toledano-Toledano, F.; Contreras-Valdez, J.A. Validity and reliability of the Beck depression inventory II (BDI-II) in family caregivers of children with chronic diseases. *PLoS ONE* 2018, *13*, e0206917.

Van Knippenberg F.C.E., Duivenvoorden H.J., Bonke B., Passchiner J. Shortening the State-Trait Anxiety Inventory. J. Cli. Epi. 1990;43:995–1000.

Xiao C. A novel approach of consultation on 2019 novel coronavirus (COVID-19)-related psychological and mental problems: structured letter therapy Psychiatry Investig., 17 (2) (2020), pp. 175-176

Presentation ID/Sunum No= 333

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Acil Servisin Covid-19 Öncesi Dönemle Covid-19 Sonrası Dönemin Karşılaştırılması

Exp. Dr. Ramiz Yazıcı[1], Exp. Dr. Bensu Bulut[2]
[1]Hitit Üniversitesi Çorum Erol Olçok Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[2]Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi
**Corresponding Author: Ramiz Yazıcı*

Giriş

Çin'in Hubei eyaletinde bulunan Wuhan şehrinde, pnömoni vakaları olarak klinik seyir gösteren koronavirüs, önemli bir insan ve hayvan patojenidir. Önce Çinde akabinde dünyada salgına dönüşen bu hastalık için Dünya Sağlık Örgütü 2019 koronavirüs hastalığı anlamına gelen Covid-19 tanımlaması yaptı (1). Covid-19'un bulaşma yolları incelendiğinde doğrudan kişiden kişiye solunum yolu iletimi bulaşta birincil yoldur (2). Damlacıklarla veya kontamine yüzeylere dokunarak kontamine olan ellerin gözlere, buruna ve ağza teması ile de hastalık bulaşabilmektedir. Solunum damlacıkları yoluyla yakın mesafeden (iki metre içinde) bulaş mümkün olduğu düşünülmektedir. Söz konusu bulaş yolları dikkate alınarak hastaneler ve Acil servisler yapılanma süreci yaşamış, Covid-19 hastaları ile Covid-19 olmayan hastaların teması mümkün olduğunca kesilmiştir.

Dünya Sağlık Örgütüne göre hafif enfeksiyonlar için iyileşme süresi iki hafta, şiddetli enfeksiyonlar için üç ila altı haftadır (3). Amerika Birleşik Devletleri'inde Covid-19 geçiren hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların yüzde 39'u üçüncü hafta sonunda başlangıç sağlığına kavuştuğunu belirtmiştir (4). İtalyada yapılan bir çalışmada ise hastalığın başlangıcından ortalama 60 gün sonra sadece yüzde 13 hasta semptomsuz olduğu kayıtlara geçmiştir (5).

Solunum yetmezliği, kardiyak ve kardiyovasküler komplikasyonları, tromboembolik komplikasyonları, nörolojik komplikasyonları, enflamatuar komplikasyonları gibi komplikasyonları ile Covid-19 hastalığı sonrası hasta profilinde birtakım değişimler klinisyenler tarafınca farkedilmektedir.

Bu çalışmada amacımız Covid-19 öncesi dönemdeki Acil servise başvurup hastaneye yatışı planlanan hastalar ile Covid-19 sonrası dönemdeki aktif Covid-19 olmayıp hastaneye yatışı yapılan hastaların karşılaştırılarak Covid-19'un genel etkilerini tespit etmektir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Hitit Üniversitesi Çorum Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniğine Eylül-Ekim 2019 Tarihinde Covid-19 öncesi dönemdeki Acil servis ile Eylül-Ekim 2020 Tarihinde Covid-19 sonrası non Covid acil servise başvurmuş ve Acil Tıp Kliniğinden yatış verilen hastalar retrospektif olarak hastane otomasyon sistemi ve hasta dosyaları incelenerek yapıldı.

Tüm istatistiksel veriler Windows için SPSS 20.0 versiyonu programı ile yapıldı. Hastaların demografik incelemesinde betimleyici istatistlik kullanıldı. Çalışmada verileri değerlendirilirken nitel olması halinde Ki-Kare testi uygulandı. Çalışma verileri değerlendirilirken numerik değerler ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. Klinik araştırma kapsamında gerçekleştirilen çalışma ile iki bağımsız grup arasındaki parametrik nitelikte olan ilişki kurulan değişkenlerin kategorik (nominal ya da ordinal), nümerik bağımsız grup olma durumuna göre de istatistiksel değerlendirmelerde t-student testi kullanılmıştır. The results were evaluated for a significance level of $p < 0.05$.

Bulgular

Araştırma kapsamında belirtilen tarihler arasında 2019 yılında toplam 404 hasta acil servisten yatış verilmiştir. Bu hastaların %59.3(n=239) erkek, %40.7(n=164) kadın idi. Hastaların yaş ortalaması 56.2±21.16 yaş idi. Çalışmanın yapıldığı belirtilen aylar arasında 2020 yılında toplam 383 hasta acil servisten yatışı yapılmıştır. Bu hastaların %60.5(n=231) erkek, %39.5(n=151) kadın idi. Hastaların yaş ortalaması 52.9±21.5 yaş idi. Hasta gruplarının yaş ortalaması değerlendirildiğinde; yaş ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu(P=0.030). İki yıl arasında belirtilen tarihlerdeki başvurularda cinsiyetler arası farklılık anlamlı bulunmadı(p=0.728). Her iki grubun yatış tanıları değerlendirildiğinde; tablo 1' de gösterildiği üzere anlamlı farklılık bulundu(<0.001). Özellikle Myokard enfaktüs, Serebrovasküler hastalık, böbrek yetmezliği tanılarında 2020 covid döneminde 2019 noncovid dönemine göre hastaları yüksek bulundu(p=0.03). Bununla birlikte travmatik hasta grubu (üst extremite yaralanamaları) yine anlamlı şekilde yüksek bulundu(p=0.002). Non covid döneminde özellikle apandisit tanılı hastaların yatışı covid dönemine göre anlamlı şekilde yüksekti(<0.01).

Klinik Tanı	**2019 n(%)**	**2020 n(%)**
Myokard enfaktüs	20(5.2)	26(7)
Gastrointestinal kanama	6(1.5)	8(2.1)
Böbrek Yetmezliği	2(0.5)	17(5.2)
Serebrovasküler hastalık	41(10.8)	55(13.9)
Renal hastalıklar	10(2.6)	1(0.5)
KC hastalıkları	3(0.8)	1(0.1)
Pankreatit	3(0.8)	3(0.8)
HT	1(0.5)	3(0.8)
DM	1(0.5)	3(0.8)
Yanık	2(0.5)	5(1.3)
Üst extremite yaralanması	27(5.7)	56(14)
Alt extremite yaralanması	69(15.8)	68(15)
Pnomotorax	1(0.5)	3(0.8)
Apandisit	76(19.6)	46(12.2)
Kolesistit	29(7.5)	30(7.6)
Herni	22(5.4)	18(4.8)
İleus	8(2.1)	12(2.8)
Pnomoni	5(1.4)	7(1.6)
Enfeksiyon	11(2.7)	4(1.3)
Trafik kazasına bağlı yaralanma	11(2.8)	21(5.6)

Tablo 1.Hastaların yatış tanılarına göre dağılımı

Sonuç

Covid-19 geçirmiş hastalarda PCR negatif olduktan sonra dahi akut koroner sendorm, serebrovasküler hastalık, böbrek yetmezliği gibi önemli hastalıkların görülme sıklığı artmaktadır. Yeni başlayan kalp yetmezliği, açıklanamayan kardiyak aritmiler ve EKG'de ST elevasyonu olan Covid-19 geçirmiş hastalarda hedefe yönelik kardiyak değerlendirme yapmak gerekir (6). Çünkü bu hastalarda akut korner sendroma yatkınlık vardır. İnme riski açısından literatür incelendiğinde Covid-19'u daha şiddetli geçirmiş hastalarda inme riskinin 6 kata kadar arttığı görülmektedir (7). Covid-19 sonrası hastalarda akut böbrek yetmezliği, hematüri veya proteinüri sık gözlenmiştir (8). Söz konusu çalışmalar ve bulgular acil hekimlerinin ön tanılarını ve ayırıcı tanılarını şekillendirmesi açısından önemlidir. Covid-19 sonrası hastaların izlenebileceği birimler oluşturmak, hastalık sonrası dönemde görülebilecek sistemik komplikasyonlarla mücadelede önemli bir adım olacaktır.

Kaynaklar

1. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020 (Accessed on novenber 12, 2020).
2. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. Ann Intern Med 2020.
3. World Health Organization Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 24 February 2020. Available at: https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---24-february-2020 (Accessed on novenber 26, 2020).
4. Tenforde MW, Billig Rose E, Lindsell CJ, et al. Characteristics of Adult Outpatients and Inpatients with COVID-19 - 11 Academic Medical Centers, United States, March-May 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020; 69:841.
5. Carfì A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. JAMA 2020; 324:603.
6. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. J Am Coll Cardiol 2020; 75:2352.
7. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol 2020; 77:683.
8. Pei G, Zhang Z, Peng J, et al. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. J Am Soc Nephrol 2020; 31:1157.

Presentation ID/Sunum No= 335

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Acil Serviste Kan Transfüzyonu Yapılan Hastaların İncelenmesi

Exp. Dr. Ramiz Yazıcı[1], Asst. Prof. Dr. Dilek Atik[2]

[1]Hitit Üniversitesi Çorum Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi
[2]Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş

Kan, canlı bir doku olup özelleşmiş yapılardan oluşmaktadır. Kan transfüzyonunun tarihi incelendiğinde kullanımı yüz yıldan daha öncelerine dayandığı anlaşılmaktadır (1). Acil serviste kritik hastalarda uygulanan, önemli bir tedavi olan kan transfüzyonu, aynı zamanda bir çok riski de içermektedir. Kritik hasta yönetiminde kan ve kan ürünü kullanımında risk/yarar açısından hassas bir denge vardır. İmmünolojik reaksiyonlar, yüklenme, koagülopati, hipotermi, akut akciğer hasarı gibi önemli komplikasyonlara neden olması; yaşlı nüfusta artış, modern tıbbın başarılı tedavi yöntemleri ile beklenen yaşam süresindeki artışa bağlı olarak kan ve kan ürününe ihtiyacın artması; temininin zor olması ve maliyetinin yüksek olması nedeniyle doğru endikasyonda ve en az kullanımla uygulama temel prensiptir (2).

Acil transfüzyon nedenlerini, acil servisteki kritik hastalarda sık kullanılan kan ve kan ürünlerini göz önünde bulundurarak sınıflandırıldığında; hemodinamik anstabilite ile seyreden akut kanama, yetersiz oksijen iletimi ile akut anemi ve hasta özelliğine göre hemoglobin konsantrasyonunun 7-8 g/dl'nin altında olması kırmızı kan transfüzyon endikasyonları olarak literatürde geçmektedir (3). Kan ve kan ürün transfüzyonlarının çok çeşitli nedenleri vardır. Koagülasyon anormallikleri durumunda yada yoğun kırmızı kan transfüzyonu ile seyreden aktif kanama bir kan ürünü olan plazma kullanımı için en sık endikasyondur (4). Trombosit kullanım endikasyonlarına bakıldığında aktif kanamayı durdurma ve kanamayı önleme olarak karşımıza çıkar (5).

Bu çalışmada Acil serviste kan ve kan ürünü takılan kritik hastaların demografik özelliklerini, geliş hemoglobin değerlerini inceleyerek yerinde kan ürünü kullanımı noktasında acil hekimine yol gösterici olması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Hitit Üniversitesi Çorum Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniğine 01.01.2019-01.01.2020 tarihleri arasında tedavi olarak kan ve kan ürünü transfüzyonu uygulanan kritik hastalar retrospektif olarak hastane otomasyon sistemi ve hasta dosyaları incelenerek yapıldı.

Tüm istatistiksel veriler Windows için SPSS 20.0 versiyonu programı ile yapıldı. Hastaların demografik incelemesinde betimleyici istatistlik kullanıldı. Çalışmada verileri değerlendirilirken nitel olması halinde ki-kare testi uygulandı. Çalışma verileri değerlendirilirken numerik değerler ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. Klinik araştırma kapsamında gerçekleştirilen çalışma ile iki bağımsız grup arasındaki nonparametrik nitelikte olan ilişki kurulan değişkenlerin kategorik (nominal ya da ordinal), nümerik bağımsız grup olma durumuna göre de istatistiksel değerlendirmelerde Mann- Whitney U testi kullanılmıştır. Sonuçlar $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Araştırma kapsamında 129 hastanın %63.6(n=82) erkek, %36.4(n=47) kadın idi. Hastaların yaş ortalaması 58.9±22 yaş (min:3;max:99) idi. Hemoglobin ortalaması 8.5±3.1 idi. Hastaların klinik sonuçları değerlendirildiğinde; %45.8(n=59) sağlıklı şekilde taburcu, %20.9(n=27) servise yatış, %33.3(n=43) yoğun bakım yatış yapıldı. Hastaların kan trafüzyonu sebebiyet veren acil servis başvuruları değerlendirildiğinde; %31.1(n=40) anemi,%25.5(n=33) Gastrointestinal kanama,% 21.7(n=28) böbrek yetmezliği,%16.3(n=21) trafik kazası, %3.0(n=4) ateşli silah yaralanması,%2.3(n=3) yaralanma idi(Tablo 1). Hastaların acil servis başvurularını travmatik ve nontravmatik olarak 2'ye ayrıldı. Tablo 2' de görüldüğü üzere Gruplar arası cinsiyet ve yaş, hemogram değerlerinde anlamlı farklılık bulundu(<0.05).

Klinik Tanı	**n**	**%**
Anemi	40	31.1
Gastrointestinal kanama	33	25.5
Böbrek Yetmezliği	28	21.7
Trafik Kazası	21	16.3
Ateşli Silah Yaralanması	4	3.0
Yaralanma	3	2.3

Tablo 1.Hastaların Kan transfüzyonuna sebebiyet veren klinik tanıları

	Travmatik	Nontravmatik	P value
Yaş(ortalama±sd)	38.1±19.8	64.4±19.1	<0.001**
Cinsiyet			0.009*
Erkek%(n)	%85.2(23)	%57.8(59)	
Kadın%(n)	%14.8(4)	%42.2(43)	
Hemogram(ortalama±sd)	7.3±2.5	9.5±2.6	<0.001**
"*"ki-kare testi; "**"Mann- Whitney U testi kullanılmıştır.p<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.			

Tablo 2.Hastaların demografik özellikleri

Sonuç

Non travmatik kritik hasta grubu Acil serviste en sık kan transfüzyonuyapılan gruptur. Hébert PC ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kısıtlayıcı transfüzyon stratejisi (hemoglobin değeri 7g/dl nin altı) ile liberal transfüzyon stratejisi (hemoglobin değeri 10g/dl nin altı) karşılaştırılmış ve kısıtlayıcı transfüzyon stratejisinin mortaliteyi azalttığı gözterilmiştir (6). İlave olarak; Acil serviste kan ve kan ürünü kullanımında uygun endikasyona dikkat etmek acil servis yoğunluğu, acil serviste kalış süresinde uzama gibi istenmeyen sonuçları önleyecektir. Mutlak ve acil kan transfüzyon endikasyonu olmadıkça, beklenmeyen ani yoğunluklar oluşabilen ve kendine has bir ritmi olan acil servisler yerine hastanede tanımlanmış kan transfüzyon merkezlerinde ya da yataklı servislerde transfüzyon planlanması hem hasta hem de işleyiş açısından daha uygun ve güvenli olacaktır.

Kaynaklar

1- Hillman RS, Ault KA. Blood Component Therapy. In: Hillman RS, Ault KA, Rinder HM (Eds.). Hematology in Clinical Practice. 4rd ed. New York: Mc Graw Hill, 2005; 431-41

2- Küçüktaş P, Şahin İ, Çalışkan E, Kılınçel Ö. Düzce Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezinde kan ve kan bileşenlerinin kliniklere göre kullanımlarının değerlendirilmesi. Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2019;5(1):25-8. https://doi.org/10.30934/kusbed.460700 5.

3-Retter A, Wyncoll D, Pearse R, et al. Guidelines on the management of anaemia and red cell transfusion in adult critically ill patients. Br J Haematol 2013; 160:445.

4- Gunter OL Jr, Au BK, Isbell JM, et al. Optimizing outcomes in damage control resuscitation: identifying blood product ratios associated with improved survival. J Trauma 2008; 65:527.

5- Slichter SJ. Evidence-based platelet transfusion guidelines. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2007; :172.

6-Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, vd. Kritik bakımda transfüzyon gereksinimlerinin çok merkezli, randomize, kontrollü bir klinik çalışması. Kanadalı Yoğun Bakım Araştırmacılarında Transfüzyon Gereksinimleri, Kanadalı Yoğun Bakım Denemeleri Grubu. N Engl J Med 1999; 340: 409.

Presentation ID/Sunum No= 365

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Akut Apandisitin Nadir Bir Nedeni Amebiazis!

Uzm.Dr.Mehmet Emin Parlak[1]

[1]*Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adıyaman*

Özet

Amaç: Amebiyazis, Entamoeba histolytica (E. histolytica)'nın sebep olduğu, bağırsaklarda görülen protozoal hastalıklardan biridir. Gelişmekte olan ülkelerde Amebiyazis görülme sıklığı oldukça fazladır. Amebiyaz, dünyada sıtmadan sonra en fazla ölüme neden olan hastalık olarak bilinmektedir. Birçok parazit ve virüs gibi E. histolytica genellikle insan dışkısında bulunan kistlerden ya da kontamine gıdalardan bulaşan önemli bir parazittir. Bu çalışmanın amacı çocuklarda akut apandisitin nadir bir nedeni olabilen gastroenterit ve amebiazis konusunda farkındalık yaratmak.

Metod ve Bulgular: Hastanemize karın ağrısı, ishal nedeniyle başvuran, gaita tetkiklerinde amip pozitif saptanan ancak takiplerinde akut apandisit tanısı alan ve opere olan 2 hastanın, geliş şikayetleri, klinik, labotuar ve radyolojik bulguları değerlendirildi. **Sonuç:** Akut apendisitte gastroenterit nedeni olabileceği gibi, E.Histolytica'ya bağlı gastroenterit de akut apendisitin nadir nedeni olabilmektedir. Bu yüzden özellik pediatri kliniklerine gastroenterit tablosuyla başvuran ve karın ağrısı şiddetli olan, takiplerinde iyileşme olmayan hastalarda eşlik eden akut apendisit olabileceği akılda tutulmalı ve bu hastalarda batın USG'nin gerekebileceği unutulmamalıdır

Giriş ve Amaç: Amebiyazis, Entamoeba histolytica (E. histolytica)'nın sebep olduğu, bağırsaklarda görülen protozoal hastalıklardan biridir.[1,2] Gelişmekte olan ülkelerde Amebiyazis görülme sıklığı oldukça fazladır. Amebiyaz, dünyada sıtmadan sonra en fazla ölüme neden olan hastalık olarak bilinmektedir[3]. Birçok parazit ve virüs gibi E. histolytica genellikle insan dışkısında bulunan kistlerden ya da kontamine gıdalardan bulaşan önemli bir parazittir.[4]

Bu çalışmanın amacı çocuklarda akut apandisit tanısında gecikmenin nadir bir nedeni olabilen amebiazis konusunda farkındalık yaratmak.

Metod ve Bulgular: Hastanemize karın ağrısı, ishal nedeniyle başvuran, gaita tetkiklerinde amip pozitif saptanan ancak takiplerinde akut apandisit tanısı alan ve opere olan 2 hastanın, geliş şikayetleri, klinik, labotuar ve radyolojik bulguları değerlendirildi.

OLGU 1

14 yaş erkek hasta, 2 gün önce başlayan karın ağrısı, ishal , kusma şikayetiyle polikliniğe başvurdu. Karın ağrısı önce göbek çevresinde başlayıp daha sonra sağ alt kadranda lokalize olmuş. İshali başlangıçta günde 5-6 kez sulu ve kokuluyken , daha sonra sıklığı armış ve kanlı olmaya başlamış. Hastanın yapılan fizik incelemesinde batında barsak sesleri artmış olup palpasyonla hassasiyeti mevcuttu. Bakılan tetkiklerinde Wbc:13.300, %78 nötrofil hakimiyeti mevcuttu. Crp:15mg/dl, elektrolitleri normal sınırlarda geldi. Gaita tetkikinde entemobae histolytica kistleri, trofozitleri görüldü.

Hastaya intravenöz mayi, parasetamol ve metronidazol başlandı. Ancak takiplerinde şikayetlerinde gerileme olmayan ve karın ağrısının sağ alt kadranda lokalize olan hastaya acil batın ultrasonografisi çekildi. Batın USG'de akut apandisitin ekarte edilememesi üzerine, hasta çocuk cerrahi ile konsulte edilerek Batın Tomografisi çekildi. Acil batın tomografisinde: Apandiks çapı 1 cm olup apendiks lümeninde apendikolit izlendi. Apendiks çevresinde yağlı dokuda inflamasyon bulguları ve mezenterik yağlı dokuda lenfadenopatiler izlenmiştir'' şeklinde rapor edildi.

Şekil 13: Apendiks çapı belirgin artmış, erektil ve inflame görünümdedir. Apendiks çıkım düzeyinde apendikolit izlendi. Ayrıca mezenterik yağlı dokuda çok sayıda lenfadenopati ve lenf nodları izlenmiştir. Görünüm akut apandisit ile uyumlu olarak değerlendirilmiş.

Hasta akut apandisit, amebiazis tanılarıyla opere edildi. Patoloji sonucu: ''Tek parça halinde gönderilen 7cm uzunluğunda 1 cm çapında apendektomi materyelidir. Materyal dış yüzeyden incelendiğinde damarlarda belirginleşme izlendi. Materyal seri kesitlerde incelendiğinde lümende feçes izlendi. Patolojik tanı: akut perfore apendisit +periapendisit'' şeklinde rapor edildi. Hasta operasyondan sonra 5.günde komplikasyonsuz olarak taburcu edildi

OLGU 2

Dış merkezde ishal yakınması nedeniyle yatarak tedavisi düzenlenen 17 yaşındaki bayan hastanın şikayetleri geçmeyince acil servisimize sevki yapılıyor. Üç gündür ishali olan hastanın ilk muayenesinde vital bulguları şöyleydi; TA: 110/76 mmHg, nabız: 95 /dakika, solunum sayısı: 22/dakika ve vücut ısısı 36.8 °C idi. Genel durumu orta olan hastanın şuuru açık koopere ve oryantasyonu tamdı. Abdomen muayenesinde yaygın hassasiyet, musküler defans ve bağırsak seslerinde artış saptanan hastaya damar yolu açılarak serum fizyolojik infüzyonu başlanıldı. Hastanın yapılan laboratuvar tekiklerinde, lökosit 18.9 bin/mL, hemoglobin 11.8 g/dL, CRP: 18 mg/dL, elektrolitleri normal sınırlardaydı. İdrar incelemesinde lökosit 1/HPF ve eritrosit 8/HPF bulundu. Gaita tetkikinde entemobae histolytica kistleri, trofozitleri görüldü. Acil abdomen ultrasonografi incelemesinde; ''presplenik ve Morrison boşluğunda serbest mai, bağırsak ansları arası hafif yoğun içerikli mayi izlenmiştir'' şeklinde rapor alınmıştır. Çocuk cerrahi konsültasyonu istenilen hastanın operasyon amaçlı çocuk cerrahi servisine yatışı yapılarak acil appendektomi yapıldı. Ameliyat sonrası 5. günde hasta cerrahi şifa ile taburcu edildi

Tartışma:

İnsanlarda parazitlere bağlı enfeksiyonlar binlerce yıldır bilinmektedir [5]. Amebiasis dünyada paraziter hastalıklardan ötürü ikinci önde gelen ölüm nedenidir ve ağırlıklı olarak hijyenik koşulların olmaması nedeniyle ortaya çıkar [6, 7]. Entamoebanın genetik olarak birbirinden farklı iki türü olan E.dispar ve E.histolytica patojen olarak bulunur. Tanı Entamoebanın dışkıda veya hastaların kolon mukozasında gösterilmesine dayanır, serolojik testler de yapılabilir[6]. Apandisit, % 8 görülme oranı ile akut batının en yaygın nedenidir. Apandisit, apendiks lümeninin tıkanmasına bağlı olarak ortaya çıkar, bu fekalitler, lenfoid hiperplazi, yabancı cisimler, tümörler ve parazitleri içeren çeşitli nedenlerden kaynaklanabilir [8]. Bizim durumumuzda olduğu gibi. E. histolytica'ya bağlı akut apandisit % 0.5-2.3 insidansla nispeten nadirdir [9] Akut amebik apandisit için spesifik bir semptom yoktur ve klinik olarak amebik olmayan apandisitten ayırt edilemez [7]. Ancak bizim vakamızda hasta polikliniğimize kanlı ishal şikayeti ile başvurdu daha sonra şiddetli karın ağrıları devam etmesi üzerine akut apandisit düşünüldü.

Tedavi genellikle amebik olmayan apandisit ile aynıdır, ancak akut amebik apandisitin postoperatif komplikasyon oranı amebik olmayan apandisit vakalarından daha yüksek olduğu için, metronidazol tedavisi en az 5 gün boyunca, tüm histopatolojik olarak doğrulanmış vakalarda uygulanmalıdır [7, 10].

Sonuç: Akut apendisit gastroenterit nedeni olabileceği gibi, E.Histolytica'ya bağlı gastroenterit de akut apendisitin nadir nedeni olabilmektedir. Bu yüzden özellik pediatri kliniklerine gastroenterit tablosuyla başvuran ve karın ağrısı şiddetli olan, takiplerinde iyileşme olmayan hastalarda eşlik eden akut apendisit olabileceği akılda tutulmalı ve bu hastalarda batın USG'nin gerekebileceği unutulmamalıdır.

Referanslar

1. Beyhan YE, Yılmaz H, Cengiz Z. Amebiyaz üpheli hastaların dıkı örneklerinde nativ-lugol ve ELISA ile entamoeba spp. yaygınlı¤ının aratırılması: retrospektif bir çalıma. Türkiye Parazitoloji Dergisi 2016;40:59-62.

2. Tuncay S, Inceboz T, Över L, Yalçın G, Usluca S, ahin S ve ark. Dıkıda entamoeba histolytica'nın saptanmasında kullanılan yöntemlerin birlikte de¤erlendirilmesi. Türkiye Parazitoloji Dergisi 2007;31:188-93.

3. Stanley SL Jr. Amoebiasis. Lancet 2003;361:1025-34.

4. Sugeçti S, Koçer F. Akut gastroenteritli çocuklarda immünokromatografik olarak enterik adenovirus ve rotavirus antijen varlı¤ının mevsimsel prevelansı. J Pediatr Inf 2016;10:41-2.

5. Cox FE. History of human parasitic diseases. Infect Dis Clin North Am 2004;18:171–88. 10.1016/j.idc.2004.01.001.

6. Alavi K. Amebiasis. Clin Colon Rectal Surg 2007;20:033–7. 10.1055/s-2007-970198.

7. Otan E, Akbulut S, Kayaalp C. Amebic acute appendicitis: systematic review of 174 cases. World J Surg 2013;37:2061–73. 10.1007/s00268-013-2079-5.

8. Bhangu A, Søreide K, Di Saverio S, Assarsson JH, Drake FT. Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. Lancet 2015;386:1278–87. 10.1016/s0140-6736(15)00275-5.

9. Hegazi MA, Patel TA. Acute amoebic appendicitis: case reports and review of parasitic appendicitis. J Pediatric Infect Dis Soc 2012;2:80–2. 10.1093/jpids/pis082.

10. Guzmá N-Valdivia G. (2006). Ó 2006 by the Socié té Internationale de. Chirurgie World J Surg, 30. 10.1007/s00268-005-0104-z

11. Essomba A, Chichom Mefire A, Fokou M, Ouassouo P, Masso Misse P, Esiene A, et al. Les abdomens aigus d'étiologie parasitaire: analyse d'une série rétrospective de 135 cas. Ann Chir 2006;131:194–7. 10.1016/j.anchir.2005.12.004.

Presentation ID / Sunum No= 368

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Pemfiguslu Hastalarda Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi*

Uzm. Dr. Goncagül BABUNA KOBANER, Prof. Dr. Rıfkiye KÜÇÜKOĞLU

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

**Aynı başlıklı tıpta uzmanlık tezinden üretilmiştir.*

Özet

Giriş ve Amaç: Pemfigus, deri ve/veya mukozaları etkileyerek şiddetli seyredebilen, nadir görülen kronik bir otoimmun büllü hastalık olup hastaların yaşam kalitesini ve duygu durumunu olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bu çalışmada, pemfigusun hastaların genel ve dermatolojik yaşam kalitesi ile duygu durumu üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Gereç ve Yöntemler: Prospektif, vaka-kontrollü, tek merkezli klinik çalışmamız, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Büllü Hastalıklar Polikliniği'nde, Temmuz 2009-Temmuz 2010 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışmaya, 75 pemfigus hastası ve 76 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 151 kişi dahil edilmiştir. Çalışmada veri toplama araçları olarak, Türkçe validasyonu yapılmış ölçekler olan "Kısa Form-36 (KF-36)", "Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ)" ve "Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADÖ)" kullanılmıştır. Elde edilen bulgular, istatistiksel açıdan analiz edilerek literatür verileri ışığında tartışılmıştır. Bulgular: Kısa Form-36'nın fiziksel işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, vitalite (canlılık/enerji), sosyal işlevsellik, emosyonel rol güçlüğü ve mental sağlık alt boyutları ile fiziksel komponent ve mental komponent özet ölçek puanlarının, pemfiguslu hastalarda sağlıklı gönüllülere göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır ($p<0.01$). Pemfigus hastalarının ortalama DYKİ total skoru, hastalığı aktif olanlarda 9.22±6.45 olarak bulunmuştur. Dermatolojik yaşam kalitesini en olumsuz yönde etkileyen faktörün, hastalığın yol açtığı kaşıntı, ağrı, acı ve yanma gibi deri semptomları (1.44±1.55) olduğu görülmüştür. Hastalıktan en fazla etkilenen yaşam alanının ise iş/çalışma hayatı (0.69±1.03) olduğu saptanmıştır. Pemfiguslu hastalarda depresyon görülme oranı %50.7 (n=38/75) olarak bulunmuş, hastaların %25.3'ünde (n=19/75) depresyona anksiyetenin de eşlik ettiği tespit edilmiştir. Sonuç: Sonuç olarak çalışmamızda, pemfigusun hastaların hem genel hem de dermatolojik yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir. Ayrıca, hastaların yarısında depresyon, dörtte birinde ise depresyon ve anksiyete saptanmış, psikiyatrik komorbidite varlığının pemfiguslu hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen bir faktör olduğu tespit edilmiştir. Pemfigusun hastaların yaşam kalitesi ve duygu durumu üzerine olan etkisinin araştırılmasında KF-36, DYKİ ve HADÖ ölçeklerinin birlikte kullanılması etkin, güvenilir ve tutarlı bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Deri hastalıkları, pemfigus, yaşam kalitesi, depresyon, anksiyete, anketler

Quality of Life Assessment in Patients with Pemphigus

Abstract

Background and Objective: Pemphigus is a rare and highly disabling chronic immunobullous disease of the skin and/or mucous membranes that may impair patients's quality of life (QoL) and psychological well-being. This study aimed to investigate the impact of pemphigus on the general and dermatological QoL, and emotional status of the patients. Material and Methods: This prospective, case-controlled, single-center clinical study was performed in the Bullous Diseases Outpatient Clinic in the Department of Dermatology

and Venereology at Istanbul Medical Faculty of Istanbul University, between July 2009-July 2010. The study included a total of 151 adult participants, 75 pemphigus patients and 76 healthy volunteers. Turkish validated instruments including the "Short Form-36 (SF-36)", "Dermatology Life Quality Index (DLQI)", and "Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)" were used in the study. Results: The physical functioning, role-physical, bodily pain, vitality, social functioning, role-emotional and mental health scores, as well as the physical and mental component scores of SF-36 were found to be significantly lower ($p<0.01$) in pemphigus patients. The mean DLQI total score was 9.22±6.45 in patients with active disease. Skin symptomatology including itching, soreness, pain, and stinging (1.44±1.55) was found to have the worst impact on dermatological QoL, whereas work/study life (0.69±1.03) was found to be the most affected area. Depression was detected in 50.7% (n=38/75) of pemphigus patients and anxiety coexisted with depression in 25.3% (n=19/75) of patients. Conclusion: Our study demonstrated a strong impact of pemphigus on patients's both general and dermatological QoL. Moreover, half of patients had depression and one-fourth of patients had anxiety coexisted with depression. The presence of psychiatric comorbidity was found to be a factor further decreasing QoL in pemphigus. Combined use of SF-36, DLQI, and HADS was found to be effective, reliable and consistent in the assessment of QoL and emotional status in patients with pemphigus.

Keywords: Skin diseases, pemphigus, quality of life, depression, anxiety, questionnaires

1. Giriş

Pemfigus, nadir görülen, deri ve/veya mukozaları etkileyerek şiddetli seyredebilen, kronik seyirli bir otoimmun büllü hastalık grubudur. Genellikle orta yaşlarda görülen ve cinsiyet ayrımı gözetmeyen bir hastalık olsa da, bazı bölgelerde kadınlarda daha sık bildirilmiştir (1-8). Pemfigusun klinik tablosu oldukça zengin olup, tipik olarak deri ve/veya mukozalarda yerleşen ince tavanlı, basıya dayanıksız, gevşek büller ve bu büllerin açılmasıyla ortaya çıkan erozyonlar ile karakterizedir. Etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olsa da, hastalığın genetik yatkınlık zemininde çeşitli endojen ve ekzojen faktörlerle tetiklenerek ortaya çıktığı düşünülmektedir (1-6). Pemfigus patogenezinde, deri ve mukozalarda hücre adhezyonundan sorumlu proteinler olan ve desmozomal kaderinler *(desmosomal cadherins)* grubunda yer alan desmogleinlere (Dsg) karşı gelişen otoantikorlar rol oynamaktadır (9, 10). Bu otoantikorların, epidermal keratinositler arasındaki desmogleine bağlı hücre adhezyonunu bozması sonucunda, keratinositler birbirinden ayrılmakta ve hastalığın tipik histopatolojik bulguları olan akantoliz ve buna bağlı gelişen intraepidermal ayrışma ve bül oluşumu ortaya çıkmaktadır (1-6). Pemfigus grubu hastalıklar, intraepidermal ayrışmanın seviyesine göre, derin (suprabazal düzeyde ayrışma) ve yüzeyel (granüler tabakada ve subkorneal düzeyde ayrışma) olmak üzere, başlıca iki ana grupta sınıflandırılırlar. Pemfigus vulgaris (PV), ilaçla indüklenen PV ve pemfigus vegetans (PVeg) derin pemfigus formları olup pemfigus foliaseus (PF), ilaçla indüklenen PF, fogo selvagem ve pemfigus eritematozus (PE) yüzeyel pemfigus formlarıdır (1-6). Mukozal baskın tip PV'de sadece anti-Dsg3, mukokutanöz tip PV'de hem anti-Dsg1 hem de anti-Dsg3, PF'ta ise sadece anti-Dsg1 otoantikorları bulunur (1-6). Ayrıca, pemfigus herpetiformis, IgA pemfigusu (IgAP) ve paraneoplastik pemfigus gibi nadir pemfigus formları da tanımlanmıştır (11). Pemfigusta tanı, klinik ve histopatolojik bulgulara ek olarak, immunfloresan (dokuya fikse otoantikorları gösteren direkt immunfloresan (DİF) ve serumda dolaşan otoantikorları gösteren indirekt immunfloresan (İİF)) ve immunserolojik testlerle konulmaktadır (1-6). Remisyon ve aktivasyonlarla giden kronik bir seyir göstermesi nedeniyle, tedavisinde immunsupresif ilaçların uzun-dönem kullanılması gerekebilmektedir (12).

Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Grubu *(WHOQOL Group)* yaşam kalitesini, *"kişinin içinde yaşadığı kültür ve sahip olduğu değer yargıları çerçevesinde, amaçları, beklentileri, ilgileri ve standartları açısından, yaşamdaki pozisyonu hakkındaki kişisel algısı"* şeklinde tanımlanmıştır (13). Yaşam kalitesi geniş bir kavram olup kişinin fiziksel ve ruhsal sağlığı, bağımsızlık düzeyi, kültürel değerleri, inançları, beklentileri ve sosyal ilişkileri ile kompleks bir etkileşim içindedir (13, 14).

İnsanın en büyük organı olan deri, fiziksel görünümün ve beden deneyiminin dahili ve öznel bir temsili olan beden imajı'nın en önemli bileşenlerinden biridir. Bu nedenle, özellikle kronik ve kür sağlanamayan deri hastalıklarının, hastaların yaşam kalitesi üzerine olumsuz yönde etkileri olabilmektedir (15-17). Dermatolojide yaşam kalitesi kavramının giderek önem kazanmasıyla, yaşam kalitesini değerlendirmeye yönelik çeşitli ölçekler de geliştirilmiştir (18-24).

Pemfigus, özellikle yaygın deri ve mukoza lezyonları varlığında, rahatsız edici semptomlara ve fonksiyonel sorunlara yol açabilmesi ve uzun-dönem tedavilere ihtiyaç duyabilen kronik bir hastalık olması nedeniyle,

hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürebilmektedir. Literatürde, pemfigusun yaşam kalitesi üzerine olan etkisinin araştırıldığı çalışmalar bulunmakla birlikte (25-28), bu konuda daha önce ülkemizde yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır. Oysa ki, yaşam kalitesi sağlık dışında kültürel, sosyal ve çevresel pek çok boyutu olan dinamik bir kavram olup kültürler ve toplumlar arasında değişkenlik gösterebilmektedir (19). Çalışmamızda, pemfigusun hastaların genel ve dermatolojik yaşam kalitesi ile duygu durumu üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. Gereç ve Yöntemler

Bu prospektif, vaka-kontrollü, tek merkezli klinik çalışmamız, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Büllü Hastalıklar Polikliniği'nde, Temmuz 2009-Temmuz 2010 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya, 18 yaşın üzerinde, anket doldurabilecek bilinç ve eğitim düzeyine sahip olan 75 pemfigus hastası (polikliniğimizden takipli 61 hasta ve yeni tanı konulmuş 14 hasta) ve 76 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 151 kişi dahil edildi. Hastaların tümünde pemfigus tanısı, klinik, histopatolojik ve immunolojik veriler ışığında konulmuştu. Okuma-yazma bilmeyen, psikiyatrik bir hastalık nedeniyle tedavi gören ve demans gibi bir nöropsikiyatrik bozukluğu bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hasta yakınları, hastane personeli ve hastane personelinin yakınlarından rastgele seçilen, herhangi bir dermatolojik, sistemik veya psikiyatrik hastalığı olmayan ve yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni durum ve mesleki açılardan pemfigus hastalarına benzer özellikler taşıyan sağlıklı gönüllüler, çalışmamızın kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmamıza katılmayı kabul eden tüm hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden yazılı ve imzalı "Gönüllü Olur Formu" alındı. Çalışmamız, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından da onaylandı (2009/1938).

2.1. Veri Toplama Araçları

Çalışmada veri toplama araçları olarak, Türkçe validasyonu yapılmış, kişinin kendi kendini değerlendirdiği (self-rating) ölçekler olan "Kısa Form-36 (KF-36)", "Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ)" ve "Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADÖ)" kullanıldı. Çalışmaya katılan tüm hastalardan, klinik vizitleri gerçekleştikten sonra, KF-36, DYKİ ve HADÖ ölçeklerini, sağlıklı gönüllülerden ise KF-36 ve HADÖ ölçeklerini doldurmaları istendi. DYKİ dermatolojik hastalıklara özgü bir ölçek olduğu için, çalışmamızda sadece hastalara uygulandı. Bu ölçekler, katılımcılar tarafından kendilerine en uygun gelen yanıtı, ölçek üzerinde işaretlemeleri şeklinde doldurduldu ve üzerlerine her katılımcının adı-soyadı, yaşı, cinsiyeti, medeni hali, eğitim ve iş durumu, sigara, alkol ve ilaç kullanımına dair bilgileri ile o günün tarihi ve polikliniğimizdeki dosya numarası kaydedildi. Talep edildiği taktirde, soruların daha iyi anlaşılabilmesi için katılımcılara yardımcı olundu.

2.1.1 Kısa Form-36 (KF-36)

KF-36, yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla *Rand Coorporation* tarafından klinik uygulama ve araştırmalarda, sağlık politikalarının değerlendirilmesinde ve genel toplum incelemelerinde kullanılmak üzere geliştirilmiştir (29). Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması *Koçyiğit ve ark.* (30) tarafından yapılmış, *Demiral ve ark.* (31) tarafından yapılan çalışma sonucunda da, KF-36'nın Türk toplumu standartları elde edilmiştir. Toplam 36 maddeden oluşan ölçekte, fiziksel işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, genel sağlık algısı, vitalite, sosyal işlevsellik, emosyonel rol güçlüğü ve mental sağlık olmak üzere sağlığın sekiz farklı alt boyutu değerlendirilmektedir (32). Fiziksel işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü, ağrı ve genel sağlık algısı alt ölçeklerinden oluşan "Fiziksel Komponent Skalası (FKS)" ile vitalite, sosyal işlevsellik, emosyonel rol güçlüğü ve mental sağlık alt ölçeklerinden oluşan "Mental Komponent Skalası (MKS)" olmak üzere iki özet ölçeği vardır (32). Ölçeğin toplam bir puanı yoktur ve her alt ölçek için ayrı ayrı puanlar (0-100) hesaplanır. KF-36 ölçeğinde saptanan düşük değerler, yaşam kalitesinde azalmaya işaret eder (32).

2.1.2 Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ)

Finlay ve Khan (22) tarafından, dermatolojik hastalıkların ve uygulanan tedavilerin hastaların yaşam kalitesine olan etkilerini değerlendirmek üzere geliştirilmiş olup Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması *Öztürkcan ve ark.* (33) tarafından yapılmıştır. Semptomlar ve duygular (1. ve 2. sorular), günlük aktiviteler (3. ve 4.sorular), boş vaktini değerlendirme (5. ve 6. sorular), okul ve iş hayatı (7. soru), kişisel ilişkiler (8. ve 9. sorular) ve tedavi (10. soru) temeline dayanan toplam 10 sorudan oluşur ve her sorunun puanının toplanmasıyla total puanı (0-30) elde edilir. DYKİ'nde saptanan yüksek puanlar, yaşam kalitesinde azalmaya işaret etmektedir (22).

2.1.3 Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADÖ)

HADÖ, bireylerde anksiyete ve depresyon riskini belirlemek, düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek üzere *Zigmond ve ark.* (34) tarafından geliştirilmiş olup, yedisi (tek sayılar) anksiyeteyi, diğer yedisi (çift sayılar) depresyonu ölçen toplam 14 soru içermektedir. Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması *Aydemir ve ark.* (35) tarafından yapılmış; bu çalışmada anksiyete alt ölçeği (HAD-A) için kesme puanı 10, depresyon alt ölçeği için (HAD-D) kesme puanı 7 olarak bulunmuştur. Bu değerlerin üzerinde puan alanların, anksiyete ve depresyon açısından risk altında oldukları düşünülür (32, 35).

2.2. Çalışmada Değerlendirilen Veriler

Hem hasta hem de kontrol grubunda değerlendirilen veriler arasında, yaş (≤50yaş, >50yaş), cinsiyet, medeni hal (evli, bekar), eğitim durumu (ilköğretim, ortaöğretim veya lise, üniversite veya yüksekokul), iş durumu (çalışıyor, çalışmıyor), sigara kullanımı (var, yok) ve alkol kullanımı (sosyal içici, düzenli içici, yok) yer aldı. Öte yandan, hastalığın başlangıç yaşı (≤50yaş ve >50yaş), hastalık süresi (≤2 yıl, 2-4 yıl, >4 yıl), takip süresi (≤2 yıl, 2-4 yıl, >4 yıl), pemfigus alt tipi (PV, PF, diğer), çalışma sırasındaki güncel kortikosteroid (KS) dozu (metilprednizolon cinsinden ≤10mg/gün, >10mg/gün), komorbiditeler (komorbidite yok, 1 komorbidite, >1 komorbidite), pemfigusun klinik şiddeti, pemfigusun klinik tipi (lezyonların tutulum bölgeleri) ve hastalığın immunolojik şiddetini yansıtan Dsg1/Dsg3 ve İİF (≤1/40, >1/40) düzeylerine ait veriler, hasta dosyalarından elde edilerek değerlendirildi. Pemfigusun klinik şiddeti hem hastalık aktivitesine göre "aktif hastalık" (yeni tanı ve aktivasyon grupları) ve "inaktif hastalık" (parsiyel remisyon ve tam remisyon grupları) gruplarına ayrılarak, hem de "Hekimin Global Değerlendirmesi" (*Physician's Global Assessment, PGA*) skorlarına (0-4) göre, "PGA≤1" ve "PGA>1" gruplarına ayrılarak değerlendirildi.

2.3. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen veriler, *"NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 & PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA)"* programına girilerek istatistiksel açıdan analiz edildi. Tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma) ile niceliksel verilerin karşılaştırılmasında, normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında *"Oneway Anova testi"* ve farklılığa neden olan grubun tespitinde *"Tukey HSD testi"*; normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise *"Kruskal Wallis testi"* ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde *"Mann Whitney U testi"* kullanıldı. İki grup arası karşılaştırmalarda, normal dağılım gösteren parametreler *"Student t testi"*; normal dağılım göstermeyen parametreler ise *"Mann Whitney U testi"* kullanılarak karşılaştırıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise *"Ki-Kare testi"* kullanıldı. KF-36, DYKİ ve HADÖ (HAD-A ve HAD-D) ölçeklerinin toplam puanları arasındaki ilişkiler *"Pearson korelasyon analizi"* kullanılarak değerlendirildi. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde anlamlılık düzeyi olarak "$p<0.05$" kabul edildi.

3. Bulgular

3.1 Hasta Grubunda ve Kontrol Grubunda Ortak Olarak Değerlendirilen Veriler

Toplam 151 katılımcının yaşları 19 ile 80 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 44.49±13.74 olarak bulundu. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde, katılımcıların %55.6'sı kadın, %44.4'ü erkekti; kadın/erkek oranı (K/E) 1.25/1 olarak tespit edildi. Medeni hal açısından, katılımcıların %78.8'i evli, %21.2'si bekardı. Eğitim düzeyine göre, katılımcıların %53.6'sı ilkokul mezunu, %19.9'u ortaokul/lise mezunu ve %26.5'i üniversite/yüksekokul mezunuydu. İş durumuna göre, katılımcıların %62.3'ünün çalışmakta olduğu saptandı; %37.7'sini ise çalışmayanlar ve ev hanımları oluşturdu. Katılımcıların % 26.5'inde sigara alışkanlığı, %8.6'sında ise sosyal içici şeklinde alkol kullanımı mevcuttu. Tüm katılımcılarda ortak olarak değerlendirilen demografik ve sosyokültürel özelliklere ait verilerin genel dağılımı ile hasta ve kontrol gruplarına göre dağılımları Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Çalışma Grubunun Demografik ve Sosyokültürel Özelliklerine Ait Verilerin Dağılımı

		Hasta Grubu Ort±SD	Kontrol Grubu Ort±SD	Genel Ort±SD
Yaş		46.66±14.21	43.34±12.99	44.49±13.74
			n (%)	
Cinsiyet	**Kadın**	42 (%56)	42 (%55.3)	84 (%55.6)
	Erkek	33 (%44)	34 (%44.7)	67 (%44.4)
Yaş	**≤ 50**	42 (%56)	52(%68.4)	94 (%62.3)
	> 50	33 (%44)	24 (%31.6)	57 (%37.7)
Medeni Hal	**Evli**	60 (%80)	59 (%77.6)	119 (%78.8)
	Bekar	15 (%20)	17 (%22.4)	32 (%21.2)
Eğitim Düzeyi	**İlkokul**	42 (%56)	39 (%51.3)	81 (%53.6)
	Ortaokul/Lise	14 (%18.7)	16 (%21.1)	30 (%19.9)
	Üniversite/Yüksekokul	19 (%25.3)	21 (%27.6)	40 (%26.5)
İş Durumu	**Çalışıyor**	40 (%53.3)	54 (%71.1)	94 (%62.3)
	Çalışmıyor	35 (%46.7)	22 (%28.9)	57 (%37.7)
Sigara	**Var**	22 (%29.3)	18 (%23.7)	40 (%26.5)
	Yok	53 (%70.7)	58 (%76.3)	111 (%73.5)
Alkol	**Var**	6 (%8)	7 (%9.2)	13 (%8.6)
	Yok	69 (%92)	69 (%90.8)	138 (%91.4)

3.2 Sadece Hasta Grubunda Değerlendirilen Klinik Veriler

Çalışmamıza katılan 75 hastanın hastalık süresi 1 ile 306 ay arasında değişmekte olup ortalama hastalık süresi 63.0±64.03 ay olarak saptandı. Hastalık süresi, hastaların 25'inde (%33.3) ≤2 yıl, 16'sında (%21.3) 3-4 yıl, 34'ünde (%45.3) >4 yıl olarak tespit edildi. Hastalığın başlangıç yaşı 8 ile 73 yaş arasında değişmekte olup ortalama başlangıç yaşı 41.89±13.96 olarak bulundu. Başlangıç yaşı 54 hastada (%72) ≤50yaş, 21 hastada ise (%28) >50yaş olarak saptandı. Hastaların polikliniğimizden takip süreleri 0 ile 246 ay arasında değişmekte olup ortalama takip süresi 45.28±50.55 ay olarak tespit edildi. Çalışmaya katıldıkları sırada pemfigus tanısı yeni konulmuş olan 14 (%18.7) hasta da dahil edildiğinde, takip süresi ≤2 yıl olan 35 hasta (%46.7) saptandı. Takip süresi 14 (%18.7) hastada 3-4 yıl, 26 (%34.7) hastada >4 yıl olarak bulundu.

Pemfigusun klinik tipi (tutulum bölgeleri) değerlendirildiğinde, hastaların 42'sinde (%56), çalışmamıza katıldıkları sırada herhangi bir pemfigus lezyonu bulunmadığı görüldü. Geri kalan 33 (%44) hastanın 13'ünde (%17.3) sadece mukozal tutulum, 15'inde (%20) mukokutanöz tutulum ve 5'inde (%6.7) ise sadece kutanöz tutulum tespit edildi. Toplam 20 (%26.7) hastada deri tutulumu/semptomu mevcuttu.

Hastaların 66'sına (%88) PV, 5'ine (%6.7) PF, 2'sine (%2.7) PVeg, 1'ine (%1.3) PE ve 1'ine (%1.3) IgAP tanısı konulmuştu.

Pemfigusun klinik şiddeti hastalık aktivitesine göre değerlendirildiğinde, hastalığı başlangıç evresinde veya aktivasyonda olan toplam 18 hasta (%24) aktif hastalık grubunu, hastalığı parsiyel veya tam remisyonda olan toplam 57 hasta (%76) ise inaktif hastalık grubunu oluşturdu. Pemfigusun klinik şiddeti PGA ile değerlendirildiğinde, 54 hastada (%72) PGA≤1 ve 21 hastada (%28) PGA>1 olarak tespit edildi.

Pemfigusun immünolojik şiddeti İİF ile değerlendirildiğinde, 37 (%49.3) hastanın İİF titrasyonu ≤ 1/40, 28 (%37.3) hastanın İİF titrasyonu ise > 1/40 olarak saptandı. Geri kalan 10 (%13.3) hastada, İİF çalışılmamıştı.

Çalışma sırasındaki güncel KS dozu metilprednizolon eşdeğeri olarak 42 hastada (%56) ≤10mg/gün, 33 (%44) hastada ise >10 mg/gün olarak saptandı.

Toplam 75 hastanın 36'sında (%48) hastada herhangi bir komorbiditeye rastlanmadı. Geri kalan 39 hastanın 14'ünde (%18.7) 1 adet, 25'inde (%33.3) ise 1'den fazla komorbidite mevcuttu. Bu komorbiditeler arasında ilk sırada hiperlipidemi (%21.8) ve daha sonra sırasıyla arteryel hipertansiyon (%20.3), diabetes mellitus (%14.0), tiroid hastalıkları (%14.0), karaciğer hastalıkları (%10.9), gastrit (%7.8), böbrek hastalıkları (%6.2), hemoroid/anal fissür (%4.7) ve benign prostat hipertrofisi (%1.56) görüldü. Ayrıca, 8 hastada uzun süreli KS tedavisine bağlı iyatrojenik komplikasyonlar (5 hastada osteoporoz, 2 hastada femur başı avasküler nekrozu ve 1 hastada posterior subkapsüler katarakt) saptandı.

Hasta grubunun klinik özelliklerine ait verilerin dağılımı Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2. Hasta Grubunun Klinik Özelliklerine Ait Verilerin Dağılımı

	n	Min-Max	Ort±SD
Hastalık Süresi (Ay)	75	1-306	63±64.03
Başlangıç Yaşı	75	8-73 yaş	41.89±13.96
Takip Süresi (Ay)	75	0-246	45.28±50.55
	n	**%**	
Hastalık Süresi (Yıl)	**≤ 2**	25	33.3
	3-4	16	21.3
	>4	34	45.3
Başlangıç Yaşı	**≤ 50**	54	72
	> 50	21	28
Takip Süresi (Yıl)	**≤ 2**	35	46.7
	3-4	14	18.7
	>4	26	34.7
Pemfigusun Klinik Tipi	**Sadece Mukozal**	13	17.3
(Tutulum Bölgeleri)	**Mukokutanöz**	15	20
	Sadece Kutanöz	5	6.7
	Lezyon Yok	42	56
Deri Tutulumu/Semptomu	**Var**	20	26.7
	Yok	55	73.3
Pemfigusun Alt Tipi	**PV**	66	88
	PF	5	6.7
	Diğer	4	5.3
Klinik Şiddet (Aktivite)	**Aktif Hastalık**	18	24
	İnaktif Hastalık	57	76
Klinik Şiddet (PGA)	**PGA ≤1**	54	72
	PGA >1	21	28
İİF Titrasyonu	**≤ 1/40**	37	49.3
	> 1/40	28	37.3
	Çalışılmamış	10	13.3
Güncel KS Dozu	**≤ 10mg/gün**	42	56
	> 10 mg/gün	33	44
Eşlik Eden Komorbidite	**Yok**	36	48
	1 Adet	14	18.7

	> 1 Adet	25	33.3

3.3 Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ) ile İlgili Değerlendirmeler

DYKİ, dermatolojik hastalıklara özgü bir ölçek olduğu için çalışmamızda sadece hastalara uygulandı. Çalışmamıza katılan 75 hastanın total DYKİ puanlarının ortalaması 4.15±5.24 olarak tespit edildi.

3.3.1 DYKİ Sorularına Verilen Yanıtların Dağılımı İle İlgili Veriler

DYKİ'nin 10 sorusu içinde en yüksek puanı (1.44±1.55) ilk soru olan, *"son bir haftadır cildinizde kaşıntı, ağrı, acı ve yanma hissettiniz mi?"* sorusunun almış olduğu görüldü. Hastaların %64'ü bu soruyu, "oldukça fazla" ve "çok" şeklinde yanıtlamıştı. İkinci en yüksek puanı (0.69±1.03), yedinci soru olan *"geçtiğimiz hafta cildinizdeki durum iş hayatınızı ya da çalışmanızı etkiledi mi?"* sorusu almıştı. Hastaların %60'ı bu soruya "evet" yanıtını vermişti. Öte yandan, DYKİ soruları içinde en düşük puanı (0.25±0.64), dördüncü soru olan *"geçtiğimiz hafta içinde cildiniz giyim şeklinizi etkiledi mi?"* sorusunun aldığı saptandı. İkinci en düşük puanı, (0.28±0.76) altıncı soru olan, *"geçen hafta boyunca cilt problemleriniz herhangi bir spor faaliyeti yapmanızı etkiledi mi?"* sorusu almıştı. DYKİ sorularının her birinin ortalama puanları Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. DYKİ Sorularının Ortalama Puanları

DYKİ Soru No	Puan Ort±SD
DYKİ 1	1.44±1.55
DYKİ 2	0.37±0.80
DYKİ 3	0.32±0.84
DYKİ 4	0.25±0.64
DYKİ 5	0.36±0.84
DYKİ 6	0.28±0.76
DYKİ 7	0.69±1.03
DYKİ 8	0.38±0.78
DYKİ 9	0.31±0.72
DYKİ 10	0.48±0.86

3.3.2 DYKİ Total Puanlarının Hastaların Demografik, Sosyokültürel ve Klinik Özelliklerine Göre Dağılımı ile İlgili Veriler

Cinsiyete, yaş gruplarına, medeni hale, eğitim düzeyine ve sigara alışkanlığına göre, hastaların DYKİ total puanları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Öte yandan, iş durumuna göre değerlendirildiğinde, DYKİ toplam puanlarının çalışmayan hastalarda, çalışan hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü ($p<0.05$).

Pemfigus alt tipine göre ve pemfigusa eşlik eden komorbiditeler açısından, DYKİ total puanları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Hastalık süresi ≤2 yıl olan grubun DYKİ total puanlarının, hastalık süresi 3-4 yıl ve >4 yıl olan gruplardan anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi ($p=0.030$, $p=0.018$).

Hastalığın klinik şiddetine göre değerlendirildiğinde, pemfiguslu hastaların ortalama DYKİ total skoru, hastalığı aktif dönemde olanlarda (9.22±6.45), hastalığı inaktif dönemde olanlardan (2.54±3.57) anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.001$). Benzer şekilde, PGA şiddeti >1 olan grubun ortalama total DYKİ skoru da (8.00±6.70), PGA şiddeti ≤1 olan grubunkinden (2.64±3.64) anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.002$).

Hastalığın immünolojik şiddetine göre değerlendirildiğinde, İİF titrasyonu >1/40 olan grubun DYKİ total puanları, İİF titrasyonu ≤1/40 olan grubun puanlarından anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p=0.049).

Güncel KS dozuna göre, >10 mg/gün KS kullanan grubun DYKİ total puanları, ≤10 mg/gün KS kullanan grubunkilerden anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p=0.019).

Pemfigusun çalışma sırasındaki klinik tipine (tutulum bölgelerine) göre değerlendirildiğinde, mukokutanöz grup ile lezyonsuz grubun DYKİ total puanları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulundu (p=0.007). Ayrıca, deri tutulumu/semptomu olan hastaların DYKİ total puanları, deri tutulumu/semptomu olmayan hastaların puanlarından anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p=0.009).

DYKİ total puanlarının hastaların demografik, sosyokültürel ve klinik özelliklerine göre dağılımı Tablo 4'de, DYKİ total puanlarının medyan değerlerinin hastalığa ait parametrelere göre dağılımı ise Şekil 1'de sunulmuştur.

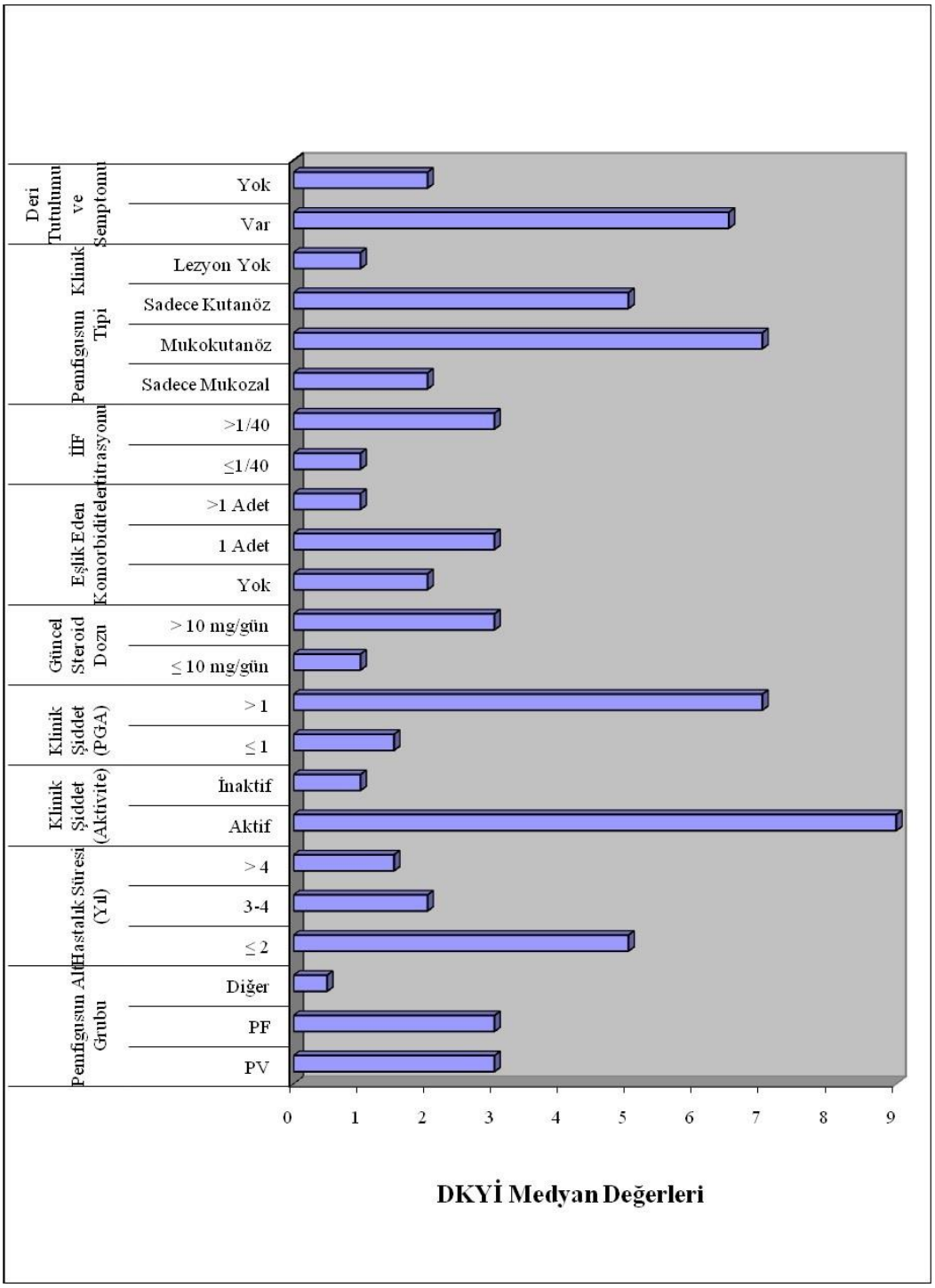
Tablo 4. DYKİ Puanlarının Hastaların Demografik, Sosyokültürel ve Klinik Özelliklerine Göre Dağılımı

		DYKİ Total Puanı		
		n	Ort±SD (medyan)	*p*
Cinsiyet	**Kadın**	42	4.83±5.63 (2.5)	***0.151***
	Erkek	33	3,27±4,63 (2)	
Yaş	**≤ 50**	42	4.38±5.31 (2)	***0.713***
	> 50	33	3.84±5.21 (2)	
Medeni Hal	**Evli**	60	4.25±5.33 (2)	***0.888***
	Bekar	15	3.73±5.03 (2)	
Eğitim Düzeyi	**İlkokul**	42	3.78±4.76 (2)	
	Ortaokul/Lise	14	6.21±6.88 (3.5)	***0.547***
	Üniversite/Yüksekokul	19	3.42±4.79 (2)	
İş Durumu	**Çalışıyor**	40	3.10±4.40 (1)	***0.029****
	Çalışmıyor	35	5.34±5.90 (3)	
Sigara	**Var**	22	4.81±5.20 (2.5)	***0.430***
	Yok	53	3.86±5.28 (2)	
Hastalık Süresi (Yıl)	**≤ 2**	25	6.84±6.42 (5)	
	3-4	16	2.31±2.54 (2)	***0.030****
	>4	34	3.02±4.50 (1.5)	
Pemfigusun Klinik Tipi	**Sadece Mukozal**	13	4.00±5.61 (2)	
(Tutulum Bölgeleri)	**Mukokutanöz**	15	7.80+6.50 (7)	***0.007***
	Sadece Kutanöz	5	5.60+5.68 (5)	
	Lezyon Yok	42	2.71±3.94 (1)	
Deri Tutulumu/Semptomu	**Var**	20	7.25±6.23 (6.5)	***0.009****
	Yok	55	3.01±4.37 (2)	
Pemfigusun Alt Tipi	**PV**	66	4.33±5.35 (2)	
	PF	5	4.60±5.31 (3)	***0.112***
	Diğer	4	0.50±0.58 (0.5)	
Klinik Şiddet (Aktivite)	**Aktif Hastalık**	18	9.22±6.45 (9)	***0.001****
	İnaktif Hastalık	57	2.54±3.57 (1)	
Klinik Şiddet (PGA)	**PGA ≤1**	54	2.64±3.64 (1.5)	***0.002****
	PGA >1	21	8.00±6.70 (7)	
İİF Titrasyonu	**≤ 1/40**	37	3.00±4.20 (1)	***0.049****
	> 1/40	28	6.35±6.49 (3)	

Güncel KS dozu	**≤ 10mg/gün**	42	2.78±4.01 (1)	***0.019****
	> 10 mg/gün	19	5.87±3.11 (3)	
Eşlik Eden Komorbidite	**Yok**	36	4.72±5.76 (2)	
	1 Adet	14	4.50±5.08 (3)	***0.357***
	> 1 Adet	25	3.12±4.55 (1)	

p<0.05 **p<0.01

Şekil 1. DYKİ Total Puanlarının Medyan Değerlerinin Hastalığa Ait Parametrelere Göre Dağılımı



3.4 Kısa Form-36 (KF-36) ile İlgili Değerlendirmeler

3.4.1 KF-36 Puanlarının Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Dağılımı ile İlgili Değerlendirmeler

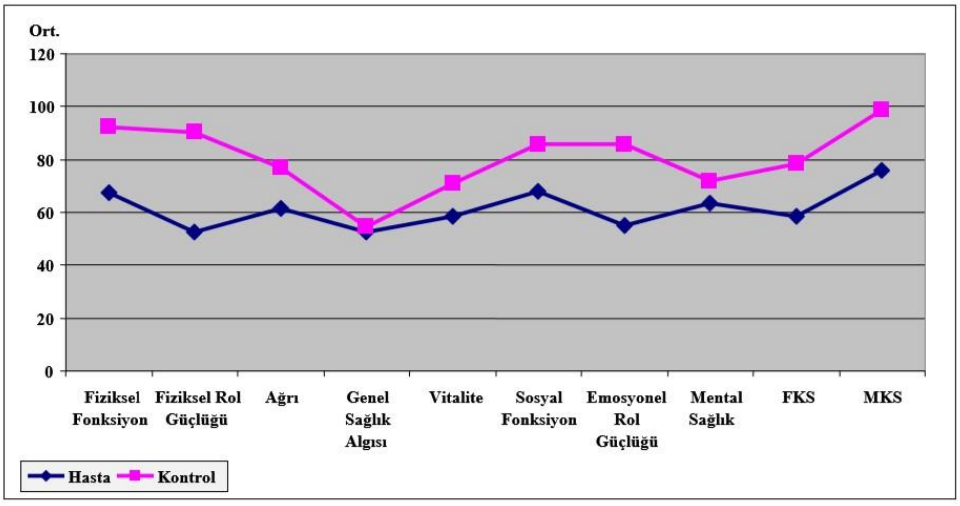
Sekiz alt boyutu ve iki özet skalası dahil olmak üzere tüm KF-36 puanlarının, hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptandı. Hastaların fiziksel işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, sosyal işlevsellik, emosyonel rol güçlüğü, mental sağlık, FKS ve MKS puanlarında saptanan bu düşüklükler istatistiksel açıdan anlamlı bulunurken ($p<0.01$), genel sağlık algısı puanlarındaki düşüklük anlamlı saptanmadı ($p>0.05$). KF-36'nın sekiz alt boyutuna ve iki özet ölçeğine ait puanların, hasta ve kontrol gruplarına göre dağılımı Tablo 5'de, hasta ve kontrol gruplarına ait dağılım eğrileri ise Şekil 2'de sunulmuştur.

Tablo 5. KF-36 Puanlarının Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Dağılımı

	Hasta Grubu Ort±SD	**Kontrol Grubu Ort±SD**	***p***
Fiziksel İşlevsellik	67.66±29.22	92.10±11.29	***0.001****
Fiziksel rol Güçlüğü	52.33±43.13	90.46±21.58	***0.001****
Ağrı	61.46±22.40	77.10±15.30	***0.001****
Genel Sağlık Algısı	52.53±9.80	54.60±7.99	***0.157***
Vitalite	58.33±20.76	71.11±18.14	***0.001****
Sosyal İşlevsellik	67.83±27.04	86.01±17.07	***0.001****
Emosyonel Rol Güçlüğü	55.11±45.68	85.96±29.44	***0.001****
Mental Sağlık	63.46±19.33	72.10±14.41	***0.002****
FKS	58.50±20.12	78.56±8.90	***0.001****
MKS	75.81±27.28	98.44±17.56	***0.001****

***p<0.01*

Şekil 2. KF-36 Puanlarının Hasta ve Kontrol Gruplarına Ait Dağılım Eğrileri



3.4.2 KF-36 Puanlarının Hastaların Demografik, Sosyokültürel ve Klinik Özelliklerine Göre Dağılımı ile İlgili Veriler

KF-36 puanları cinsiyete göre değerlendirildiğinde, sosyal işlevsellik dışındaki tüm boyutlarda, kadın hastaların puanları erkek hastalarınkinden daha düşük saptandı. Bu düşüklükler, genel sağlık algısı ve FKS puanları için $p<0.05$ düzeyinde, vitalite puanları için ise $p<0,01$ düzeyinde anlamlı bulundu.

Sekiz alt boyutu ve iki özet skalası dahil olmak üzere tüm KF-36 puanları, yaşı >50 olan hastalarda, yaşı ≤50 olanlara göre daha düşük saptandı. Bu düşüklükler, fiziksel işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü ve FKS puanları için anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Medeni hal açısından değerlendirildiğinde, tüm alt boyut ve özet ölçek KF-36 puanlarının bekar hastalarda evli olanlara göre daha düşük seyrettiği görüldü. Bu düşüklükler fiziksel işlevsellik ve FKS puanları için $p<0.05$ düzeyinde anlamlı bulundu.

İş durumuna göre değerlendirildiğinde, tüm alt boyut ve özet ölçek KF-36 puanlarının çalışmayan hastalarda çalışanlara göre daha düşük seyrettiği görüldü. Bu düşüklükler fiziksel işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, vitalite, mental sağlık, MKS ve FKS puanları için $p<0.01$ düzeyinde, genel sağlık algısı puanları için $p<0.05$ düzeyinde anlamlı bulundu.

KF-36 puanları hastaların eğitim düzeylerine göre karşılaştırıldığında, ilkokul mezunu hastaların ağrı ($p=0.012$) ve FKS ($p=0.033$) puanlarındaki düşüklüklerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.

Sigara kullanan ve kullanmayan hastaların KF-36 puanları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamış olsa da ($p>0.05$), sigara kullanmayanların fiziksel işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, genel sağlık algısı, vitalite, sosyal işlevsellik, mental sağlık, FKS ve MKS puanlarının sigara kullananların puanlarından daha düşük olduğu tespit edildi.

KF-36 puanları hastaların pemfigus alt tiplerine göre karşılaştırıldığında, en düşük puanları genellikle PV'li hastaların aldığı gözlenmiş olsa da, saptanan farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

KF-36 puanları hastalık süresine göre karşılaştırıldığında, en düşük puanları genellikle hastalık süresi ≤2 yıl olan hastaların aldığı görüldü. Fiziksel işlevsellik ve fiziksel rol güçlüğü puanlarındaki düşüklükler $p<0.05$ düzeyinde, ağrı, sosyal işlevsellik, emosyonel rol güçlüğü, mental sağlık, FKS ve MKS puanlarındaki düşüklükler ise $p<0.01$ düzeyinde anlamlı bulundu.

KF-36 puanları pemfigusun klinik tipine (tutulum bölgelerine) göre karşılaştırıldığında, en düşük puanları genellikle mukokutanöz tutulumu olan hastaların aldığı görüldü. Ağrı ($p=0.001$), emosyonel rol güçlüğü ($p=0.009$), mental sağlık ($p=0.001$) ve MKS ($p=0.001$) puanlarında saptanan bu düşüklükler $p<0.01$ düzeyinde, FKS ($p=0.034$) puanlarında saptanan farklılıklar ise $p<0.05$ düzeyinde anlamlı bulundu.

KF-36'nın sekiz alt boyutu ve iki özet skalası puanları, pemfigusun klinik aktivitesine göre karşılaştırıldığında, genel sağlık algısı dışındaki tüm boyutlardaki en düşük puanları, hastalığı aktif olanların aldığı saptandı. Ağrı ($p=0.001$), vitalite ($p=0.001$), sosyal işlevsellik ($p=0.001$), emosyonel rol güçlüğü ($p=0.006$), mental sağlık ($p=0.001$) ve MKS ($p=0.001$) puanlarındaki düşüklükler $p<0,01$ düzeyinde, fiziksel işlevsellik ($p=0.039$) ve FKS ($p=0.013$) puanlarındaki düşüklükler ise $p<0.05$ düzeyinde anlamlı bulundu. KF-36 puanları PGA şiddetine göre karşılaştırıldığında da, genel sağlık algısı dışındaki tüm boyutlarda en düşük puanları PGA şiddeti >1 olan hastaların almış olduğu görüldü. Ağrı ($p=0.001$), vitalite ($p=0.002$), sosyal işlevsellik ($p=0.001$), mental sağlık ($p=0.001$) ve MKS ($p=0.001$) puanlarında saptanan bu düşüklükler $p<0.01$ düzeyinde, emosyonel rol güçlüğü ($p=0.016$) ve FKS ($p=0.014$) puanlarında saptanan düşüklükler ise $p<0.05$ düzeyinde anlamlı bulundu.

KF-36 puanları hastaların güncel KS dozlarına göre karşılaştırıldığında, genel sağlık algısı dışındaki tüm boyutlarda en düşük puanları >10mg/gün KS kullanan hastaların almış oldukları görüldü. Saptanan bu düşüklükler, ağrı ($p=0.001$), emosyonel rol güçlüğü ($p=0.001$), sosyal işlevsellik ($p=0.001$), mental sağlık ($p=0.001$), FKS ($p=0.003$) ve MKS ($p=0.001$) puanları için $p<0.01$ düzeyinde, fiziksel rol güçlüğü ($p=0.020$) ve vitalite ($p=0.037$) puanları için $p<0.05$ düzeyinde anlamlı bulundu.

KF-36 puanları hastaların İİF titrasyonlarına göre karşılaştırıldığında, genel sağlık algısı dışındaki tüm boyutlarda en düşük puanları İİF titrasyonları >1/40 olan hastaların almış oldukları görüldü. Saptanan bu düşüklükler, ağrı ($p=0.001$), vitalite ($p=0.006$), sosyal işlevsellik ($p=0.001$), mental sağlık ($p=0.001$) ve MKS ($p=0.003$) puanları için $p<0.01$ düzeyinde, FKS puanları ($p=0.019$) için $p<0.05$ düzeyinde anlamlı saptandı.

Genel olarak ≥1 komorbiditesi olan hastaların KF-36 puanları, komorbiditesi olmayan hastalarınkinden daha düşük bulundu. Saptanan bu düşüklükler, fiziksel işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü, vitalite, sosyal işlevsellik, FKS ve MKS puanları için $p<0.01$ düzeyinde anlamlı saptandı.

3.5 Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADÖ) ile İlgili Değerlendirmeler

Çalışmamıza katılan toplam 151 kişinin anksiyete puanlarının ortalaması 7.47±3.27, depresyon puanlarının ortalaması ise 9.85±2.0 olarak saptandı.

3.5.1 HADÖ Puanlarının Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Dağılımı ile İlgili Değerlendirmeler

Hastaların ve sağlıklı gönüllülerin HADÖ puanları karşılaştırıldığında, hasta grubunun hem anksiyete hem de depresyon puanlarının kontrol grubunun puanlarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ($p<0.01$). Yetmişbeş pemfigus hastasının 19'unda (%25.3) sadece depresyon, 19'unda (%25.3) ise anksiyete ve depresyon saptandı. Böylece, hasta grubunda psikiyatrik komorbidite görülme oranı %50.7 (n=38) olarak belirlendi. Öte yandan, 76 sağlıklı gönüllünün 14'ünde (%18.4) sadece depresyon, 3'ünde (%3.9) anksiyete ve depresyon, 1'inde (%1.3) ise sadece anksiyete tespit edildi. Böylece, kontrol grubunda psikiyatrik komorbidite görülme oranı %23,7 (n=18) olarak bulundu. HADÖ puanlarının hasta ve kontrol gruplarına göre dağılımı Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6. HADÖ Puanlarının Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Dağılımı

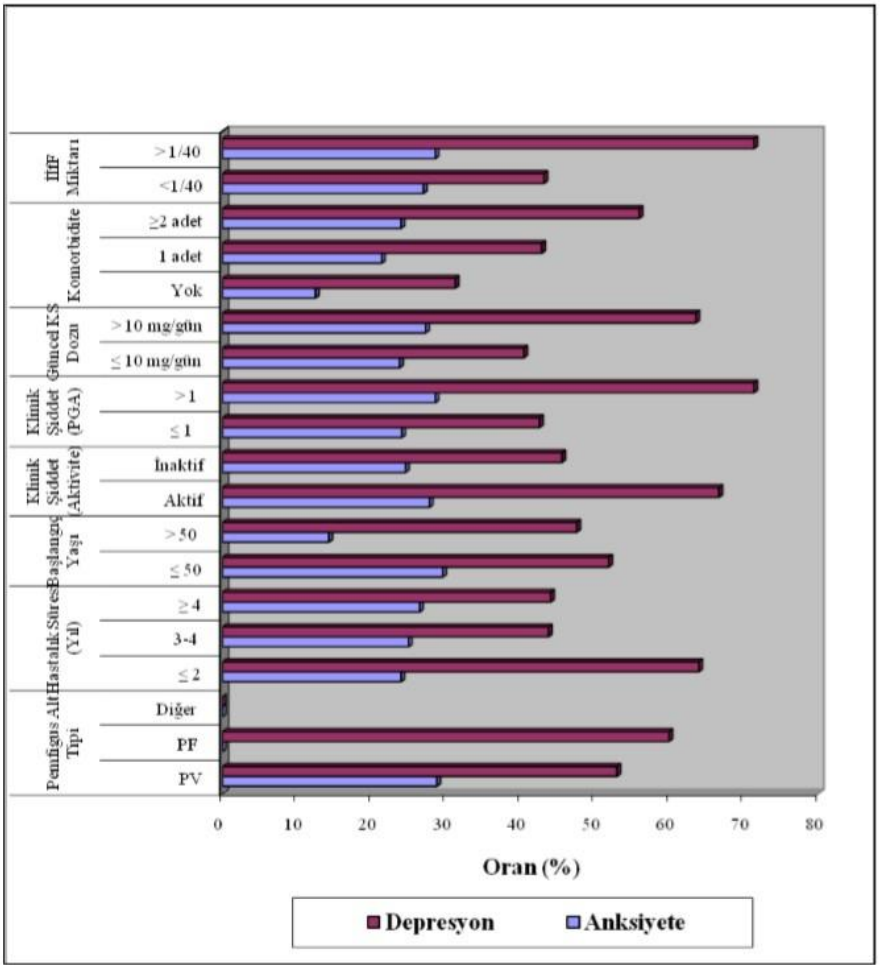
HADÖ Alt Ölçekleri	**Hasta (n=75) Ort±SD**	**Kontrol (n=76) Ort±SD**	***p***
HAD-A (Anksiyete)	6.70±4.42	4.64±3.16	***0.001****
HAD-D (Depresyon)	6.53±3.94	4.11±3.45	***0.001****
	n (%)		***p***
Anksiyete	19 (%25.3)	4 (%5.3)	***0.001****
Depresyon	38 (%50.7)	17 (%22.4)	***0.001****
Anksiyete ve/veya Depresyon	38 (%50.7)	18 (%23.7)	***0.001****

****p<0.01***

3.5.2 HADÖ Puanlarının Hastaların Demografik, Sosyokültürel ve Klinik Özelliklerine Göre Dağılımı ile İlgili Veriler

HADÖ puanları hastaların demografik, sosyokültürel ve klinik özelliklerine göre değerlendirildiğinde, kadın, yaşı >50, evli, çalışmayan, PV alt tipine sahip, hastalık süresi ≤2 yıl olan, >1 komorbiditesi bulunan, hastalığı aktif, PGA şiddeti >1 olan, İİF titrasyonları >1/40 saptanan ve >10mg/gün KS kullanan hastaların HADÖ puanları, diğer gruplardaki hastaların HADÖ puanlarından daha yüksek bulundu. HADÖ puanlarının hastalığa ait parametrelere göre dağılımı Şekil 3'de sunulmuştur.

Şekil 3. HADÖ Puanlarının Hastalığa Ait Parametrelere Göre Dağılımı



3.6 Hastaların DYKİ, KF-36 ve HADÖ Puanları Arasındaki İlişkilere Yönelik Değerlendirmeler

3.6.1. DYKİ Puanlarının Diğer Ölçek Puanları ile İlişkilerinin Değerlendirilmesi

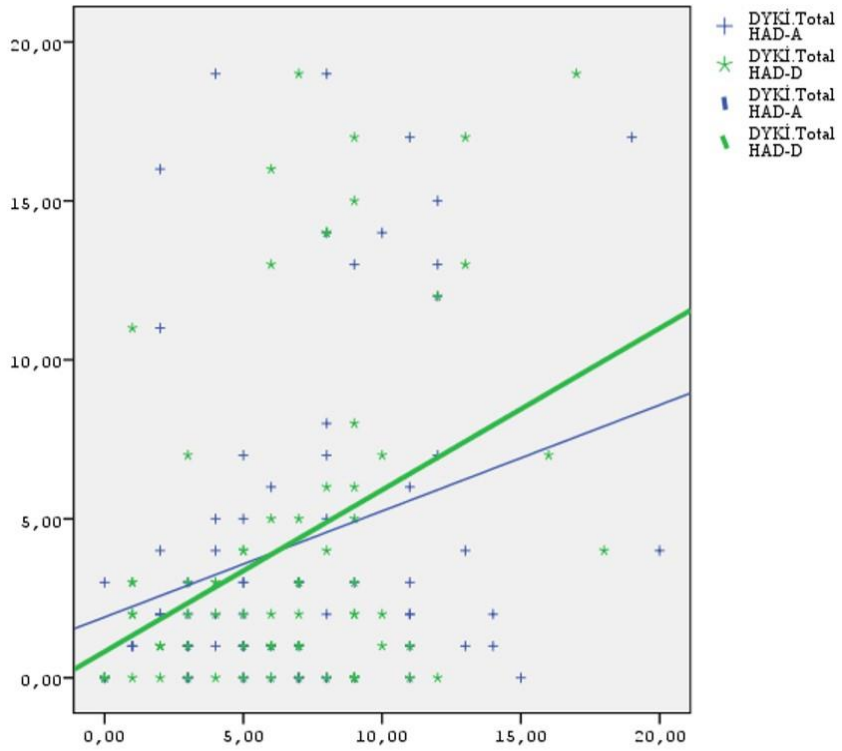
DYKİ total puanları ile KF-36 ölçeğinin sekiz alt boyutunun ve iki özet ölçeğinin puanları arasında istatistiksel olarak "negatif yönde anlamlı ilişkiler" saptandı ($p<0.05$). "Negatif yönde anlamlı ilişki", DYKİ puanlarındaki artışa, istatistiksel olarak anlamlı derecede orantılı bir şekilde, KF-36 ölçeğinin puanlarında azalış görüldüğünü ifade etmekteydi. Her iki ölçeğin puanlama sisteminin ters olması bu duruma yol açmıştı. DYKİ'nde yüksek puanlar, KF-36'da ise düşük puanlar yaşam kalitesindeki azalmayı göstermekteydi. Öte yandan, DYKİ total puanları ile HADÖ puanları arasında istatistiksel olarak "pozitif yönde anlamlı ilişkiler" saptandı ($p<0.05$). "Pozitif yönde anlamlı ilişki", her iki ölçeğin puanlarında birbirleriyle istatistiksel olarak anlamlı derecede orantılı bir artış olduğunu ifade etmekteydi. DYKİ total puanları ile KF-36 ve HADÖ puanları arasındaki ilişkiler Tablo 7'de gösterilmiştir. DYKİ total puanları ile HAD-A ve HAD-D puanları arasındaki ilişkinin grafiksel anlatımı Şekil 4'de, DYKİ total puanları ile KF-36'nın özet ölçeklerinin (FKS ve MKS) puanları arasındaki ilişkinin grafiksel anlatımı Şekil 5'de sunulmuştur.

Tablo 7. DYKİ Puanları ile HADÖ ve KF-36 Puanları Arasındaki İlişkiler

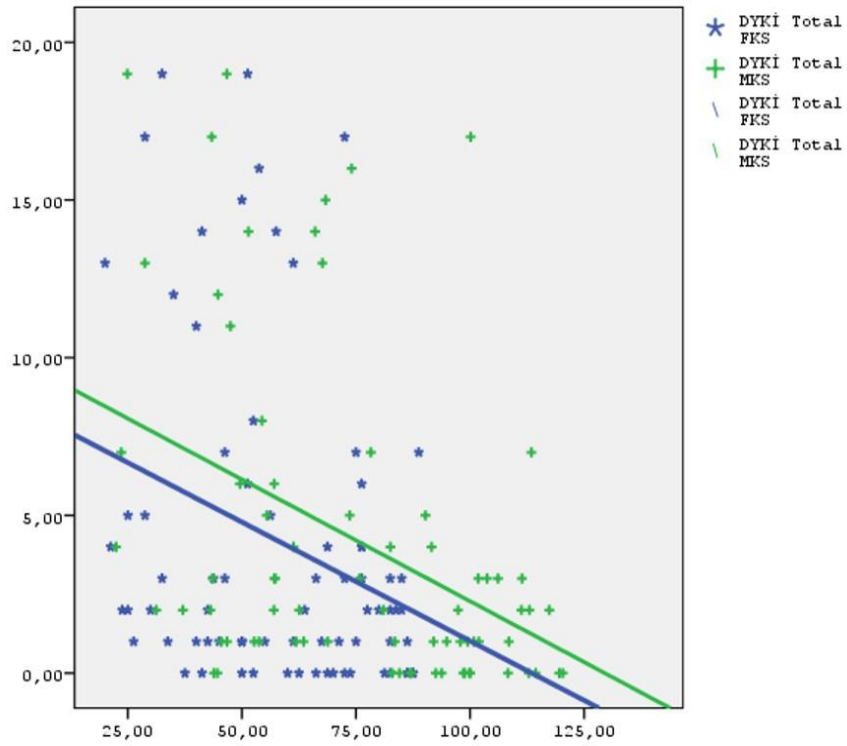
	DYKİ Total Puanı	
	r	***p***
HADÖ Alt Ölçekleri		
HAD-A (Anksiyete)	0.282	***0.014****
HAD-D (Depresyon)	0.403	***0.001****
KF-36 Alt Boyutları		
Fiziksel İşlevsellik	-0.128	***0.273***
Fiziksel Rol Güçlüğü	-0.269	***0.031****
Ağrı	-0.412	***0.001****
Genel Sağlık Algısı	-0.020	***0.862***
Vitalite	-0.364	***0.001****
Sosyal İşlevsellik	-0.358	***0.002****
Emosyonel Rol Güçlüğü	-0.277	***0.016****
Mental Sağlık	-0.423	***0.001****
FKS	-0.289	***0.012****
MKS	-0.402	***0.001****

r: Pearson korelasyon katsayısı ***p<0.05** ***p<0.01**

Şekil 4. DYKİ Total Puanları ile HAD-A ve HAD-D Puanları Arasındaki İlişkinin Grafiksel Anlatımı



Şekil 5. DYKİ Total Puanları ile KF-36'nın Özet Ölçeklerinin (FKS ve MKS) Puanları Arasındaki İlişkinin Grafiksel Anlatımı



3.6.2. HADÖ Puanlarının KF-36 Puanları ile İlişkilerinin Değerlendirilmesi

HAD-A ve HAD-D ölçeklerinin puanları ile KF-36 ölçeğinin sekiz alt boyutunun ve iki özet ölçeğinin puanları arasında istatistiksel olarak "negatif yönde anlamlı ilişkiler" saptandı ($p<0.05$). "Negatif yönde

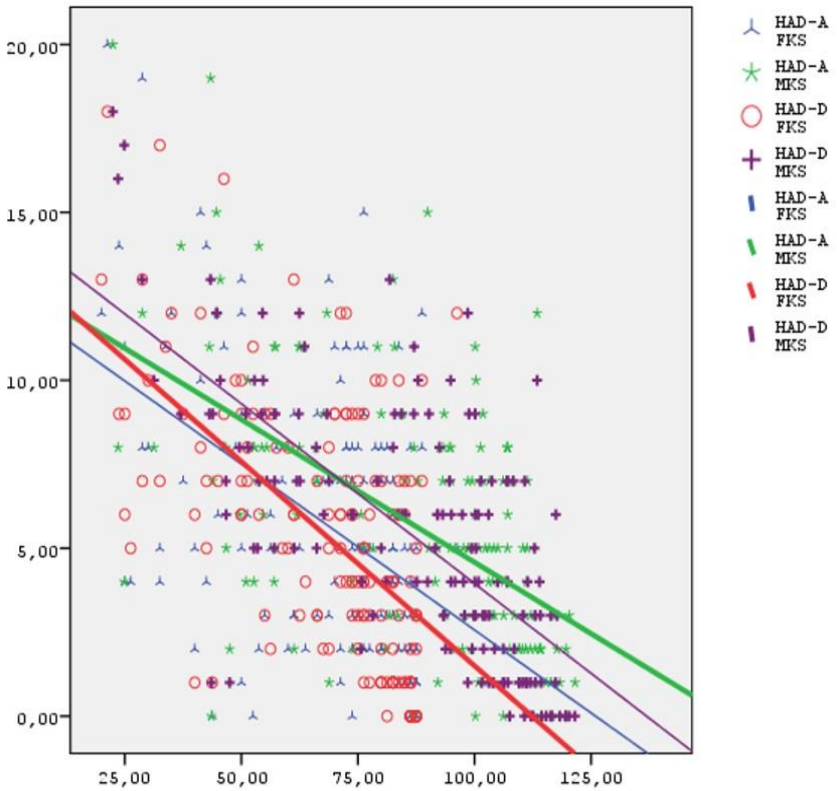
anlamlı ilişki", HAD-A ve HAD-D puanlarındaki artışa istatistiksel olarak anlamlı derecede orantılı bir şekilde, KF-36 ölçeğinin alt boyutlarının puanlarında azalış görüldüğünü ifade etmekteydi. Ölçeklerin puanlama sistemindeki farklılık bu duruma neden olmuştu. HAD-A'nde yüksek puanlar anksiyeteyi (>10), HAD-D'nde yüksek puanlar depresyonu (>7) gösterirken, KF-36'da düşük puanlar yaşam kalitesindeki azalmayı işaret ediyordu. HAD-A ve HAD-D ölçeklerinin puanları ile KF-36 puanları arasındaki ilişkiler Tablo 8'de gösterilmiş, HAD-A ve HAD-D ölçekleri ile KF-36'nın özet ölçeklerinin (FKS ve MKS) puanları arasındaki ilişkilerin grafiksel anlatımı Şekil 6'da sunulmuştur.

Tablo 8. HAD-A ve HAD-D Ölçeklerinin Puanları ile KF-36 Puanları Arasındaki İlişkiler

	HAD-A Puanları		**HAD-D Puanları**	
	r	***p***	**r**	***p***
KF-36 Alt Boyutları				
Fiziksel İşlevsellik	-0.314	***0.006*****	-0.424	***0.001*****
Fiziksel Rol Güçlüğü	-0.302	***0.008*****	-0.496	***0.001*****
Ağrı	-0.340	***0.003*****	-0.500	***0.001*****
Genel Sağlık Algısı	-0.267	***0.020****	-0.189	***0.104***
Vitalite	-0.397	***0.001*****	-0.622	***0.001*****
Sosyal İşlevsellik	-0.342	***0.003*****	-0.502	***0.001*****
Emosyonel Rol Güçlüğü	-0.351	***0.002*****	-0.475	***0.001*****
Mental Sağlık	-0.499	***0.001*****	-0.630	***0.001*****
FKS	-0.403	***0.001*****	-0.582	***0.001*****
MKS	-0.407	***0.001*****	-0.660	***0.001*****

r: Pearson korelasyon katsayısı ****p<0.05 **p<0.01***

Şekil 6. HAD-A ve HAD-D Ölçekleri ile KF-36'nın Özet Ölçeklerinin (FKS ve MKS) Puanları Arasındaki İlişkilerin Grafiksel Anlatımı



4. Tartışma

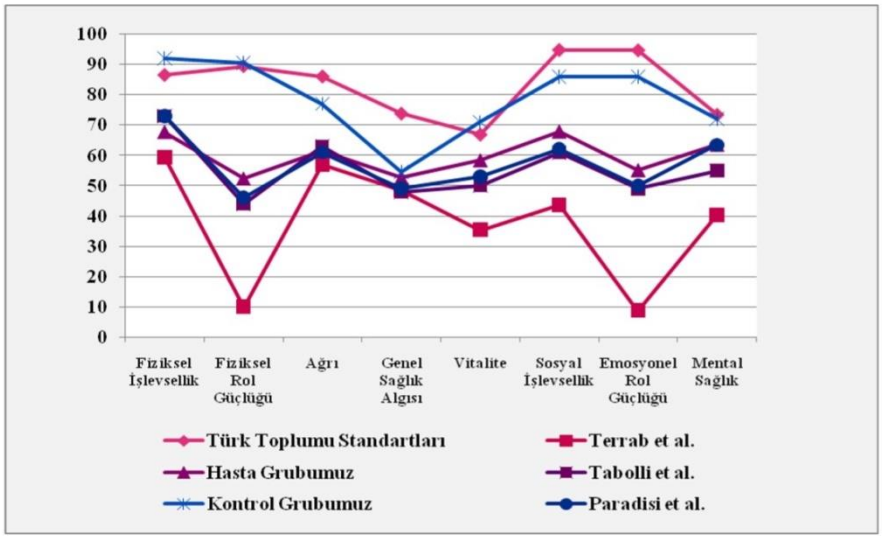
Pemfigusun genel ve dermatolojik yaşam kalitesi ile duygu durumu üzerine olan etkisini ve hangi faktörlerin bu etkide rol oynadığını araştıran çalışmamız, ülkemizde bu yönde yapılan ilk prospektif vaka-kontrollü çalışma olması yönünden önem taşımaktadır. Çalışmamızda, pemfigusun hastaların yaşam kalitesi üzerine olan etkilerini en geniş ve kapsamlı bir şekilde değerlendirebilmek amacıyla, DYKİ ve KF-36 ölçekleri birlikte kullanılmıştır. Dermatolojiye özgü bir ölçek olan DYKİ sadece hasta grubuna, genel sağlığa özgü bir ölçek olan KF-36 ise hem hasta hem de kontrol grubuna uygulanmıştır. Ayrıca, pemfigusa eşlik eden depresyon ve anksiyeteyi değerlendirebilmek amacıyla, hem hasta grubuna hem de kontrol grubuna HADÖ uygulanmıştır.

Çalışmamıza katılan 75 hastanın DYKİ total puanlarının ortalaması 4.15±5.24 olarak saptandı. Literatüre baktığımızda, *Mayrshofer ve ark.* (28) tarafından Almanya'da yapılmış olan ve pemfiguslu 30 hastanın verilerini değerlendiren bir çalışmada, hastaların DYKİ total puanlarının ortalaması 10.0±6.6 olarak bildirilmişti. Ancak bu çalışmada değerlendirilen tüm hastaların pemfigusu başlangıç evresindeydi. Öte yandan, bizim çalışmamızın hasta grubu, pemfigusu hem aktif hem de inaktif hastalardan oluşmaktaydı. Çalışmamıza katıldıkları sırada pemfigusu aktif durumda olan hastaların DYKİ total puanlarının ortalaması (9.22±6.45), *Mayrshofer ve ark.'nın* çalışmasının verilerine büyük ölçüde benzer saptandı. Kronik deri hastalıklarının yaşam kalitesi üzerine olan etkilerinin DYKİ kullanılarak değerlendirildiği çalışmaların verilerine bakıldığında, DYKİ puanlarının ortalaması, atopik dermatitli hastalarda 16.2, psoriasisli hastalarda 13.2, epidermolizis bülloza simpleksli hastalarda 10.7, distrofik epidermolizis büllozalı hastalarda 7.5, büllöz pemfigoidli hastalarda 6.92 ve Hailey Hailey hastalığı olanlarda 6.06 olarak bulunmuştu (36-39). Bu literatür verileriyle çalışmamızın verileri kıyaslandığında, pemfigusun hastaların yaşam kalitesini atopik dermatit ve psoriasisden daha az, epidermolizis bülloza simplekse yakın düzeyde düşürdüğü görüldü.

Çalışmamızda, DYKİ soruları içinde en yüksek puanı (1.44±1.55) ilk soru olan, *"son bir haftadır cildinizde kaşıntı, ağrı, acı ve yanma hissettiniz mi?"* sorusunun almış olduğu görüldü; ikinci en yüksek puanı (0.69±1.03) alan soru ise yedinci soru olan *"geçtiğimiz hafta cildinizdeki durum iş hayatınızı ya da çalışmanızı etkiledi mi?"* sorusuydu. Böylece, dermatolojik yaşam kalitesini en olumsuz yönde etkileyen faktörün, hastalığın yol açtığı kaşıntı, ağrı, acı ve yanma gibi deri semptomları olduğu, hastalıktan en fazla etkilenen yaşam alanının ise iş/çalışma hayatı olduğu saptandı. Öte yandan, hastalığın giyim şekli, spor faaliyetleri ve cinsel hayat üzerine olan etkilerini sorgulayan 4, 6 ve 9 numaralı soruların, en düşük puanları alan sorular oldukları görüldü.

Çalışmamızın hasta ve kontrol grupları arasında bir karşılaştırılma yapıldığında, sekiz alt boyutu ve iki özet ölçeği dahil olmak üzere tüm KF-36 puanlarının, hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulunduğu görüldü. Böylece, pemfigusun hastaların genel yaşam kalitesini genel sağlığın tüm boyutlarını kapsayan bir şekilde olumsuz etkilediği belirlendi. Hastaların KF-36 puanlarında saptanan düşüklükler, fiziksel işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, vitalite, sosyal işlevsellik, emosyonel rol güçlüğü ve mental sağlık alt boyutları ile FKS ve MKS özet ölçek puanları için istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0.01$). En büyük farklılıkların fiziksel ve emosyonel rol güçlüğü boyutlarında görülmesi üzerine, pemfiguslu hastaların fiziksel ve ruhsal sağlık sorunlarından ötürü günlük aktivitelerini yapmakta zorluk yaşadıkları belirlendi. Literatüre baktığımızda, daha önce bu konuda yapılmış olan çalışmalar arasında kontrol grubuna sahip olan tek çalışmaya rastlandı. *Terrab ve ark.* (25) tarafından 30 pemfigus hastası ve 60 sağlıklı gönüllü ile yapılan bu çalışmada, KF-36'nın sekiz alt boyutunun puanları, bizim çalışmamızın verilerine benzer şekilde, hasta grubunda kontrol grubundan daha düşük bulunmuş ve istatistiksel açıdan en anlamlı farklılıklar fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü ve vitalite puanlarında saptanmıştı. Pemfiguslu hastalarımızın KF-36'nın sekiz alt boyutuna ait ortalama puanlarının, literatürde bu konuda yayınlanmış olan diğer çalışmaların (25-27) puanları ile karşılaştırılması Şekil 7'de sunulmuştur.

Şekil 7. Pemfigusun Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisini Karşılaştıran Klinik Çalışmalarda Saptanan Ortalama KF-36 Puanlarının Karşılaştırılması



Çalışmamızda, pemfiguslu hastalarda yaşam kalitesini düşüren hastaya ve hastalığa bağlı faktörler tanımlanmıştır. Hastaya ait faktörler değerlendirildiğinde, pemfigusun kadınlarda, yaşı >50 olanlarda, düşük eğitim düzeyine sahip olanlarda, evlilerde, sigara içmeyenlerde ve çalışmayanlarda yaşam kalitesini daha olumsuz yönde etkilediği bulundu. Hastalığa ait faktörler açısından, PV alt tipi, mukokutanöz tutulum, ≤2 yıl

hastalık süresi, klinik, immunolojik ve terapötik açıdan aktif hastalık ve eşlik eden komorbidite varlığı, yaşam kalitesini düşüren faktörler olarak saptandı.

Literatürde daha önce yapılmış olan pek çok çalışmada, kronik deri hastalıkları ile birlikte en sık görülen psikiyatrik komorbiditelerin depresyon ve anksiyete olduğu bulunmuştu (40-42). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, çeşitli deri hastalıklarına sahip 265 genel poliklinik hastasının %35.5'inde depresyon, %26'sında ise anksiyete saptanmıştı (43). Çalışmamızda, pemfigusa eşlik eden depresyon ve anksiyeteyi değerlendirmek amacıyla, hem hastalara hem de kontrol grubuna HADÖ uygulandı. Depresyon görülme oranı hasta grubunda %50.7 (38/75), kontrol grubunda %22.4 (17/76); anksiyete görülme oranı ise, hasta grubunda %25.3 (n=19/75), kontrol grubunda %5.3 (n=4/76) olarak saptandı. Anksiyete görülen 19 hastanın hepsinde depresyon da mevcuttu; bir başka deyişle hastaların %25.3'ünde (n=19/75) depresyona anksiyete de eşlik ediyordu. Hasta grubunun depresyon ve anksiyete puanlarında saptanan yükseklikler istatistiksel açıdan ileri derecede (p=0.001) anlamlı bulundu. Böylece, çalışmamızın hasta grubunda psikiyatrik komorbidite (anksiyete ve/veya depresyon) görülme oranı %50.7 (n=38/75) olarak saptandı. Çalışmamızda anksiyete görülen 19 hastanın hepsinde depresyonun da bulunması, anksiyetenin genellikle depresyonla birlikte görüldüğüne dair literatür verileriyle uyumlu bulundu (44,45). Literatürde bu konuda yapılmış daha önceki çalışmalara bakıldığında, *Tabolli ve ark. (26) tarafından yapılmış olan* bir çalışmada, 58 pemfigus hastasının 45'inin verileri değerlendirilmiş ve hastalarının %50'sinde anksiyete, %45'inde ise depresyon saptanmıştı. *Paradisi ve ark.* (27) tarafından 126 pemfigus hastasına Genel Sağlık Anketi-12 uygulanarak yapılan bir çalışmada ise, genel olarak psikiyatrik komorbidite (anksiyete ve/veya depresyon) görülme oranı %39.7 olarak tespit edilmişti.

Çalışmamızda, pemfigusun kadınlarda, yaşı >50 olanlarda, evlilerde, çalışmayanlarda, PV alt tipine sahip olanlarda, klinik olarak deri tutulumu görülenlerde, hastalık süresi ≤2 yıl olanlarda, pemfigusu klinik, immunolojik ve terapötik açıdan aktif olanlarda ve eşlik eden komorbiditesi bulunanlarda, daha yüksek oranda anksiyete ve depresyona yol açtığı belirlendi. Pemfigusta depresyon ve anksiyete gelişimi için "kadın ve çalışmıyor olmak" önemli bir risk faktörü olarak bulundu. Depresyon ve anksiyete görülme oranlarının hastalığın klinik, immunolojik ve terapötik şiddeti ile korelasyon gösterdiği saptandı. Ayrıca, depresyonun, klinik olarak sadece deri tutulumu görülen hastalarda (%100), mukukutanöz tutulumu olan hastalardan (%66.7) daha yüksek oranda görülmesi, deri tutulumu mevcudiyetinin pemfiguslu hastaların duygu durumu için önemli bir belirleyici faktör olduğunu düşündürdü.

Hastalarda kullanılan ölçeklerin puanları arasındaki ilişkiler değerlendirildiğinde, DYKİ total puanları ile KF-36 ölçeğinin sekiz alt boyutunun ve iki özet ölçeğinin puanları arasında istatistiksel olarak "negatif yönde anlamlı ilişkiler" ($p<0.05$) saptandı. Ayrıca, HADÖ puanları ile DYKİ total puanları arasında "pozitif yönde anlamlı ilişkiler" ($p<0.05$), HADÖ puanları ile KF-36 ölçeğinin sekiz alt boyutunun ve iki özet ölçeğinin puanları arasında ise "negatif yönde anlamlı ilişkiler" görüldü ($p<0.05$). Psikiyatrik komorbidite (anksiyete ve/veya depresyon) varlığının, pemfiguslu hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen bir faktör olduğunu gösteren bu bulgular, kronik deri hastalıklarına eşlik eden psikiyatrik komorbiditelerin hastaların yaşam kalitesini daha da düşürdüğü yönündeki literatür verileri ile uyumlu bulundu (15,42,43,46-51). KF-36, DYKİ ve HADÖ ölçeklerinin, pemfigusun hastaların yaşam kalitesi ve duygu durumu üzerine olan etkisinin araştırılması amacıyla birlikte kullanılması, yapılan istatistiksel analizler sonucunda etkin, güvenilir ve tutarlı bulundu.

5. Sonuç

Pemfigusta en doğru, kapsamlı ve tatmin edici tedavi stratejilerini geliştirmek, hastaları sadece dermatolojik açıdan değil, aynı zamanda hastalığın yaşam kalitesi ve duygu durumu üzerine olan etkileriyle beraber bir bütün olarak değerlendirmekle mümkündür. Pemfiguslu hastalarda yaşam kalitesini değerlendiren bu çalışmamızda, pemfigusun hastaların hem genel hem de dermatolojik yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir. Ayrıca, hastaların yarısında depresyon, dörtte birinde ise depresyon ve anksiyete saptanmış; psikiyatrik komorbidite varlığının pemfiguslu hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen bir faktör olduğu tespit edilmiştir. Pemfigusun hastaların yaşam kalitesi ve duygu durumu üzerine olan etkisinin araştırılmasında KF-36, DYKİ ve HADÖ ölçeklerinin birlikte kullanılması etkin, güvenilir ve tutarlı bulunmuştur.

6. Kaynaklar

1) Bystryn JC, Rudolph JL. Pemphigus. Lancet 2005;366:61-73.

2) Ioannides D, Lazaridou E, Rigopoulos D. Pemphigus. J Eur Acad Dermatol Venereol 2008;22: 1478-96.

3) Amagai M: Pemphigus. Dermatology. Eds. Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP, Horn TD, Mancini AJ, Mascaro JM, Salasche SJ, Saurat JH, Stingl G. 1st edition. Spain, Mosby Elsevier Limited, 2003; 449-62.

4) Odom RB, James WD, Berger TG: Andrews' Diseases of the Skin. Clinical Dermatology. 9th edition. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2000;574-605.

5) Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC: Dermatology. 2nd edition. Münih, Springer, 2000;649-95.

6) Stanley JR: Pemphigus. Dermatology in General medicine. Eds. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katsz SI, Fitzpatrick TB. 5th edition. New York, Mc Graw Hill Co, 1999; 447-474.

7) Uzun S, Durdu M, Akman A, et al. Pemphigus in the Mediterranean region of Turkey: a study of 148 cases. Int J Dermatol 2006;45:223-8.

8) Turgutalp SÇ, Harman M. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniğine başvuran pemfiguslu hastaların klinik özellikleri. Dicle Tıp Dergisi 2007;34:116-9.

9) Amagai M, Klaus-Kovtun V, Stanley JR. Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. Cell 1991;67:869-77.

10) Ishii K, Amagai M, Hall RP, et al. Characterization of autoantibodies in pemphigus using antigen specific enzyme-linked immunosorbent assays with baculovirus-expressed recombinant desmogleins. J Immunol 1997;159:2010-7.

11) Robinson ND, Hashimoto T, Amagai M, Chan LS. The new pemphigus variants. J Am Acad Dermatol 1999;40:649-70.

12) Bystryn JC. How should pemphigus be treated? J Eur Acad Dermatol Venereol 2002;16:562-3.

13) The WHOQOL Group. The development of the World Health Organisation quality of life assessment instrument (the WHOQOL). Quality of Life Assessment: International Perspectives. Eds. Orley J, Kuyken W. Heidelberg, Springer Verlag, 1994:41-57.

14) Both H, Essink-Bot ML, Busschbach J, Nijsten T. Critical review of generic and dermatology-specific health-related quality of life instruments. J Invest Dermatol 2007;127:2726-39.

15) Potocka A, Turczyn-Jabloñska K, Merecz D. Psychological correlates of quality of life in dermatology patients: the role of mental health and self-acceptance. Acta Dermatoven APA 2009;18:53-62.

16) Aktan S, Özmen E, Sanli B. Psychiatric disorders in patients attending a dematology outpatient clinic. Dermatology 1998;197:230-4.

17) Sprangers MA, de Regt EB, Andries F, et al. Which chronic conditions are associated with better or poorer quality of life? J Clin Epidemiol 2000;53:895-907.

18) Acıöz E, Gökdemir G, Köşlü A. Dermatolojide yaşam kalitesi. Türkderm 2003;37:16-23.

19) Köse O, Gür AR. Dermatolojide yaşam kalitesi ve ölçümü. T Klin Dermatoloji 2000;10:270-4.

20) Finlay AY. Quality of life assessments in dermatology. Sem Cut Med Surg 1998;17:91-6.

21) Finlay AY. Quality of life indices. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2004;70:143-8.

22) Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol 1994;19:210-6.

23) Abeni D, Picardi A, Pasquini P, Melchi CF, Chren MM. Further evidence of the validity and reliability of the Skindex-29: an Italian study on 2,242 dermatological outpatients. Dermatology 2002; 204:43-9.

24) Chren MM, Lasek RJ, Sahay AP, Sands LP. Measurement properties of Skindex-16: a brief Quality-of-life measure for patients with skin diseases. J Cutan Med Surg 2001;5:105-10.

25) Terrab Z, Benchikhi H, Maaroufi A, Hassoune S, Amine M, Lakhdar H. Quality of life and pemphigus. Ann Dermatol Venereol 2005;132:321-8.

26) Tabolli S, Mozzetta A, Antinone V, Alfani S, Cianchini G, Abeni D. The health impact of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus assessed using the Medical Outcomes Study 36-item short form health survey questionnaire. Br J Dermatol 2008;158:1029-34.

27) Paradisi A, Sampogna F, Di Pietro C, et al. Quality-of-life assessment in patients with pemphigus using a minimum set of evaluation tools. J Am Acad Dermatol 2009;60:261-9.

28) Mayrshofer F, Hertl M, Sinkgraven R, et al. für die Deutsche BSD-Studiengruppe B. Significant decrease in quality of life in patients with pemphigus vulgaris: results from the German Bullous Skin Disease (BSD) Study Group. J Dtsch Dermatol Ges 2005;3:431-5.

29) Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care 1992; 30: 473-83.

30) Koçyiğit H, Aydemir Ö, Ölmez N, Memiş A. Kısa Form-36 (KF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. İlaç ve Tedavi Dergisi 1999;12:102-6.

31) Demiral Y, Ergör G, Ünal B, et al. SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinin genel toplum örneğinde güvenirliği. 1. Sağlıkta Yaşam Kalitesi Sempozyumunun Özet Kitabı. İzmir, Türkiye: Emek matbaası, 2004;45.

32) Aydemir Ö, Köroğlu E: Psikiyatride Kullanılan Klinik Ölçekler. 3. Baskı. Ankara, HYB Basım Yayın, 2007.

33) Öztürkcan S, Ermertcan AT, Eser E, Şahin MT. Cross validation of the Turkish version of dermatology life quality index. Int J Dermatol 2006;45:1300-7.

34) Zigmond AS, Snaith PR. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand 1983; 67:361-70.

35) Aydemir Ö, Güvenir T, Küey L, Kültür S. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi 1977;8:280-7.

36) Kurwa HA, Finlay AY. Dermatology in-patient management greatly improves life quality. Br J Dermatol 1995;133:575-8.

37) Horn HM, Tidman MJ. Quality of life in epidermolysis bullosa. Clin Exp Dermatol 2002;27:707-10.

38) Jung M, Mecking D, Shuhmann M, et al. Quality of life in patients with bullous pemphigoid in Germany. J Invest Dermatol 2000;114:887.

39) Harris A, Burge SM, Dykes PJ, Finlay AY. Handicap in Darier's disease and Hailey Hailey disease. Br J Dermatol 1996;135:959-63.

40) Eller JJ. Skin disorder and the psyche. Cutis 1974;13:395-416.

41) Picardi A, Abeni D. Stressful life events and skin diseases: disentangling evidence from myth. Psychother Psychosom 2001;70:118-36.

42) Sampogna F, Picardi A, Chren MM, et al. Association between poorer quality of life and psychiatric morbidity in patients with different dermatological conditions. Psychosomatic Medicine 2004;66:620-4.

43) Baz K, Yazıcı AE, Köktürk A, et al. Dermatoloji poliklinik hastalarında Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi skorları ile korele artmış anksiyete ve depresyon düzeyleri. T klin J Dermatol 2004;14:31-7.

44) Kayahan M, Sertbaş G. Dahili ve cerrahi kliniklerde yatan hastalarda anksiyete depresyon düzeyleri ile stresle başa çıkma tarzları arasındaki ilişki. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2007;8:52-61.

45) Mete HE. Kronik Hastalık ve Depresyon. Klinik Psikiyatri 2008;11:3-18.

46) Magin PJ, Pond CD, Smith WT, Watson AB, Goode SM. A cross-sectional study of psychological morbidity in patients with acne, psoriasis and atopic dermatitis in specialist dermatology and general practices. J Eur Acad Dermatol Venereol 2008;22:1435-44.

47) Wittkowskia A, Richardsb HL, Christopher EM, Griffiths CEM, Main CJ. The impact of psychological and clinical factors on quality of life in individuals with atopic dermatitis. J Psychosom Res 2004;57:195-200.

48) Yazıcı K, Baz K, Yazıcı AE, et al. Disease specific quality of life is associated with anxiety and depression in patients with acne. J Eur Acad Dermatol Venereol 2004;18:435-9.

49) Sampogna F, Sera F, Abeni D, IDI Multipurpose Psoriasis Research onVital Experiences (IMPROVE) Investigators. Measures of clinical severity, quality of life, and psychological distress in patients with psoriasis: a cluster analysis. J Invest Dermatol 2004;122:602-7.

50) Dogar IA, Man MA, Bajwa A, Bhatti A, Naseem S, Kausar S. Dermatological disorders; psychiatric co-morbidity. Professional Med J Jun 2010;17:334-49.

51) Hughes JE, Barraclough BM, Hamblin LG, White JE. Psychiatric symptoms in dermatology patients. B J Psych 1983;143:51-4.

Presentation ID/Sunum No= 396

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Geriatrik Hasta Popülasyonunda Normal Bazal Ganglion Ve Talamusun Bilgisayarlı Tomografi Hounsfield Unit Değerleri

Uzm.Dr. Enes Gürün

İskilip Atıf Hoca Devlet Hastanesi

Özet

Amaç: Bazal gangliyon ve talamus anatomik olarak ayrılmış derin gri madde yapılarıdır. Hem bazal gangliyon hem de talamus, sistemik, metabolik, dejeneratif hastalıklardan ve vasküler hastalık durumlarından etkilenebilir.Bizim bu çalışmadaki amacımız özellikle geriatrik hasta popülasyonunda yukarıda bahsi geçen hastalık süreçlerine bağlı gelişebilecek durumları normal değişikliklerden ayırt edebilmek için talamus, caudat nükleus (CN) ve lentiform nükleusun (LN) Bilgisayarlı tomografi (BT)'deki normal referans dansite değerler aralıklarını ortaya koymaktır. Materiyal ve metod: Çalışmada Mart-Kasım 2020 tarihleri arasında bölümümüzde yapılan Beyin BT'ler retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Dahil etme kriterimiz 65 yaş üstü bilinen kronik hastalığı olmayan, baş ağrısı, baş dönmesi ya da travma gibi sebeplerle çekilen hastalardı. Her iki CN, LN ve talamus Hounsfield units (HU) değerleri aynı anda aynı yöntemle 10-20 mm'lik region of interest (ROI) 'ler kullanılarak 3 defa ölçülmüş ve her bir alanın median değeri kaydedilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ortalama, ± standart sapma (SD) olarak ifade edildi.P <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bulgular: Kırk adet kraniyal BT taraması retrospektif olarak değerlendirildi. Bunların 21'i erkek, kalanı kadındı. Hastaların yaş ortalaması 73,90 ± 6,68 (65-94) idi. Yaş ile her iki taraf CN, LN ve talamus HU değerleri arasında anlamlı korelasyon izlenmedi(p>0.05). Ayrıca cinsiyet ve her iki taraf ölçümleri ile HU değerleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı(p>0.05). Sonuç: Bazal gangliyon ve talamus özellikle geriatrik hasta grubunda iskemi,hipoksi ve hipoglisemi gibi çeşitli patolojik durumlardan etkilenebilir. BT'de CN,LN ve talamus normal referans HU değerlerinin bilinmesi fizyolojik durumları patolojik süreçten ayırt etmek için kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Bazal ganglionlar, talamus, region of interest, Hounsfield units.

Computed Tomography Hounsfield Unit Values of Normal Basal Ganglia And Thalamus In The Geriatric Patient Population

Abstract

Purpose: The basal ganglia and thalamus are anatomically paired deep gray matter structures. Both the basal ganglia and the thalamus can be affected by systemic, metabolic, degenerative diseases, and vascular disease states. Our aim in this study is to reveal the normal reference density values ranges in computed tomography (CT) of the thalamus, caudate nucleus(CN), and lentiform nucleus(LN) to distinguish the conditions that may develop due to the above-mentioned disease processes, especially in the geriatric patient population. Material and methods: In this study, brain CTs performed in our department between March-November 2020 were evaluated retrospectively. Our inclusion criteria were patients over the age of 65 who did not have a chronic disease, who presented to the emergency department due to headache, dizziness, or trauma. Both sides of the CN, LN, and thalamus Hounsfield units (HU) values were simultaneously measured with the same method using 10-20 mm region of interest (ROI) 3 times and the median value of

each area was recorded. Descriptive statistics were expressed as mean, ± standard deviation (SD). P <0.05 was considered statistically significant. Results: Forty cranial CT scans were evaluated retrospectively. 21 of them were men and the remainder were women. There was no significant correlation between age and both sides of the CN, LN, and thalamus HU values (p> 0.05). Gender and each side measurements had no significant correlation with HU(p> 0.05). Conclusion: Especially in the geriatric patient group, basal ganglia and thalamus may be affected by various pathological conditions such as ischemia, hypoxia, and hypoglycemia. Knowing the reference HU values ranges of CN, LN, and thalamus can be used to distinguish physiological conditions from pathological processes.

Keywords: Basal ganglia, thalamus, region of interest, Hounsfield units.

Introduction

The basal ganglia and thalamus are anatomically paired deep gray matter structures.[1] Both the basal ganglia and the thalamus can be affected by systemic, metabolic, degenerative diseases, and vascular disease states.[2,3] Our aim in this study is to reveal the normal reference density values ranges in computed tomography (CT) of the thalamus, caudate nucleus(CN), and lentiform nucleus(LN) to distinguish the conditions that may develop due to the above-mentioned disease processes, especially in the geriatric patient population.

Material and methods

In this study, brain CTs performed in our department between March-November 2020 were evaluated retrospectively. Our inclusion criteria were patients over the age of 65 who did not have a chronic disease, who presented to the emergency department due to headache, dizziness, or trauma. Patients with a history of hemorrhagic or ischemic stroke, neurological diseases such as Alzheimer's and Parkinson's, and systemic diseases such as diabetes and hypertension were excluded from the study. Computed tomography studies were performed using a multidetector 16 row helical CT scanner (Alexion, Toshiba Medical Systems, Nasu, Japan) without contrast agent administration. Both sides of the CN, LN, and thalamus Hounsfield units (HU) values were simultaneously measured with the same method using 10-20 mm region of interest (ROI) 3 times and the median value of each area was recorded (Figure 1). Measurements were done by a single radiologist (EG, 6 Years experienced in Emergency radiology and neuroradiology).

Statistical analyzes were performed via the SPSS v.22 package program(IBM SPSS Statistics, Chicago, IL, USA). Patients' age and gender were recorded. Descriptive statistics were expressed as a mean, ± standard deviation (SD). Continuous variables were analyzed using the Mann-Whitney U test. The relation between the HU values versus age was calculated via the 'Pearson Correlation Coefficient Test'. A P-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

Forty cranial CT scans were evaluated retrospectively. 21 of them were men and the remainder were women. The mean age of the patients was 73.90 ± 6.68 (65-94). Both sides' HU values are listed in Table 1. There was no statistically significant difference between the ages of men and women (p = 0.12). There was no significant correlation between age and both sides of the CN, LN, and thalamus HU values (p> 0.05). Gender and each side measurements had no significant correlation with HU(p> 0.05).

Discussion

The radiologist may diagnose abnormalities of the basal ganglia or thalamus in patients with the various disease. The radiologist may detect an abnormality in CT or MRI imaging of the thalamus and basal ganglia.[4] Therefore, the normal appearance of the basal ganglia and thalamus, their variations, and reference ranges of HU value should be known. In our study, we evaluated the reference ranges of HU value of basal ganglia and thalamus in the geriatric patient population.

J.H. Oh et al.[5] showed the HU ranges of the caudate nucleus and putamen in three different types of CT scans in their study with 102 patients. They determined different ranges of HU value for each of the three

CT scanners. In this study, interobserver agreement was found to be quite high. In our study, unlike this study, a single type of CT scanner was preferred and normal reference ranges of HU value were determined. Besides, the interobserver agreement could not be evaluated since the measurements were made by a single observer.

Our study has several limitations. First, the study design was retrospective. Secondly, our study includes only a limited number of patients and is single centered. Future multi-center studies with higher patient numbers will provide more accurate information. Third, the study subjects were restricted to the geriatric population. Finally, the interobserver agreement could not be evaluated since the measurements were done by only one radiologist.

In conclusion, especially in the geriatric patient group, basal ganglia and thalamus may be affected by various pathological conditions such as ischemia, hypoxia, and hypoglycemia. Knowing the reference HU values ranges of CN, LN, and thalamus can be used to distinguish physiological conditions from pathological processes.

References

1. Weinstein MA, Duchesneau PM, MacIntyre WJ. White and gray matter of the brain differentiated by computed tomography. *Radiology.* 1977;122(3):699-702.
2. Hegde AN, Mohan S, Lath N, Lim CC. Differential diagnosis for bilateral abnormalities of the basal ganglia and thalamus. *Radiographics.* 2011;31(1):5-30.
3. Choi S, Park H, Park K, Kim Y, Ahn K, Choi K, et al. The density ratio of grey to white matter on computed tomography as an early predictor of vegetative state or death after cardiac arrest. *Emergency Medicine Journal.* 2008;25(10):666-669.
4. Kjos BO, Brant-Zawadzki M, Young RG. Early CT findings of global central nervous system hypoperfusion. *AJR Am J Roentgenol.* 1983;141(6):1227-1232.
5. Oh JH, Choi SP, Wee JH, Park JH. Inter-scanner variability in Hounsfield unit measured by CT of the brain and effect on gray-to-white matter ratio. *Am J Emerg Med.* 2019;37(4):680-684.

Table 1: HU measurements of CN, LN, and thalamus

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
RCN	40	29,16	38,83	34,78	2,67
LCN	40	26,91	38,10	34,72	2,90
RLN	40	30,07	38,59	34,54	2,14
LLN	40	31,18	37,47	34,66	1,47
RTal	40	26,17	37,60	31,06	2,81
LTal	40	26,98	34,29	30,47	2,35

RCN: Right caudat nukleus, LCN:Left caudat nukleus, RLN: Right lentiform nukleus, LLN: Left lentiform nukleus, RTal:Right talamus, Ltal: Left talamus

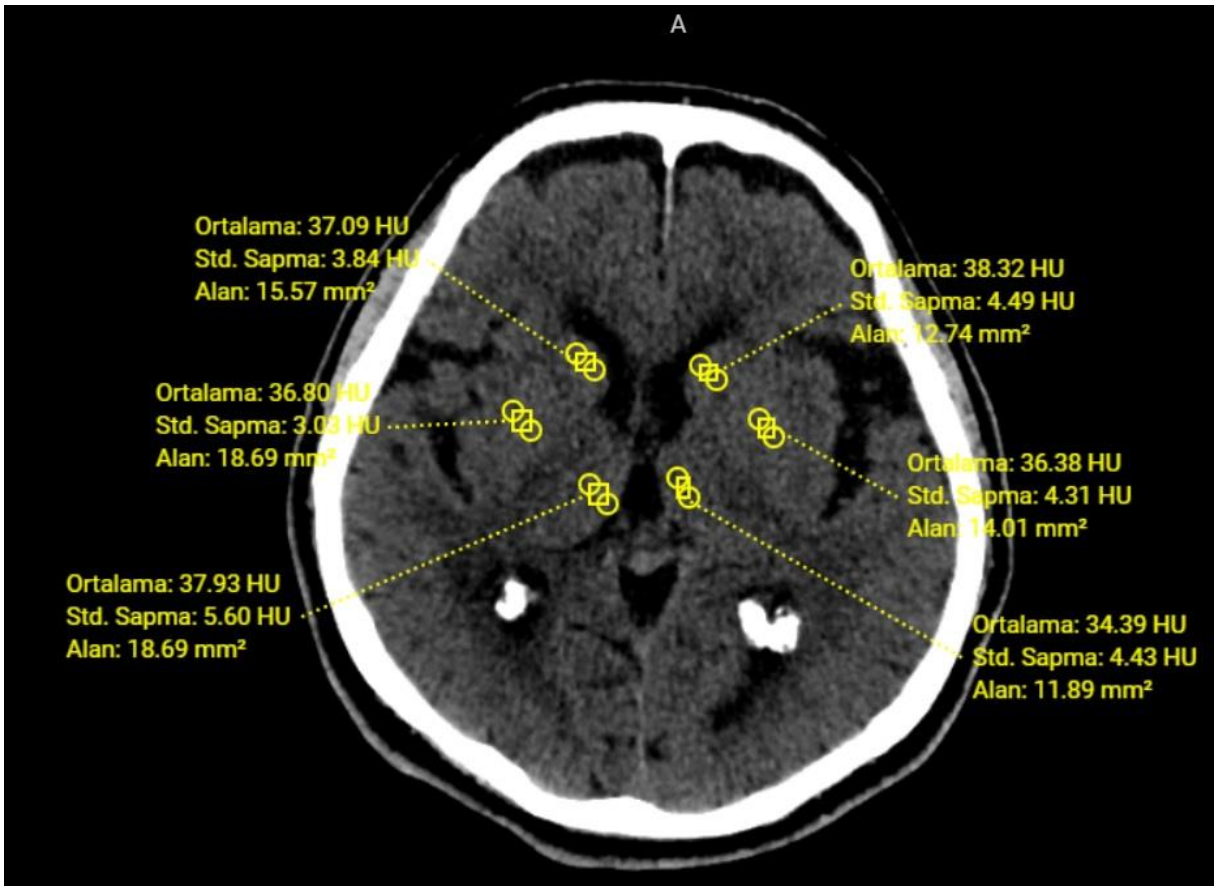


Figure 1: In a 65-year-old male patient. Measurements of CN, LN, and thalamus on both sides were shown using ROI.

Presentation ID/Sunum No= 399

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Erken Doğan Bebeklerde Kök Hücre ve Rejeneratif Tıbbın Önemi

Elif Güler Kazancı[1], Senem Alkan Özdemir[2], Dilek Orbatu[3], Ahu Pakdemirli[4]

[1] Pediatrik Hematolog, Doçent Doktor, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Hematoloji Kliniği, Bursa

[2]Neonatolog, Doçent Doktor, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, İzmir

[3] Pediatrist, Uzman Tabip, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Hastanesi Başhekim Yardımcısı, İzmir

[4] Fizyolog, Doçent Doktor, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Kakültesi Fizyoloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş

Dünya genelinde her yıl yaklaşık 3 milyon bebek yenidoğan döneminde (yaşamın ilk 28 günü içinde) ölmekte ve 2.6 milyon bebek de ölü doğmaktadır [1]. Yenidoğan ölümlerinin çoğu düşük-orta gelir düzeyli ülkelerde gerçekleşmektedir. Yenidoğan ölümlerinin %80'den fazlasından üç neden sorumludur: Prematürite komplikasyonları, doğumla ilgili yenidoğan ölümleri (doğum asfiksisi dahil) ve yenidoğan enfeksiyonları. Prematürite komplikasyonları 5 yaş altı ölümlerde ikinci en sık nedendir [2]. Son yıllarda neonatoloji alanındaki gelişmelerle beraber daha küçük bebeklerin yaşaması mümkün hale gelmiş, ancak bu durum beraberinde prematüriteye bağlı komplikasyonların artmasına yol açmıştır. Özellikle immatüriteye bağlı olarak gelişen akciğer ve kranial sorunlar preterm mortalite ve morbiditesini önemli ölçüde etkilemektedir [2]. Rejeneratif tıp; yeni gelişmekte olan bir alan olup, hasarlı doku ve organların yenilenmesinde büyük umutların oluşmasını sağlayan ve bu özelliği nedeniyle son yıllarda aşırı preterm bebeklerdeki komplikasyonlar ve onkların yönetimindeyle ilgilenen bir disiplindir [3]. Son 10-15 yılda kök hücre tedavisi ile ilgili önemli deneysel çalışmalar yapılmış olup, bu çalışmaların önemli bir kısmı en ciddi mortalite ve morbidite kaynağı olan akciğer ve beyin hasarını azaltmaya yönelik olmuştur.

Bu nedenle, bu yazıda prematüre bebeklerin özellikle akciğer ve kranial sorunlarındaki hücre-bazlı tedaviler ile bu tedavilerin kullanımı sonrası neonatolojideki rejeneratif tıbbın kullanımının incelenmesi amaçlanmıştır.

Mezenkimal Stromal Hücreler

Kök hücreler ilk olarak Till ve McCulloch tarafından 1960 yılında tanımlanmıştır [4]. Kendini yenileyebilme kapasitesi, en az bir hücreye dönüşebilme yetenekleri vardır. Embriyonik kök hücreler, en fazla kendini yenileme özelliğine sahip olup, her üç germ yaprağına dönüşebilme özelliğine sahiptir.

Mezenkimal kök hücreler (MKH) Friedenstein tarafından kemik iliğinden izole edilmiştir. Plastiğe yapışmaları, multipotent olmaları (kıkırdak, kemik veya yağ dokusunda), belirli yüzey markerları bulundurup bulundurmamaları (CD105, CD73 ve CD90 varlığı CD45, CD34, CD14 veya CD11b, CD19 ve HLA-DR yüzey molekül yokluğu) ile Uluslararası Selüler Terapi Birliği'nce tanımlanmıştır [5]. MKH'lerin tüm organlarda, özellikle umbilikal kord ve kord kanında olduğu gösterilmiştir. MKH'lerin tanımı hala gelişmeye devam ederken, izolasyon ve ekspansiyon imkanının kolay olması, genetik stabilitesi ve pleiotropik etkilerinin olması bu hücreleri ideal yenilenme hücresi olmalarını sağlamakta ve rejeneratip tıp tedavisinde önemli yer tutmalarını sağlamaktadır [6].

Akciğer Sorunlarında Rejeneratif Tıp Modaliteleri

Bronkopulmoner Displazi (BPD), aşırı preterm doğuma bağlı gelişen pulmoner komplikasyon olup; nörogelişimsel sonuçlar, prematüre retinopatisi ve erişkin dönemde akciğer sorunları ile seyreden prematürenin kronik akciğer hastalığıdır [7]. Multifaktöryel etiyolojiye sahiptir; uzun dönemde pulmoner hipertansiyona ve ölüme yol açabilmektedir [8]. Bu nedenle deneysel çalışmalarda en çok çalışılan modellerin başını çekmektedir. MKH'ler pleitropik etkileri ile akciğer büyümesini sağlayıcı faktörlerin salgılanmasını arttırır [9]. Bu şekilde yapılan rodent çalışmalarında kemik iliği kökenli MSH'lerinin akciğer-koruyucu etkilerinin olduğu intratrakeal veya intravenöz uygulamalarda gösterilmiştir[10].

Kendi kendine yenileme ve diferansiyasyon yeteneği bilinenin aksine akciğerlerde çok düşüktür [11]. MKH'ler etkisini daha çok parakrin ve pleiotropik etkileri ile gösterir. İmmünomodülatör aktivitesinin yanısıra, keratinosit büyüme faktörü, epidermal büyüme faktörü ve anjiogenik büyüme faktörününün salınımını uyarır ki bu faktörlerin akciğer büyümesi üzerinde etkilerinin olduğu gösterilmiştir [12]. Benzer şekilde, cell-free derivelerden hazırlanan MKH'lerin de akciğer koruyucu etkilerinin olduğu bulunmuştur [10,12]. MKH'lerin salgıladığı ekstraselüler veziküllerin yeni tedavi seçenekleri oluşturacağı ve bu konuda yeni tedavi imkanları oluşturacağını düşündürmektedir [13]. Faz I çalışmalarda, dokuz aşırı preterm bebeğe tek doz intratrakeal kord kanından derive edilmiş MKH'ler mekanik ventilatördeki bebeklere postnatal 5-14.günlerde uygulandı. Bu işlem kolay gerçekleştirilmiş ve işlemde ciddi bir yan etki görülmemiştir [14]. Bir başka izlem çalışmasında ise MKH uygulanan hastaların düzeltilmiş iki yaş değerlendirilmesinde herhangi bir yan etki olmayıp ve tümörojenik dönüşüm gözlenmemiştir [15].

Akciğer hasarını azaltmaya yönelik diğer hücresel tedavi şekli ise human amnion epitel hücrelerin uygulanmasıdır. Bu hücrelerin perinatal-doku derive hücrelerinin üretiminde önemli görevleri olup BPD'nin tedavisinde yer alır. MKH'lere benzer şekilde parakrin etkileri üzerinden etki gösterir. Yapılan preklinik çalışmalarda; akciğer koruyucu etkilerinin olduğu gösterilmiştir [16]. İnsan amnion epitel hücrelerinin faz I çalışması çok yeni olarak tamamlanmış ve $1x10^6$ hücre/kg allojenik insan amnion epitel hücreleri altı BPD tanısı almış preterm bebeğe intravenöz olarak uygulanmıştır. Bu hücreler iyi tolere edilmiş ve iyi tasarlanan faz II ve faz III çalışmalara tedavideki etkinliği gösterebilmek için ihtiyaç duyulmaktadır.

Endotelyal progenitör hücreler ile ilgili olarak son yirmi yılda özellikle havayolları ve kan damarlarındaki önemli etkilerinden dolayı çalışılmaktadır [17]. Endotelyal progenitör hücreler, endotelyal kan damarlarının oluşumundan sorumlu hücrelerdir. Endotelyal koloni oluşturan hücreler ve miyeloid anjiogenik hücreler endotelyal progenitör hücrelerin en iyi tanımlanan iki tipidir. Damarsal yenilenme üzerine etkilerinin olduğu bilinmekte olup Dr. Yoder tarafından erişkin kanında ve kordon kanında olduğu gösterilmiştir [18]. Yapılan deneysel modellemelerde, kapiller gelişimi azalttığı ve preterm doğan ve kan ECFC düzeyi düşük olan olgularda BPD gelişme riskinin daha fazla olduğu bulunmuştur [19]. Benzer şekilde intravenöz olarak kordon kanından izole edilerek alınan ECFC hücrelerinin akciğer vasküler büyümesini, alveolar hasarın restorasyonunu sağladığını göstermişlerdir [19]. Bu önemli etkilerinden dolayı iyi dizayn edilmiş klinik araştırmalarla klinik kullanımda yer alabilecek gibi durmaktadır.

Prematüre bebeklerin kronik akciğer hastalığında son yıllarda uygulanmaya başlanan bir diğer yaklaşım ise indüklenmiş pluripotent kök hücreleridir (hİPSC). Bunlar benzer şekilde vücuttaki her hücreye dönüşebilme potansiyeline sahip olup, gen teknolojileri ile DNA mutasyonlarının düzeltilebilmesine olanak tanımaktadır. Yapılan çalışmalarda hiPSC'den pulmoner endoderm ve mezoderm yapısı ile hava yolları ve alveolar yapının oluşturulması üzerinde etkili olduğu gösterilmiş olsa da, iPSC- derive hücrelerin immunojenik etkilerinin olabileceği hayvan çalışmalarında saptanmıştır [20]. Bu nedenle bu yeni tedavi modalitesini uygulayabilmek için daha fazla bilgiye ihtiyacımız bulunmaktadır.

Kranial Sorunlarda Rejeneratif Tedavi Modaliteleri

İntraventriküler kanama prematüritenin en ciddi komplikasyonlarından biri olup, ciddi kanamaya bağlı vakaların %70'inde hidrosefali ve şant cerrahisi gerekmektedir [21]. Ahn ve ark.[22] 2013 yılında yayınlanan çalışmasında IVK oluşturulmuş rat modelinde, insan kord kanı kaynaklı MKH uygulandı ve posthemorajik hidrosefali gelişimi, beyin hasarı ve davranışsal testlerde iyileşme olduğu gözlendi. Daha çok term bebek hastalığı olan hipoksik iskemik ensefalopatide benzer şekilde umbilikal kord kaynaklı MKH uygulamasının beyinde enfarkt alanında küçülmeye, apoptotik hücre ve sitokin seviyelerinde düşmeye yol açtığı görüldü [23]. Benzer şekilde Cotten ve ark [24]., otolog olarak uygulanan kord kaynaklı kök hücrenin hipotermi tedavisiyle birlikte güvenli olduğunu ve 1 yaş Bayley testi sonuçlarında iyileşme sağladığını

göstermiştir. Tüm bu veriler kranial sorunlarda kök hücre tedavilerinin öneminin giderek artacağını ve klinik kullanımda yaygınlaşacağını göstermektedir.

Neonatal dönemdeki en önemli sıkıntılardan ve belki de başarı şansının artmasındaki şüphesiz en önemli noktalardan bir tanesi hücre seçiminin doğru yapılmasıdır. Literatüre bakıldığında olumlu etkilerinden dolayı pek çok deneysel modelde embriyonik kök hücre, İPS, endotelyal progenitör hücre ve MKH başta olmak üzere farklı uygulamaların olduğu görülmektedir. Ancak hangisinin hangi komplikasyonda ideal olduğunu bilmek zordur. Bu nedenle en sık tercih edilen umbilikal kord kanından izole edilen hücrelerdir. Kolay elde edilmesi olsa da, elde edilen hücre miktarı bebekten bebeğe değişiklik gösterebilir. En çok çalışılan hücrelerden olan MKH'ler etik sıkıntıya yol açmaması, immun reaksiyona yol açmaması açısından avantajlı kılmaktadır. Bu nedenle gelecek dönemde klinik kullanımlarda neonatal hastalıkların tedavisinde yer alacak gibi gözükmektedir. Bir diğer önemli nokta ise neonatal dönemin tüm hastalıklarında verilecek hücre miktarında optimal yolun seçilmesidir. Çalışmalarda lokal intraventriküler[22], intratekal[25], intranazal[26], intraperitoneal veya intravenöz[27] uygulamaların olduğu görülmektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda sistemik yolun aslında optimal yol olmadığı özellikle kranial patolojilerde bunun tercih edilmemesi gerektiğini göstermiştir [27]. Kan beyin bariyerinin geçilmesindeki zorluk bundaki esas sebep olabilir [28]. Yine yeni yapılan bir çalışmada IVK geliştirilen modelde lokal intraventriküler uygulamasının sistemik uygulamaya kıyasla koruyucu etkisinin beş kat fazla olduğunu göstermiştir. Bu nedenle prematüriteye bağlı komplikasyonların tedavisinde sistemik yol yerine hasar oluşan bölgeye daha yakın uygulamanın yapılması daha mantıklı olabilir.

Neonatal dönemin hayatın diğer dönemlerinden daha hassas olmasından dolayı uygulanacak tedavinin veriliş zamanı da büyük önem taşımaktadır. Pek çok çalışmaya bakıldığında özellikle hasar oluşturulduktan birkaç saat sonrası ile yedi güne kadar hücresel tedavilerin uygulandığı görülmektedir [29]. Yine 10 günden sonra verilen tedavilerin sonuçları iyileştirmediği iyi dizayn edilmiş bir hayvan çalışmasında gösterilmiştir [30]. Bu nedenle neonatal dönemde rejeneratif uygulamalar için terapotik pencere dar gibi gözükmekte olup, daha çok etkilenme gerçekleştikten kısa süre içinde uygulanmasının uygun olacağı düşünülmektedir.

Kök hücre ve rejenaratif etkileri ile ilgili neonatal dönemi kapsayan farklı çalışmalar bulunmaktadır. Ancak bunların klinik uygulamaya yansımasını sağlayacak yeterli düzeyde kanıt bulunmamaktadır. Yapılan deneysel modellerin klinik uygulamalara dönüştürülmesi oldukça büyün önem taşımaktadır. Klinik endikasyonun tanımlanması, verilecek hücrelerin seçimi, optimal uygulama yeri, dozu ve zamanın belirlenmesi hasarın azaltılmasında kritik öneme sahiptir. Bu nedenle daha fazla bilgiye ihtiyacımız bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Lawn JE, Blencowe H, Oza S, et al: Every Newborn: progress, priorities, and potential beyond survival. Lancet 384(9938):189-205, 2014.

2. The World Bank. Mortality Rate, Neonatal (Per 1000 Live Births). http:// data.worldbank.org/indicator/SH.DYN.NMRT; Accessed 22.07.15.

3. Thebaud B. Stem cells for extreme prematurity. Am J Perinatol 2019;36(S2):68-73.

4. Fung ME, Thebaund B. Stem cell-based therapy for neonatal lung disease: it is in the juice. Pediatr Res 2014;75(1-1):2-7.

5. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. Cytotherapy 2006;8(04):315-317.

6. Crisan M, Yap S, Casteilla L, et al. A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs. Cell Stem Cell 2008;3(03):301-313.

7. Arsan S, Korkmaz A, Oğuz S. Turkish Neonatal Society Guideline on Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia. Turk Pediatri Ars. 2018:25;53(Suppl 1):S138-S150.

8. Kang M, Thebaud B. Stem cell biology and regenerative medicine for neonatal lung diseases Pediatr Res 2018;83:291-297.

9.le Cras TD, Markham NE, Morris KG, Ahrens CR, McMurtry IF, Abman SH. Neonatal dexamethasone treatment increases the risk for pulmonary hypertension in adult rats. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2000;278:822-829.

10. Aslam M, Bajeva R, Liang OD, et al. Bone marrow stromal cells attenuate lung injury in a murine model of neonatal chronic lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:1122-30.

11. Pierro M, Ionescu L, Montemurro T, et al. Short-term, long term and paracrine effect of human umbilical cord-derived stem cells in lung injury prevention and repair in experimental bronchopulmonary dysplasia. Thorax 2013;68(5):475-84.

12. Chang YS, Ahn SY, Jeon HB, et al. Critical role of vascular endothelial growth factor secreted by mesenchymal stem cells in hyperoxic lung injury. Am J Respir Cell Mol Biol 2014;51:391-9.

13.Kourembanas S. Exosomes: vehicles of intercellular signalling, biomarkers, and vectors of cell therapy. Annu Rev Physiol 2015;77:13-27.

14. Chang YS, Ahn SY, Yoo HS, et al. Mesenchymal stem cells for bronchopulmonary dysplasia: phase 1 dose-escalation clinical trial. J Pediatr 2014;164:966-972.

15. Ahn SY, Chang YS, Kim JH, Sung SI, Park WS. Two-year follow-up outcomes of prematüre infants enrolled in the phase I trial of mesenchymal stem cells transplantation for bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr 2017;185:49-54.

16. Vosdoganes P, Hodges RJ, Lim R, et al. Human amnion epithelial cells as a treatment for inflammation-induced fetal lung injury in sheep. Am J Obstet Gynecol 2011;205:156.

17. Thebaud B, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia: where have all the vessels gone ? Roles of anjiogenic growth factors in chronic lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:978-85.

18. Ingram DA, Mead LE, Tanaka H, et al. Identification of a novel hierarchy of endothelial progenitor cells using human peripheral and umbilical cord blood. Blood 2004;104:2752-60.

19. Alphonse RS, Vadivel A, Fung M, et al. Existence, functional impairment, and lung repair potential of endothelial colony-forming cells in oxygen-induced arrested growth. Circulation 2014;129:2144-57.

20. Zhao T, Zhang ZN, Rong Z, Xu Y. Immunogenicity of induced pluripotent stem cells. Nature 2011;474:212-5.

21. Ahn SY, Shim SY, Sung IK: Intraventricular hemorrhage and post hemorrhagic hydrocephalus among very-low birth weight infants in Korea. J Korean Med Sci 2015;30(suppl 1):S52-S58.

22. Ahn SY, Chang YS, Sung DK, Sung SI, Yoo HS, Lee JH, Oh WI, Park WS: Mesenchymal stem cells prevent hydrocephalus after severe intraventricular hemorrhage. Stroke 2013;44:497-504.

23. Kim ES, Ahn SY, Im GH, Sung DK, Park YR et al. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cell transplantation attenuates severe brain injury by permanent middle cerebral artery occlusion in newborn rats. Pediatr Res 2012;72:277-284.

24. Cotten CM, Murtha AP, Goldberg RN, Grotegut CA, Smith PB et al. Feasibility of autologous cord blood cells for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. J Pediatr 2014;164:973-979.

25. Fang B, Wang H, Sun XJ, Li XQ, Ai CY et al. Intrathecal transplantation of bone marrow stromal cells attenuates blood-spinal cord barrier disruption induced by spinal cord barrier disruption induced by spinal cord ischemia-reperfusion injury in rabbits. J Vasc Surgery 2013;58:1043-1052.

26. Donega V, Nijboer CH, van Velthoven CT, Youssef SA, et al. Assessment of long-term safety and efficacy of intranasal mesenchymal stem cell treatment for neonatal brain injury in the Mouse. Pediatr Res 2015;78:520-526.

27. Chang YS, Oh W, Choi SJ, Sung DK, Kim SY, et al. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells attenuate hyperoxia-induced lung injury in a murine model of neonatal chronic lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:1122-1130.

28. Ahn SY, Chang YS, Sung DK, Sung SI, Yoo HS, et al. Optimal route for mesenchymal stem cells transplantation after severe intraventricular hemorrhage in newborn rats. Plos One 2015;10:e0132919.

29. Pigmentel-Coelho PM, Magalhaes ES, Lopes LM, de Azevedo LC, Santiago MF, et al. Human cord blood transplantation in a neonatal rat model of hypoxic-ischemic brain damage: functional outcome related to neuroprotection in the striatum. Stem Cells Dev 2010;19:351-358.

30. Donega V, van Velthoven CT, Nijboer CH, van Bel F, Kas MJ et al. Intranasal mesenchymal stem cell treatment for neonatal brain damage: long term cognitive and sensorimotor improvement. Plos One 2013;8:e51253.

Presentation ID/Sunum No= 404

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Intubation İndice Tracheal Pseudomembrane in a Child: A Rare Case Report

Halil Keskin, MD[1]*; Ali Bilal Ulas, MD[2];

[1] Assistant Professor in Pediatrics, Ataturk University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Intensive Care Unit, 25240 Erzurum, Turkey, E-mail: halilkeskin@atauni.edu.tr, E-mail: keskinpediatrize@gmail.com, Tel: + 90 442 344 68 91. Fax: + 90 442 236 09 68

[2] Assistant Professor in Thorax Surgery, Ataturk University Faculty of Medicine, Department of Thorax Surgery, 25240 Erzurum, Turkey, E-mail: dralibilalulas@gmail.com

Corresponding author

Introduction

Children with life-threatening conditions are followed in pediatric intensive care units (PICU). Some of them need endotracheal intubation and invasive mechanical ventilation support. Endotracheal intubation is a procedure performed for a lot of indications.[1,2] Obstructive fibrinous tracheal pseudomembrane (OFTP) is a very rare life-threatening complication that results after endotracheal intubation and leads to failure of weaning from mechanical ventilation.[3] Here, we present an illustrative case on OFTP that complicates endotracheal intubation in our PICU.

Case

A 9-year-old boy who developed posterior reversible encephalopathy after post-streptococcal glomerulonephritis was intubated and mechanically ventilated for 3 days in PICU. In the patient who was extubated were seen upper airway obstruction signs such as stridor, cough and severe dyspnea. He was treated with inhaled epinephrine, hypertonic saline, corticosteroids and systemic corticosteroids. The next day, he was reintubated because of increased respiratory distress symptoms and decreased arterial oxygen pressure. The patient was extubated 24 hours after the second intubation, and respiratory distress findings developed again within hours. Computed tomography scans showed pneumomediastinum, subcutaneous emphysema secondary to OFTP (Fig 1; A, B). The patient was consulted thoracic surgery clinic. Bronchoscopy was performed and the pseudomembrane was removed (Fig 1; C, D). After bronchoscopy clinical complaints has disappeared.

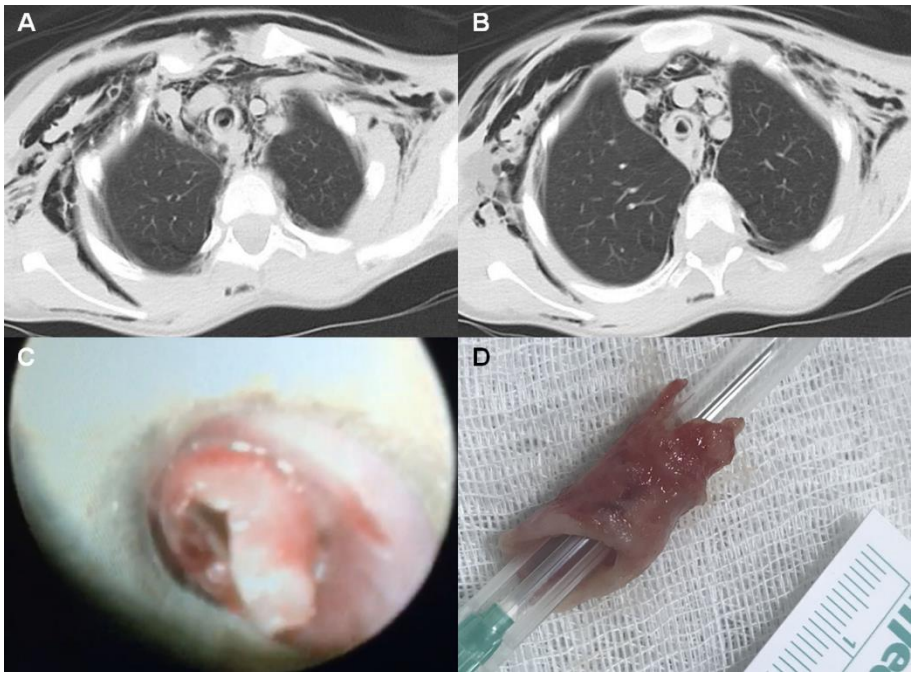


Fig 1: A, B: Computed tomography scans showed pneumomediastinum, subcutaneous emphysema; **C, D:** Bronchoscopy was performed and the pseudomembrane was removed

Conclusion

OFTP was first reported by Sigrist et al in 1981.[4] In the etiology of the tracheal pseudomembrane superficial mucosal abrasion and desquamation of necrotic tracheal epithelium are accused.[5,6] In case of severe dyspnea and stridor after extubation should be suspected this life-threatening condition, and computed tomography and bronchoscopy should be performed for diagnosis.

Key Words: pediatric intensive care unit, tracheal pseudomembrane, bronchoscopy

References

1. Bickel FG, Freiheit HJ. Indications for endotracheal intubation and a practical technique. Anesth Prog 1966;13(1):7-9.
2. Pierson DJ. Indications for mechanical ventilation in adults with acute respiratory failure. Respir Care 2002;47(3):249-262.
3. Desle´e G, Brichet A, Lebuffe G, Copin MC, Ramon P, Marquette CH. Obstructive fibrinous tracheal pseudomembrane: a potentially fatal complication of tracheal intubation. Am J Respir Crit Care Med 2000;162(3 Pt 1):1169-1171.
4. Sigrist T, Dirnhofer R, Patscheider H. Rare complications following tracheotomy and intubation (author's transl). Anaesthesist. 1981;30(10):523-527.
5. Han XP, Liu DJ, Liu YL, Liu JB. Obstructive fibrinous tracheal pseudomembrane following silicone stent insertion. Arch Bronconeumol. 2017; 53: 529-530.
6. Trisolini R, Coniglio C, Patelli M. Life-threatening postextubation obstructive fibrinous tracheal pseudomembrane. Ann Thorac Surg. 2013; 95: e103.

Presentation ID/Sunum No= 416

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Çocuklarda COVID-19'un Cilt Belirtileri

Deniz Güven[1], Sena Kazancı[2]

[1] Uzm. Dr. Deniz Güven. Ankara Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye, deniz.guven06@hotmail.com

[2] Sena Kazancı,Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi 1.sınıf , İstanbul, Türkiye, sena123-kazanci@outlook.com

Özet

Çocuklarda COVİD-19 enfeksiyonunun genel klinik görünümü ve kutanöz belirtilerinin, seyri ve sonucu yetişkinlerden farklıdır. Ürtiker, makulopapüler döküntü, veziküler döküntü gibi belirtiler her yaştan insanda ortaya çıkabilirken; chilblains, eritema multiforme (EM) ve geçici olarak SARS - CoV - 2 ile ilişkili pediatrik inflamatuar multisistem sendromunun (MIS-C) kütanöz belirtileri çocuklarda ve adölesanda daha sık görülür. Bu makalede amacımız pandemi döneminde yeni tanımlanan bu cilt bulgularını tanımlamak, ayırıcı tanısını yapmak, asemptomatik hastalık kliniği olan çocuk yaş grubunda COVİD-19'a sadece cilt bulgularından yola çıkılarak tanı koyulabileceğini vurgulamaktır.

Anahtar Kelimeler: Çocuklarda COVID-19, akral iskemi, childblains, cilt, eritema multiforme, MIS-C

SUMMARY

The general clinical presentation and the cutaneous symptoms, course, outcome of COVİD-19 infection in children is different from those in adults. While symptoms such as urticaria, maculopapular rash, vesicular rash can occur in people of all ages; chilblains, erythema multiforme (EM), and cutaneous manifestations of pediatric inflammatory multisystem syndrome (MIS-C) temporarily associated with SARS-CoV-2 are more common in children and adolescents. In this article, our aim is to define these newly defined skin findings during the pandemic period, to make their differential diagnosis, and to emphasize that COVID-19 can be diagnosed only on the basis of skin findings in the pediatric age group with an asymptomatic disease clinic.

Keywords: COVID-19 at children, acral ischemia, childblains, skin, erythema multiforme, MIS-C

GİRİŞ

Çocuklarda COVİD-19 enfeksiyonunun genel klinik görünümü, seyri, sonucu yetişkinlerdekinden farklı olduğu gibi kutanöz belirtileri de yetişkinlerden farklıdır. Ürtiker, makulopapüler döküntü, veziküler döküntü gibi belirtiler her yaştan insanda ortaya çıkabilirken; chilblains, eritema multiforme (EM) ve geçici olarak SARS - CoV - 2 ile ilişkili pediatrik inflamatuar multisistem sendromunun (MIS-C) kütanöz belirtileri çocuklarda ve adölesanda daha sık görülür. COVİD-19 hastalığının yeni tanımlanan bu cilt bulgularından çocuklarda en sık olanları tanımlamaya, ayırıcı tanısını yapmaya ve asemptomatik hastalık kliniği olan çocuk yaş grubunda geçirimiş COVİD-19'a sadece cilt bulgularından yola çıkılarak tanı koyulabileceğini vurgulamaya çalışacağız.

1)Chilblains(Covid toe) Bu akral iskemik lezyonlar, COVID-19 salgını sırasında dünya çapında bildirilmiştir. Chilblains (pernio); 24 saatten süren akral bölgelerin inflamatuar deri lezyonları olarak tanımlanır ve ayak parmaklarının dorsal yüzeyinde genellikle ağrılı, kaşıntılı, eritemli, ödemli maküller, nodüller ve bazen ülsere plaklarla karakterizedir(1). Deri lezyonları soğuk, bağ dokusu hastalığı, malign hematolojik bozukluklarla ilişkili olabilir. Genellikle kendiliğinden düzelir. Tipik olarak kış aylarında her yıl

tekrar eder. COVID-19 salgını sırasında gözlenen childblain lezyonları ise klasik tipten farklı olarak her iki cinsiyette de eşit oranda görülür ve tetikleyici faktörler yokur. Ayaklarda veya bacakların distal üçte birinde tutulum gösterir. Çoğunlukla evde izole ve önceden pernio hikayeleri olmayan çocuklardır(2,3,4).

SARS - CoV - 2 enfeksiyonundaki akral deri belirtileri, pernio hastalarındakinden daha az şiddetlidir. Hiper pıhtılaşma ile ilişkili ciddi akciğer hastalığı olan yetişkin hastalarda tarif edilen akral iskemik lezyonlardan farklıdır (5). 10 yaşından küçük çocuklarda nadirdir (6). Vakaların% 74-% 100'ünde ayaklarda görülürler, ancak el ve parmaklarda da tanımlanmıştır(7). Lezyonlar genellikle çoklu, yuvarlaktır ve birkaç milimetreden santimetreye kadar değişir, metatarsofalangeal seviyede net bir sınırla tüm parmağı etkiler. Periungual ve subungual cildin etkilendiği eritemli, purpurik yamalar ve şişlikler gözlenmiştir. İlerleyen zamanda vezikülobülloz hale gelebilir veya mor, siyah kabuklaşma olabilir. Ekimotik lezyonlar plantar bölge, ayaklar ve ayak topuklarının lateralini yönü de tutabilir.

COVID ile ilişkili chilblains olan çocuklarda PCR ile SARS - CoV - 2 testi çoğunda negatif çıkmıştır(8,9). Lezyonlar 12 gün- 8 hafta arasında spontan gerilemektedir ve viral RNA artık saptanamamaktadır, bu nedenle chilblains hastalığın geç bulgularından olabilir(10). Şiddetli COVID - 19'u olan hastalarda bozulmuş interferon (IFN) tip I yanıtı ve artmış tümör nekroz faktörü ve interlökin üretimi vardır(11). Chilblains hastaları güçlü IFN-I tepkisi göstererek viral replikasyonu zayıflatır(12,13).

Erken IFN-I yanıtı, mikroanjiyopatik değişiklikleri indükleyerek, chilblain lupus eritematoz benzeri bir erüpsiyona neden olabilir. Chilblains, tip I interferonopatilerin en tutarlı özelliğidir ve COVID-19 çocuklarda gözlenen histolojik bulgular, virüs kaynaklı tip I interferonopatideki bulgulara benzerdir. Ayrıca, çocuklarda ve genç yetişkinlerde IFN - α üretimi daha yüksek olduğu için tip I IFN'lerin (IFN - α ve IFN - β) üretimi, çoklu viral enfeksiyonlara karşı ilk savunma hattını oluşturur(14). Chilblains nadiren şiddetli COVID-19'de görülür ve chilblains ile başvuran hastalar kısmen iyi bir bağışıklık tepkisini işaret eder(15).

SARS-CoV-2-enfeksiyonu olan hastalar artmış D-Dimer düzeyleri ile tromboemboli riski vardır fakat mikrotrombi çocuklarda nadiren gözlenmiştir ve D - dimer seviyesi biraz artmıştır(16). COVID-19 çocuklarında endotelit veya lenfositik vaskülit görülür(17).

2)Eritema multiforme(EM): Klinik olarak iris veya hedef lezyonlar olarak adlandırılan simetrik eritemli lezyonlar ile belirgin bir deri döküntüsü ile karakterize edilen akut, kendi kendini sınırlayan bir aşırı duyarlılık durumudur. EM'nin en yaygın nedeni sistemik enfeksiyondur (% 90'a kadar), ilaçla ilişkili EM ise vakaların <% 10'unda rapor edilmektedir.

SARS - CoV - 2 enfeksiyonu ile ilişkili olarak hem yetişkinlerde hem de çocuklarda sıklıkla Eritema multiforme(EM) gözlenmiştir. COVID-19 enfeksiyonu olan EM'li çocuklar asemptomatiktir veya sadece hafif solunum veya gastrointestinal semptomları olmuştur. Bu hastalarda COVİD-19 PCR sonucu pozitiftir veya iki deri biyopsisinde SARS - CoV - 2 diken proteinine endotelyal pozitif immünohistokimya boyası göstermiştir (18,19)

3) Ürtiker: COVID-19 hastalarında kutanöz belirtilerin yaklaşık% 10-20'sini temsil eder. COVID-19'da bildirilen ürtiker vakalarının çoğu yetişkinlerdir. Ürtikerli ve COVID-19 olan çocuklar ürtikeryal döküntü dışında çoğunlukla asemptomatik görünmektedir. Ürtiker, 24 saatten kısa süren, kaşıntılı, sınırlı, kabarık lezyonlardır. En yaygın nedenleri alerjenler, gıda psödoalerjenleri, böcek zehirlenmesi, ilaçlar ve enfeksiyonlardır. Virüsler çocuklarda ürtikerin yaygın bir nedenidir.Viral enfeksiyonlar kan damarlarındaki anjiotensin dönüştürücü enzim 2 reseptörlerini bağlayarak,mast hücrelerini aktive ederek immun olmayan ürtikere neden olurlar. Antikorlar vasküler duvarlarda birikebilir. Bradikinin sisteminin aktivayonu da bir sebep olabilir(20,21).

4)Veziküler ekzantem: COVID-19 teşhisi konan hastalarda ilk zamanlarda bildirilen veziküler döküntü, suçiçeği benzeri bir papüloveziküler döküntüdür(22). COVID-19 hastalığındaki deri bulgularına kıyasla veziküler lezyonlar hastalığın erken dönemlerinde ortaya çıkmaktadır. İlk solunum semptomlarından ortalama 3 gün sonra genellikle gövdede yaygın, kaşıntılı, monomorfik veziküller ortaya çıkar ve enfeksiyonun ciddiyeti ile hiçbir korelasyon olmaksızın yaklaşık 8 gün devam eder. Kabuklanır veya hemorajik olabilir. COVİD-19 temas öyküsü veya PCR pozitifliği varlığında veziküler sıvıda Herpes Simpleks veya Varisella Zoster immün histopatolojik olarak dışlanarak tanı koyulabilir.

Pediatrik Multisistem İnflamatuar Sendromu(MIS-C); Çocuklarda ateş yüksekliği,konjonktivada ve, ağız mukozasında hiperemi, ciltte yanaklarda ,gövdede, ekstremitelerde polimorfik döküntü,parmak uçlarında desquamasyon,el ayak sırtında ödem, kardiyak, renal, respiratuvar, hematolojik, gastrointestinal, nörolojik sistemler tutulumu ile seyreden bir sendrom olarak tanımlanmıştır.. Hastaneye yatış gerektiren ciddiyette

hastalık varlığında alternatif başka teşhis olmadan COVİD-19 testi pozitif veya 4 hafta öncesinde COVİD-19'a maruziyet öyküsü vardır. Pediyatrik hastaların >% 80'i yoğun bakım ünitesine kabul edilmek zorunda kalmıştır. Multisistem inflamatuar sendromlu çocukların, hastaların % 20-38'inde PCR pozitif iken % 80-% 90'ında IgG seroloji testi pozitif saptanmıştır(23). Kutanöz ve mukozal cilt bulguları ön planda olan bu sendrom ağır bir tabloya, yoğun bakım ünitesinde yatışa sebep olması açısından erken tanısı önem arz etmektedir.

Diğer belirtiler

Bazı spesifik olmayan viral eksantemler de SARS - CoV - 2'ye atfedilmiştir. Purpurik trombositopenik purpura, Dengue benzeri ekzantem, akro -iskemi ve vaskülopatik döküntüler yetişkinlerde ve bazen çocuklarda [72, 73] de COVID - 19 ile ilişkilendirilmiştir. (24,25)

Sonuç olarak COVİD-19 cilt bulguları sempomatik erişkin hastalarda yeni tanımlanmaya başlamıştır. Çocuk yaş grubunda ise asemptomptomatik hastalık seyrinde saptandığında pandemi döneminde COVİD-19'u akla getirmesi, doğru tanı, izolasyon önlemlerinin alınabilmesi açısından önemlidir. Özellikle yeni tanımlanan, ilk bakışta cilt ve mukoza bulgularının ön planda olduğu MIS-C; çocuklarda yoğun bakıma girecek kadar ağır bulgularla seyrettiği için erken teşhiş hayat kurtarıcı olabilir. COVİD-19 cilt bulguları ilerleyen zamanda önemli hastalık kriterleri arasına girebilir.

KAYNAKLAR

1) Cappel JA, Wetter DA. Clinical characteristics, etiologic associations, laboratory findings, treatment, and proposal of diagnostic criteria of pernio (chilblains) in a series of 104 patients at Mayo Clinic, 2000 to 2011. Mayo Clin Proc 2014; 89: 207– 15.

2) Mazzotta F, Troccoli T. Acute acro-ischemia in the child at the time of COVID-19. Eur J Pediat Dermatol 2020; 30: 71– 4.

3) Alramthan A, Aldaraji W. Two cases of COVID-19 presenting with a clinical picture resembling chilblains: first report from the Middle East. Clin Exp Dermatol 2020; 45: 746– 8.

4) Romaní J, Baselga E, Mitjà O et al. Chilblain and acral purpuric lesions in Spain during covid confinement: retrospective analysis of 12 cases. Actas Dermosifiliogr 2020; 111: 426– 9.

5) Zhang Y, Cao W, Xiao M et al. Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi 2020; 41: E006

6) Andina D, Noguera-Morel L, Bascuas-Arribas Met al. Chilblains in children in the setting of COVID-19 pandemic. Pediatr Dermatol 2020; 37: 406– 11.

7) Garcia-Lara G, Linares-González L, Ródenas-Herranz T, Ruiz-Villaverde R. Chilblain-like lesions in pediatrics dermatological outpatients during the COVID-19 outbreak. Dermatol Ther 2020; e13516. https://doi.org/10.1111/dth.13516

8) Herman A, Peeters C, Verroken A et al. Evaluation of chilblains as a manifestation of the covid-19 pandemic. JAMA Dermatol 2020; 156: 998– 1003. https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.2368

9) Roca-Ginés J, Torres-Navarro I, Sánchez-Arráez J et al. Assessment of acute acral lesions in a case series of children and adolescents during the COVID-19 pandemic. JAMA Dermatol 2020; 156: 992. https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.2340

10) Andina D, Noguera-Morel L, Bascuas-Arribas Met al. Chilblains in children in the setting of COVID-19 pandemic. Pediatr Dermatol 2020; 37: 406– 11.

11) Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L et al. Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe Covid-19patients. Science 2020; 369: 718– 24.

12) Magro CM, Mulvey JJ, Laurence J et al. The differing pathophysiologies that underlie COVID-19-associated perniosis and thrombotic retiform purpura: a case series. British Journal of Dermatology. 2020. http://doi.org/10.1111/bjd.19415

13) Kolivras A, Dehavay F, Delplace D et al. Coronavirus (COVID-19) infection-induced chilblains: a case report with histopathologic findings. JAAD Case Rep 2020; 6: 489– 92.

14)) Channappanavar R, Fehr AR, Zheng J et al. IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. J Clin Invest 2019; 129: 3625– 39.

15) McNab F, Mayer-Barber K, Sher A et al. Type I interferons in infectious disease. Nat Rev Immunol 2015; 15: 87– 103.

16) Andina D, Noguera-Morel L, Bascuas-Arribas Met al. Chilblains in children in the setting of COVID-19 pandemic. Pediatr Dermatol 2020; 37: 406– 11.

17) Colmenero I, Santonja C, Alonso-Riano M et al. SARS-COV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of 7 paediatric patients. Br J Dermatol 2020; 183: 729– 37

18) Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. Br J Dermatol 2020; 183: 71– 7.

19) Torrelo A, Andina D, Santonja C et al. Erythema multiforme-like lesions in children and COVID-19. Pediatr Dermatol 2020; 37: 442– 6.

20) Morey-Olive M, Espiau M, Mercadal-Hally M et al. Cutaneous manifestations in the current pandemic of coronavirus infection disease (COVID 2019). An Pediatr (Engl Ed) 2020; 92: 374– 5.

21) Gunawan C, Angela A, Widysanto A. Urticarial eruption in coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a case report in Tangerang. Indonesia. J Eur Acad Dermatol Venereol 2020; 34: e372– 3.

22) Marzano AV, Genovese G, Fabbrocini G et al. Varicella-like exanthema as a specific COVID-19-associated skin manifestation: multi-center case series of 22 patients. J Am Acad Dermatol 2020; 83: 280– 5.

23) Licciardi F, Pruccoli G, Denina M et al. SARS-CoV-2-Induced Kawasaki-like hyperinflammatory syndrome: a novel COVID phenotype in children. Pediatrics 2020; 146: e20201711.

24) Zulfiqar AA, Lorenzo-Villalba N, Hassler P, Andrès E. Immune thrombocytopenic purpura in a patient with Covid-19. N Engl J Med 2020; 382: e43.

25) Joob B, Wiwanitkit V. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for Dengue. J Am Acad Dermatol 2020; 82: e17.

Presentation ID/Sunum No= 428

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Antenatal Hidronefroz Tanılı Olguların Uzun Dönem İzlem Bulgularının Değerlendirilmesi

[1]Uzm. Dr. Ayşe ÖREN, [1]Doç. Dr. Hakan ERDOĞAN

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

Özet

Giriş ve Amaç: Antenatal hidronefroz (AH), antenatal dönemde yapılan ultrasonografi (US) incelemelerinde en sık tanı konulan genitoüriner sistem anomalisidir. Prenatal tanı ve doğru yönetim uzun dönem prognozu iyileştirmesine rağmen, doğum sonrasındaki değerlendirilme ve takip planı ile ilgili görüş birliği yoktur. Bu çalışma ile AH tanılı olgularda etiyolojik sebeplerin ve prognozu etkileyen faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Yöntem: Bursa SBÜ Yüksek İhtisas EAH, çocuk nefroloji polikliniğinde antenatal hidronefroz tanısı ile takibi yapılan 2 yaş üstü 100 hastanın (78 erkek, 22 kız) verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Bulgular: Çalışmaya dahil edilen olguların 46'sında fizyolojik hidronefroz, 39'unda üreteropelvik bileşke darlığı, 7'sinde vezikoüretral reflü, 3'ünde üreterovezikal bileşke darlığı, 2'sinde üreterosel, 2'sinde megaüreter, 1'inde ise çift toplayıcı sistem saptandı. Postnatal 1. ay yapılan US'lerine göre hastaların 36'sında hafif, 41'inde orta, 23'ünde ağır hidronefroz mevcuttu. Postnatal US'de hidronefroz derecesinin artması ile obstrüksiyon riskinin arttığı tespit edildi. AH'lu hastalarda idrar yolu enfeksiyonu geçirme riski topluma oranla yüksek bulundu. Takip süresince 16 hastaya operasyon uygulandı. Opere edilen olgularda prenatal 2. trimesterde tanı alma ve ağır hidronefroz görülme oranı istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptandı. Hastaların büyüme-gelişme ve beslenmeleri sağlıklı çocuklara benzer bulundu. Sonuç: AH etiyolojisindeki birçok neden müdahale edilmeden veya çocuğun sağlığına zarar vermeden kendiliğinden gerilemektedir. Bu gerileme genellikle yaşamın ilk yıllarında görülmekle birlikte zaman oldukça değişkendir. Bu nedenle sadece seçilmiş olgularda ileri tetkik yapılması, diğer olgularda ise mümkün olduğunca az tetkik ile uzun süreli izlemin uygun olacağı düşünülmektedir

Anahtar Kelimeler: Antenatal hidronefroz, Antenatal tanı, Postnatal izlem

Abstract

Introduction and purpose: Antenatal hydronephrosis (AH) is the most common genitourinary system anomaly diagnosed by ultrasonography (US) in antenatal period. Although prenatal diagnosis and correct management improve the long-term prognosis, there is no consensus on postnatal assessment and follow-up. The aim of this study is to determine the etiological causes and factors affecting the prognosis in patient with AH. Method: The data of 100 patients (78 males, 22 females) older than 2 years who were followed up with the diagnosis of antenatal hydronephrosis in Bursa SBÜ Yüksek İhtisas Educatıon and Research Hospıtal, pediatric nephrology outpatient clinic were retrospectively analyzed. Results: Transient hydronephrosis was observed in 46 cases, ureteropelvic junction obstruction in 39 cases, vesicoureteral reflux in 7 cases, ureterovesical junction in 3 cases, ureterocele in 2 cases, megaureters in 2 cases and duplex system in 1 case. According to the US performed in the postnatal 1st month, 36 of the patients had mild, 41 moderate, 23 severe hydronephrosis. It was found that risk of obstruction increases with increasing degrees of hydronephrosis in postnatal US. The incidence of urinary tract infection in patients with AH was higher than healthy population. During the follow-up period, 16 patients were operated. The rate of diagnosis in the

prenatal second trimester and the incidence of severe hydronephrosis was found statistically significantly higher in the operated cases. Growthdevelopment and nutrition of the patients were similar to healthy children. Conclusion: Many causes of AH etiology are self-sustaining without intervention or harm to the health of the child. Spontaneous resolution is often seen in the first years of life, but resolution time is highly variable. For this reason, it is thought that advanced examination should be performed only in selected cases and long-term follow-up with as few tests as possible in other cases is considered appropriate.

Keywords: Antenatal hydronephrosis, Antenatal diagnosis, Postnatal follow-up

Giriş

Hidronefroz, (HN) "böbreğin toplayıcı sistemindeki genişleme"yi ifade etmekte iken doğum öncesi dönemde saptanan genişlemeler ise ''antenatal hidronefroz'' olarak adlandırılır. Prenatal ultrasonografi (US) ile gebeliğin 12-14. haftalarında HN tanısı konulabilmektedir (1). İntrauterin tanı sıklıkla böbrek pelvisinin anteroposterior (AP) çapının ölçülmesi yöntemi ile konulmaktadır. İkinci trimesterde ölçülen AP çapın 4 mm ve üzerinde, 3. trimesterde ise 7 mm ve üzerinde olması halinde doğum sonrası takip planlanmalıdır.

Postnatal dönemde US bulgularına göre HN sınıflandırılmasında birçok farklı yöntem bulunmasına karşın sıklıkla iki evreleme sistemi daha yaygın kullanılır. Hidrasyon durumu ve idrar miktarı gibi faktörlerden etkilenmesine rağmen, böbrek pelvis AP çap ölçümüne göre hafif (evre I, <10mm), orta (evre II, 10-15mm) ve ağır (evre III, >15mm) HN ifadelerinin yer aldığı sınıflama en sık kullanılan yöntem olup pratik uygulamada da değeri yüksektir (2). Society for Fetal Urology (SFU) evrelemesi ise özellikle antenatal dönemde uygulanmasının zor olması nedeniyle daha az tercih edilmektedir (3).

Hidronefroz etiyolojisine ulaşmak uterin dönemde çoğu zaman mümkün olmamaktadır. Postnatal incelemelerde ise fizyolojik HN en sık saptanan etiyolojik neden olup ardından üretoropelvik bileşke darlıkları ile vezikoüretral reflü (VUR) gelmektedir. Üreterovezikal bileşke darlığı (UVBD), posterior üretral valv (PUV), multikistik displastik böbrek, çift toplayıcı sistem, üreterosel gibi AH' un diğer nedenleri, daha az yaygın olarak gözlenmektedir (4)

Doğum öncesi HN saptandığında, fetüsün cinsiyeti, diğer böbreğin özellikleri, üreterde dilatasyon olup olmadığı, mesanenin doluluğu ve boşalma durumu, amniyon sıvısı miktarı ve eşlik eden sistemik bir anomali varlığı araştırılmalıdır (5). AH'lu olgularda ağır oligohidroamniyoz veya büyük yapısal anomaliler yok ise gebelik sürdürülmeli ve normal doğum zamanı beklenmelidir (6).

Doğum öncesi AH tanısı alan tüm yenidoğanlar yaşamın ilk haftasında değerlendirilmelidir (6). Doğumdan sonraki ilk günlerde yapılan US'lerde, olgunun idrar miktarının az olması nedeniyle pelvis dilatasyonunun derecesi doğru saptanamayabilir. Bu nedenle antenatal takibinde oligohidroamniyoz, çift taraflı ağır HN saptanan ya da PUV şüphesi olan hastaların ilk US değerlendirmesi 24-48 saat içinde yapılması gerekli iken diğer hastalarda 1 hafta içinde yapılması önerilmektedir (6). Doğum sonrası birinci hafta yapılan US'nin normal olması durumunda izlemin bırakılmaması 4-6. haftada US'nin tekrarlanması, tekrarlanan US'de de pelvis AP çap 7 mm'nin altında ise hastaların izlemden çıkarılabileceği belirtilmektedir. (3-7-8). HN'un devam ettiği olgularda takip sıklığı HN'un ağırlık derecesine göre planlanmalıdır. (6). Hafif ve orta dereceli HN'u olan hastalar, büyüme -gelişmeyi ve üriner sistem enfeksiyonlarını yakından izlemek şartıyla ek radyolojik yönteme gerek olmaksızın yalnızca US ile takip edilebilirler (9). Ağır HN'lu olgular ise özellikle kortikal parankim incelmesi açısından dikkatle izlenmeli, gerekli hallerde US dışı görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır (10).

AH'lu olgularda doğru yönetim uzun dönem prognozu iyileştirmesine rağmen, bu bebeklerin doğum sonrasındaki takipleri ve tedavileri hakkında görüş birliği oluşturulamamıştır. (11). Hafif HN'lu bebeklerin çoğunda takip süresince problem yaşanmaz ve HN genellikle ilk 2 yılda müdahalesiz geriler. Ancak antenatal tanı alan hastaların postnatal takiplerinin etkin bir şekilde yapılmaması durumunda yineleyen üriner sistem enfeksiyonları ve buna bağlı olarak böbrek parankiminde skar, atrofi, böbrek fonksiyonlarında bozulma ve son dönem böbrek yetmezliği gibi ciddi sorunlarla da karşılaşılmaktadır (12). AH'lu olguların takibinde temel amaç; gereksiz invaziv işlemlerden sakınırken müdahale gerektiren olguları da gözden kaçırmamaktır (13).

Çalışmamızda, AH tanılı olgularda etiyolojik sebepleri belirlemeyi, antenal tanı zamanı ve postnatal ilk ay ölçülen renal pelvis AP çap ile ile prognoz arasındaki ilişkiyi saptamayı ve bu verileri mevcut kılavuzlar ile karşılaştırarak klinisyenlere yol gösterici olmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Yapılan bu çalışma Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı tarafından, 09.01.2017 tarihli ve 2011-KAEK-25 2017/01-04 protokol numaralı etik kurul onayı ile yürütülmüştür.

Çalışma grubu, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı polikliniğinde AH tanısıyla takip edilen, 09.01.2017 itibari ile en az 2 yaşını doldurmuş 100 hastadan oluşmaktadır.

Multiple konjenital anomalisi ve erken doğum öyküsü olan hastalar ile polikliniğimize başvurmadan önce opere edilmiş olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastalar postnatal 1. aydaki pelvis AP çap ölçümlerine, etiyolojilerine ve operasyon durumlarına göre ayrı ayrı guplandırılmıştır.

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) tanısı torba idrarında mililitrede en az 100.000 koloni, mesaneye steril sonda yerleştirilerek alınan idrar örneğinde mililitrede en az 50.000 koloni bakteri üremesi olması ile konulmuş olup üst İYE tanısı ise kültür üremesine eşlik eden ateş, sistemik bulgular ve lökositoz (>10.000/mm^3) ve/veya artmış CRP (>20 mg/L), yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (>25 mm/saat) gibi laboratuvar bulguları varlığında konulmuştur. Hastalarda büyüme ve beslenmenin değerlendirilmesi, boy, ağırlık ve vücut kitle indeksi (VKİ) z skoru hesaplanarak yapılmıştır.

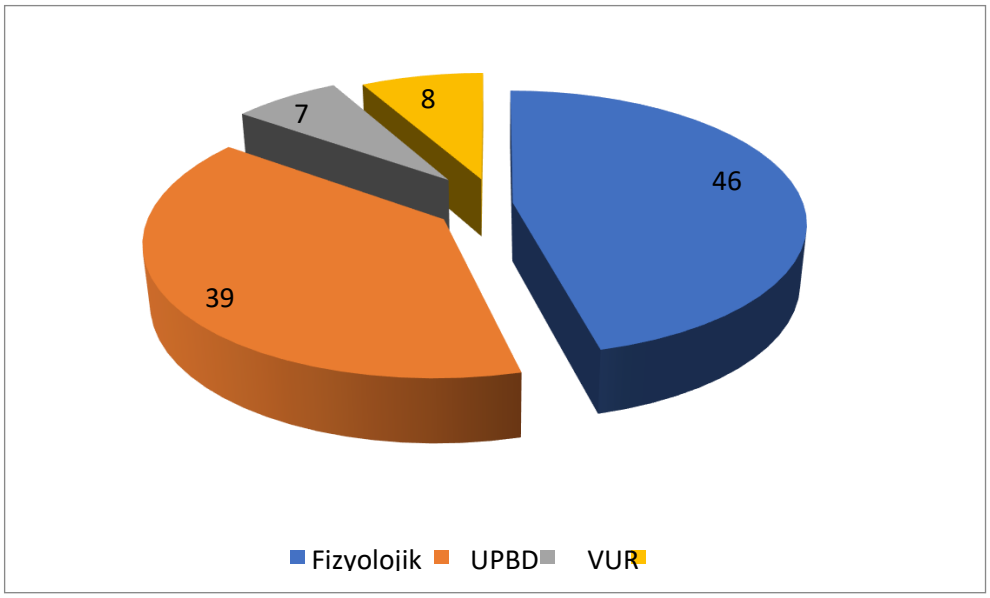
Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. P<0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmamıza antenatal dönemde US ile HN saptanan 2 yaş üstü toplam 100 hasta dahil edildi. Hastaların medyan yaşı 48 ay olup 24-128 ay arasında değişmekte idi. Hastaların 22'si (%22) kız, 78'i (%78) erkekti. Hastaların 80'inde (%80) tek taraflı HN, 20'sinde (%20) çift taraflı HN saptandı. HN'un saptandığı medyan gebelik haftası 24 olmakla birlikte 18-34 gebelik haftası arasında değişmekte idi ve hastaların 46'sına (%46) gebeliğin ikinci trimesterinde, 54'üne (%54) ise gebeliğin üçüncü trimesterinde tanı konulmuştu.

Hastaların polikliniğimizdeki izlem süreleri 12 ila 120 ay arasında değişmekte ve medyan süre 43 ay idi. Kırk altı hastada (%46) fizyolojik HN, 39 hastada (%39) UPBD, 7 hastada (%7) VUR, 3 hastada (%3) UVBD, 2 hastada (%2) üreterosel, 2 hastada (%2) megaüreter, 1 hastada (%1) ise çift toplayıcı sistem tespit edildi. Hasta sayıları az olması nedeni ile UVBD, üreterosel, megaüreter, çift toplayıcı sistem tanılı hastalar diğer olarak gruplandırıldı (Şekil 1).

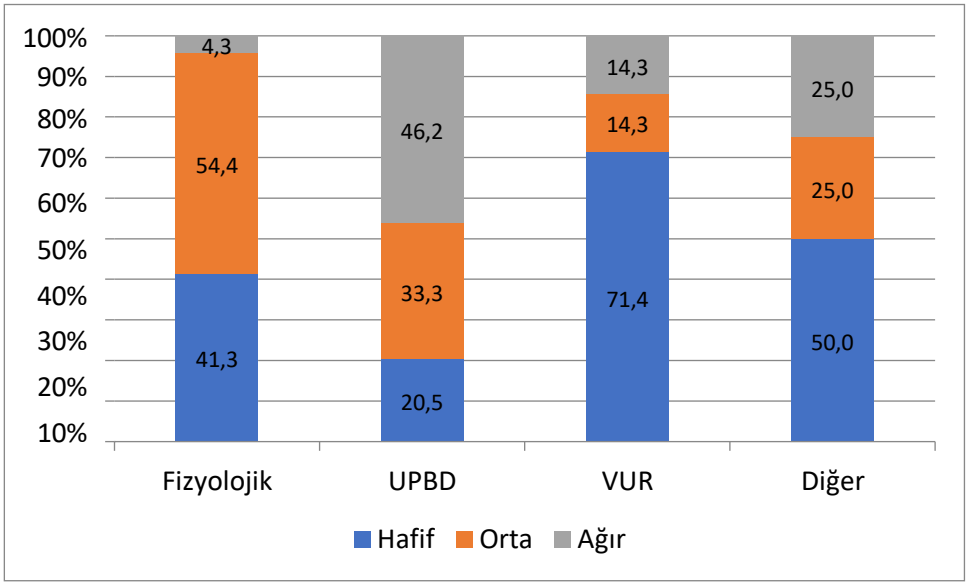
Şekil 1: Olguların etiyolojik dağılımları



Hastalar postnatal 1. ayda yapılan US'lerindeki böbrek pelvis AP çap ölçümlerine göre hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırıldılar. Bu sınıflandırmaya göre hastaların 36'sında (%36) hafif, 41'inde (%41) orta, 23'ünde (%23) ağır HN saptandı.

UPBD olgularında postnatal 1. ayda ağır HN, fizyolojik HN ve VUR gruplarına göre fazla görülmüştür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001) (Şekil 2) (tablo 1).

Şekil 2: Postnatal 1. ay hidronefroz derecelerinin etiyolojik gruplar arasında dağılımı



Etiyoloji grupları arasında en yüksek medyan pelvis AP çap düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup (p<0,001) söz konusu farka neden olan durum; fizyolojik HN ve VUR gruplarına göre UPBD grubunun izlem süresince US ile ölçülen en yüksek medyan pelvis AP çapının daha yüksek bulunması idi (Tablo 1).

Etiyoloji grupları arasında parankim incelmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olup (p<0,001), fizyolojik HN grubuna göre sırasıyla; UPBD, VUR ve diğer etiyoloji gruplarında parankim incelmesi istatistiksel anlamlı olarak daha sık görülmekteydi (p<0,001; p=0,015 ve p=0,020) (Tablo 1).

Hastaların 77'si (%77) hiç İYE geçirmemişken, 14'ü (%14) bir kez, 7'si (%7) iki kez, 2'si (%2) ise üç veya daha fazla İYE geçirmişti. Üst İYE geçiren 9 hasta (%9), profilaksi uygulanan ise 28 hasta (%28) mevcuttu. Etiyoloji grupları arasında üst İYE görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olup (p=0,013), fizyolojik HN grubuna göre VUR ve diğer etiyoloji gruplarında üst İYE istatistiksel anlamlı olarak daha sık görülmekteydi (p=0,043 ve p=0,008) (Tablo 1)

Hastaların son kontrollerindeki vücut ağırlığı z skoru ortalama 0,02±1,15 olup, 2 hastanın (%2) z skoru -2'nin altında, 4 hastanın (%4) ise +2'nin üzerinde idi. Etiyoloji grupları arasında ortalama VKİ z skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p=0,064) (Tablo 1)

Tablo 1: Etiyoloji gruplarına göre olguların klinik özellikleri

	Fizyolojik (n=46)	**UPBD (n=39)**	**VUR (n=7)**	**Diğer (n=8)**	**p-değeri**
Evre *					
Hafif	19 (%41,3)	8 (%20,5) [b]	5 (%71,4)	4 (%50,0)	**0,026†**
Orta	25 (%54,4)	13 (%33,3)	1 (%14,3)	2 (%25,0)	0,056†
Ağır	2 (%4,3) [a]	18 (%46,2)[b]	1 (%14,3)	2 (%25,0)	**<0,001†**
En yüksek çap **	12 (7-20) [a]	20 (10-47) [b]	12 (10-23)	15,9 (9-26)	**<0,001†**
En düşük çap **	7,7 (N-10)	8,2 (N-30)	6 (N-7)	6,2 (N-13)	0,342†
VKİ z skor	-0,15±1,24	-0,27±1,22	-1,29±0,90	0,39±1,40	0,064¶
Üst İYE*	1 (%2,2)[c,d]	3 (%7,7)	2 (%28,6)	3 (%37,5)	**0,013‡**
PK incelmesi *	0 (%0,0)[a,c,d]	9 (%23,1)	2 (%28,6)	2 (%25,0)	**<0,001‡**
Üreter genişlemesi *	0 (%0,0)[d]	1 (%2,6)[e]	1 (%14,3)[f]	7(%87,5)	**<0,001‡**

* Veriler; olgu sayısı ve (%) olarak ** medyan (minimum-maksimum) şeklinde ifade edildi. † Olabilirlik oran testi, ‡ Kruskal Wallis testi, ¶ Tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA). a: Fizyolojik grup ile UPBD arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05), b: UPBD ile VUR arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,01), c: Fizyolojik ile VUR arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05), d: Fizyolojik ile diğer etiyolojiler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05), e: UPBD ile diğer etiyolojiler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,01), f: VUR ile diğer etiyolojiler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,010).

Takip süresince 16 hasta opere edildi. Opere edilen olguların operasyon esnasındaki medyan yaşları 5 (ay) olup operasyon yaşları 2 ile 30 ay arasında değişmekteydi. Operasyon sonrası takip süresi medyan 38 (ay) olup 6 ila 93 ay arasında değişmekteydi. UPBD'si olan 10 hastaya pyeloplasti, VUR'u olan 3 hastaya subüreterik transüretral enjeksiyon, üreteroseli olan 2 hastaya üreterosel insizyonu, UVBD'si olan 1 hastaya üreteroneosistostomi yapıldı. VUR saptanan hastaların hiçbirinde açık cerrahi gerekli olmadı.

Opere edilen grup ile opere edilmeyen grup arasında prenatal tanı trimesterlerinin dağılımı kıyaslanmış olup opere edilmeyen gruba göre opere edilen grupta prenatal 2.trimesterde tanı alanların oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek (p=0,023), 3.trimesterde tanı alanların oranı istatistiksel anlamlı olarak daha düşük (p=0,023) saptandı (Tablo 2).

Opere edilen grupta opere edilmeyen gruba göre postnatal 1.ay hafif HN olarak sınıflandırılan olguların görülme sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yokken (p=0,883), orta HN'lu olguların görülme oranı istatistiksel anlamlı olarak daha düşük (p=0,005), ağır HN'lu olguların görülme oranı ise istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek (p<0,001) bulunmuştur (Tablo 2).

Tablo 2: Opere edilen ve edilmeyen olguların karşılaştırılması

	Opere edilmeyen (n=84)	**Opere edilen (n=16)**	**p-değeri**
Saptandığı gebelik haftası			
2.trimester	34 (%40,5)	12 (%75,0)	**0,023†**
3.trimester	50 (%59,5)	4 (%25,0)	**0,023†**
Evre			
Hafif	31 (%36,9)	5 (%31,3)	0,883†
Orta	40 (%47,6)	1 (%6,3)	**0,005†**
İleri	13 (%15,5)	10 (%62,5)	**<0,001‡**

* Veriler; olgu sayısı ve (%) olarak ifade edildi, † Süreklilik düzeltmeli Ki-Kare testi, ‡ Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi.

Tartışma ve sonuç

Günümüzde US'nin fetal görüntüleme yöntemi olarak yaygın kullanılması ile daha önceleri geç dönemde komplikasyonları ile tanınan AH'lu olguların sayısında önemli bir artış olmuş ve HN en sık rastlanan fetal anomali durumuna gelmiştir (14,15,16,17). AH tanılı olguların takip ve tedavi kriterleri hakkında yapılmış birçok çalışma mevcut iken çok az sayıda çalışma uzun süreli takip süresine sahiptir ve çoğunda olguların izlem süreleri kısa tutulmuştur (14,18,19-21). Çalışmamızda medyan takip süresi 43 ay gibi uzun bir süre olarak saptanmış bu da çalışmamızı kendiliğinden düzelen olguları yakalama konusunda üstün kılmıştır.

Antenatal HN'a sebep olan etiyolojik nedenler değişik çalışmalarda farklı oranlarda saptanmış olup, çalışmamızda yüksek oranda fizyolojik/geçici hidronefroz olduğu görülmüştür. Yakın zamanlı çalışmalara baktığımızda bizim çalışmamızı desteklerler nitelikte geçici HN tanılı olgu sayısında eski tarihli çalışmalara göre belirgin artış olduğu görülmektedir. Bu durumu yakın zamanlı çalışmalarda yalnızca US ile takip edilen olgu sayısının fazla olması ile açıklayabiliriz. Oysa ki eski çalışmalarda HN'lu tüm olgulara voiding sistoürogram ve dinamik böbrek sintigrafisi gibi ileri tetkikler uygulanıyor ve tedavisiz düzelebilecek diğer nedenler de saptanmaktaydı. Yalnızca US ile takipte altta yatan başka bir neden olsa dahi hastalara geçici hidronefroz tanısı konulabilmektedir. Ancak altta yatan patolojiden bağımsız olarak SFU grade 1-2 HN'ların büyük kısmının 18 ayda kendiliğinden düzeldiği bilinen bir gerçektir. (4). Tombesi ve Alconcher'in 2012 yılında yaptığı çalışmada pelvis AP çapı<15 mm olan 193 AH'lu olgu değerlendirilmiş ve bir yıllık izlem ile hastaların %73' ünün müdahalesiz düzeldiğini tespit edilmişdir. (22)

Literatürde, AH saptanan hastaların büyüme-gelişme ve beslenme durumlarını inceleyen ayrıntılı çalışmalar kısıtlıdır. Yavaşcan ve ark. yürütmüş oldukları çalışmada üriner sistem anomalisi bulunan çocukların büyüme ve gelişmelerinin yaşıtlarına göre geri olduğunu saptamışlardır (12). Çalışmamızdaki hastaların büyüme-gelişme ve beslenmelerinin, literatürün aksine, toplumdan farklı olmadığı görülmektedir. Buna ek olarak hastaların beslenme durumları etiyolojik nedenlere göre birbiriyle karşılaştırıldıklarında da anlamlı fark saptanamamıştır.

AH'lu olguların postnatal takibini yapan klinisyenlerin prenatal dönemde ölçülen pelvis AP çap ölçümlerine ulaşması her zaman mümkün olmamakla birlikte etiyolojik tanıyı ve prognozu öngörme açısından postnatal US bulgularını karşılaştıran pek az çalışma mevcuttur. Hem Chertin ve ark. hem de Mallik ve ark. çalışmalarında opere olmuş ve olmamış olguların prenatal ve postnatal pelvis AP çaplarını karşılaştırmış, iki grup arasında antenatal ölçümler düzeyinde anlamlı fark saptamazken postnatal ölçümler düzeyinde anlamlı fark saptamışlardır (4,23). Çalışmamızda postnatal 1. ayda ölçülen artmış pelvis AP çapının altta yatan bir üriner sistem patolojisi ve operasyon ile ilişkili olduğu görülmüştür.

AH' lu olgularda prenatal teşhis zamanının yararlı prognostik değere sahip olabildiği bilinmektedir. Bizim çalışmamızda opere edilen grupta prenatal 2.trimesterde tanı alanların oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu ve 2. trimesterde tanı alma kötü prognostik faktör olarak yorumlandı.

Çalışmamızda yüksek oranda profilaksi uygulanmasına rağmen, İYE oranları normal popülasyonun epey üzerinde kalmış ve bu da bize profilaksinin çok etkin olmadığını göstermiştir. Literatür ve çalışmamızdaki sonuçları değerlendirdiğimizde İYE konusunda ailelerin bilgilendirilmesinin en iyi profilaksi yöntemi olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki sonuçlar mevcut kılavuzlar ışığında değerlendirildiğinde AH etiyolojisindeki birçok nedenin müdahale edilmeden veya çocuğun sağlığına zarar vermeden kendiliğinden gerilediği görülmektedir. Bu gerileme genellikle yaşamın ilk yıllarında görülse de zaman oldukça değişkendir. Bu nedenle sadece seçilmiş yüksek riskli olgularda ileri tetkik yapılmasının, diğer hastalarda ise yalnızca US ile uzun süreli izlemin uygun olacağını düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Robyr R, Benachi A, Daikha-Dahmane F, Martinovich J, Dumez Y, Ville Y. Correlation between ultrasound and anatomical findings in fetuses with lower urinary tract obstruction in the first half of pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005 May;25(5):478-82. doi: 10.1002/uog.1878. PMID: 15816021.
2. Fefer S, Ellsworth P. Prenatal hydronephrosis. Pediatr Clin North Am. 2006 Jun;53(3):429-47, vii. doi: 10.1016/j.pcl.2006.02.012. PMID: 16716789.
3. Nguyen HT, Herndon CD, Cooper C, Gatti J, Kirsch A, Kokorowski P, Lee R, Perez-Brayfield M, Metcalfe P, Yerkes E, Cendron M, Campbell JB. The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. J Pediatr Urol. 2010 Jun;6(3):212-31. doi: 10.1016/j.jpurol.2010.02.205. Epub 2010 Apr 15. PMID: 20399145.
4. Mallik M, Watson AR. Antenatally detected urinary tract abnormalities: more detection but less action. Pediatr Nephrol. 2008 Jun;23(6):897-904. doi: 10.1007/s00467-008-0746-9. PMID: 18278521.
5. Tahmaz ML, Dayanç M. Neonatal hidronefroz. In: Dayanç M (ed) Güncel Çocuk Ürolojisi (1st ed) Atlas Kitapçılık, Ankara. 2004. p. 97-116.
6. Sinha A, Bagga A, Krishna A, Bajpai M, Srinivas M, Uppal R, Agarwal I. Revised guidelines on management of antenatal hydronephrosis. Indian J Nephrol. 2013 Mar;23(2):83-97. doi: 10.4103/0971-4065.109403. PMID: 23716913; PMCID: PMC3658301.
7. Ismaili K, Hall M, Donner C, Thomas D, Vermeylen D, Avni FE; Brussels Free University Perinatal Nephrology study group. Results of systematic screening for minor degrees of fetal renal pelvis dilatation in an unselected population. Am J Obstet Gynecol. 2003 Jan;188(1):242-6. doi: 10.1067/mob.2003.81. PMID: 12548224.
8. Clautice-Engle T, Anderson NG, Allan RB, Abbott GD. Diagnosis of obstructive hydronephrosis in infants: comparison sonograms performed 6 days and 6 weeks after birth. AJR Am J Roentgenol. 1995 Apr;164(4):963-7. doi: 10.2214/ajr.164.4.7726057. PMID: 7726057.
9. Emre S, Topaloğlu R, Kavukçu S, Gündüz Z, Akil I, Yavaşcan Ö, Erdoğan Ö, Tabel Y, Özdoğan EB, Yılmaz A. CAKUT Çalışma Grubu. Antenatal hidronefroz tanılı bebeklerde izlem kılavuzu. http://cocuknefroloji.org/kılavuzlar.
10. Gökaslan F, Yalçınkaya F, Fitöz S, Özçakar ZB. Evaluation and outcome of antenatal hydronephrosis: a prospective study. Ren Fail. 2012;34(6):718-21. doi: 10.3109/0886022X.2012.676492. Epub 2012 Apr 17. PMID: 22506510.
11. Garne E, Loane M, Wellesley D, Barisic I; Eurocat Working Group. Congenital hydronephrosis: prenatal diagnosis and epidemiology in Europe. J Pediatr Urol. 2009 Feb;5(1):47-52. doi: 10.1016/j.jpurol.2008.08.010. Epub 2008 Nov 5. Erratum in: J Pediatr Urol. 2009 Jun;5(3):250. PMID: 18977697.
12. Yavascan O, Aksu N, Anil M, Kara OD, Aydin Y, Kangin M, Cetinkaya E, Bal A. Postnatal assessment of growth, nutrition, and urinary tract infections of infants with antenatally detected hydronephrosis. Int Urol Nephrol. 2010 Sep;42(3):781-8. doi: 10.1007/s11255-009-9530-4. Epub 2009 Feb 25. PMID: 19241137.
13. Bak M, Tümay D, Serdaroğlu E. Doğum öncesi üriner anomali saptanan olguların izlemi. Turkiye Klinikleri J Pediatr 2007; 16: 255-63.
14. Aksu N, Yavaşcan O, Kangin M, Kara OD, Aydin Y, Erdoğan H, Tuncel TC, Cetinkaya E, Ozbay E, Sandikçioğlu TG. Postnatal management of infants with antenatally detected hydronephrosis. Pediatr Nephrol. 2005 Sep;20(9):1253-9. doi: 10.1007/s00467-005-1989-3. Epub 2005 Jul 16. PMID: 16025288.
15. Kitchens, D.M., Herndon, C.D.A. Antenatal hydronephrosis. Curr Urol Rep 10, 126–133 (2009). https://doi.org/10.1007/s11934-009-0023-x.

16. M. Pourissa, & S. Refahi H. Nazari,. (1). "Evaluatıon Of The Incıdence And Outcome Of Fetal Hydronephrosıs Prenatally Dıagnosed By Ultrasound ". Acta Medica Iranica, 43(5), 336-338. Retrieved from https://acta.tums.ac.ir/index.php/acta/article/view/3019

17. Dillon E, Ryall A. A 10 year audit of antenatal ultrasound detection of renal disease. Br J Radiol. 1998 May;71(845):497-500. doi: 10.1259/bjr.71.845.9691894. PMID: 9691894.

18. Sadeghi-Bojd S, Kajbafzadeh A, Ansari-Moghadam A, Rashidi S. Postnatal Evaluation and Outcome of Prenatal Hydronephrosis, Iran J Pediatr. 2016 ; 26(2):e3667. doi: 10.5812/ijp.3667.2016;26(2): 3667.

19. Aydogdu B, Tireli G, Demirali O, Guvenc U, Besik C, Sander S, et al. Therapeutic approaches and long-term follow-up for prenatal hydronephrosis. Pak J Med Sci. 2016;32(3):667-671. doi: http://dx.doi.org/10.12669/pjms.323.9133

20. Kaspar CDW, Lo M, Bunchman TE, Xiao N. The antenatal urinary tract dilation classification system accurately predicts severity of kidney and urinary tract abnormalities. J Pediatr Urol. 2017 Oct;13(5):485.e1-485.e7. doi: 10.1016/j.jpurol.2017.03.020. Epub 2017 Apr 21. PMID: 28499796.Journal of Pediatric Urology 2017;1477- 5131(17): 30155-9.

21. Dos Santos J, Parekh RS, Piscione TD, Hassouna T, Figueroa V, Gonima P, Vargas I, Farhat W, Rosenblum ND. A New Grading System for the Management of Antenatal Hydronephrosis. Clin J Am Soc Nephrol. 2015 Oct 7;10(10):1783-90. doi: 10.2215/CJN.12861214. Epub 2015 Jul 31. PMID: 26231195; PMCID: PMC4594080. Hydronephrosis. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10(10):1783-90.

22. Tombesi MM, Alconcher LF. Short-term outcome of mild isolated antenatal hydronephrosis conservatively managed. J Pediatr Urol. 2012 Apr;8(2):129-33. doi: 10.1016/j.jpurol.2011.06.009. Epub 2011 Jul 28. PMID: 21798811.. 2012;8(2):129–33.

23. Chertin B, Pollack A, Koulikov D, Rabinowitz R, Hain D, Hadas-Halpren I, Farkas A. Conservative treatment of ureteropelvic junction obstruction in children with antenatal diagnosis of hydronephrosis: lessons learned after 16 years of follow-up. Eur Urol. 2006 Apr;49(4):734-8. doi: 10.1016/j.eururo.2006.01.046. Epub 2006 Feb 17. PMID: 16504374.

Presentation ID/Sunum No= 431

Oral Presentation / Sözlü Sunum

DCC Geninde Yeni Nonsense Mutasyonu Olan Konjenital Ayna Hareketi Bozukluğu

Rabia Tütüncü Toker[1], Ali Topak[2], Kemal Dinç[3]

[1] Uzm Dr, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, Bursa, Türkiye
[2] Uzm Dr, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas EAH, Tıbbi Genetik Kliniği, Bursa, Türkiye
[3] Uzm, Dr, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas EAH, Çocuk Sağ. ve Hast. Kliniği, Bursa, Türkiye

Özet

Ayna Hareketi, gelişimsel hareket bozukluklarından biridir. Vücudun bir yarısındaki istemli harekete, vücudun diğer yarısında istemsiz hareket eşlik eder. Doğuştan formu çok nadirdir ve tek başına veya doğuştan hemipleji gibi diğer doğumsal bozukluklarla birlikte olabilir. Ayna hareketi genellikle üst ekstremitelerde özellikle ellerde görülür. Her iki elin bağımsız olarak hareket etmesi gerektiğinde zorluklar ortaya çıkabilir. Üç gen, *DCC, RAD51* ve *DNAL4*, altta yatan ana genetik neden olarak tanımlanmıştır. Bu yazıda, daha önce bildirilmeyen *DCC* geninde nonsense mutasyon taşıyan genç bir kızda konjenital ayna hareketleri sunulmuştur. Bu mutasyon, sanger dizilemesi ile doğrulanmıştır. *DCC* genindeki bu varyant [c.1543C> T] daha önce Human Gene Mutation Database'de veya popülasyon çalışmalarında bildirilmemiştir.

Anahtar Kelimeler: ayna hareketi, *DCC* geni, konjenital

Abstract

Mirror movement is one of the developmental movement disorders. Voluntary movement in one half of the body is accompanied by involuntary movement in the opposite half of the body. Congenital form is very rare and it can be alone or can be with other congenital disorders like congenital hemiplegia. Mirror movement is usually seen on the upper extremities, especially on the hands. Difficulties may arise when both hands need to move independently. Three genes, *DCC, RAD51* and *DNAL4*, have been identified as major underlying genetic cause. In thıs paper, congenital mirror movements in a young girl, who carries a non-sense mutation in the *DCC* gene not previously reported is presented. Mutation was confirmed by sanger sequencing. This variant [c.1543C>T] on the *DCC* gene has not been previously reported in the Human Gene Mutation Database or in population studies.

Key Words: mirror movement, *DCC* gene, congenital

Giriş

Gelişimsel hareket bozuklukları, çocukluğun her hangi bir döneminde başlayan, genellikle iyi huylu olduğu düşünülen hareket bozukluklarıdır. Oluşum mekanizmaları bilinmemek ile birlikte olgunlaşmakta olan beyindeki bir takım değişiklikler ya da henüz tam gelişmemiş nöronal ağlar üzerinde durulmaktadır(Bonnet et al., 2010) . Ayna hareket bozukluğu, bu gelişimsel hareket bozukluklarından biridir. Ayna hareket bozukluğu, homolog kasların aktivasyonu yoluyla vücudun bir tarafının istemli hareketlerini taklit eden vücudun ayna görüntüsündeki diğer tarafın istemsiz hareketlerini ifade etmektedir. Bu hareketler tüm ekstremitelerde olabilmek ile birlikte en sık ellerde gözlenmektedir ve her iki elin bağımsız olarak

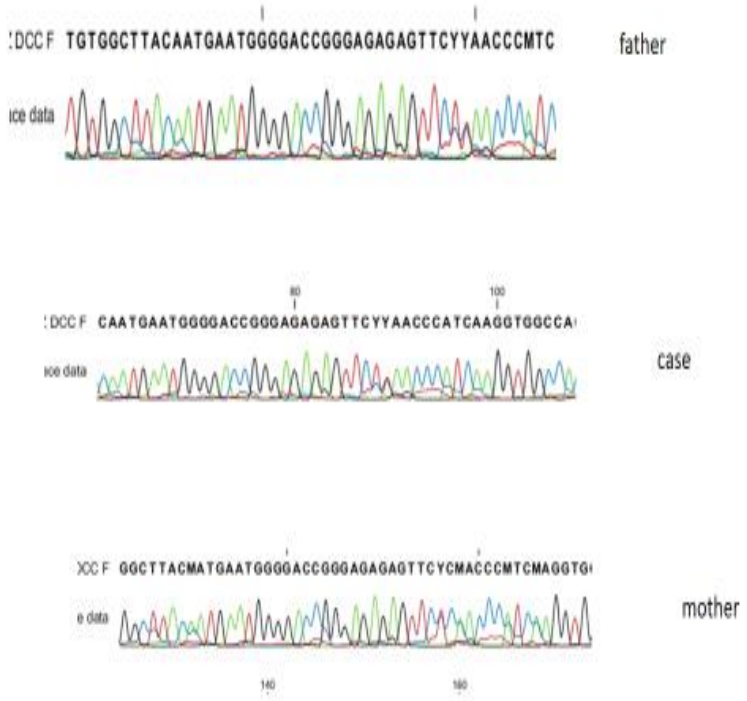
hareket etmesini gerektiren görevlerde zorluklara neden olabilmektedir(Cox, Cincotta, & Espay, 2012). Ayna hareket bozukluğunun diğer sendromlarla birlikte olmadığı konjenital formu nadirdir. Konjenital ayna hareket bozukluğunda, *DCC, RAD51* ve *DNAL4* adı verilen genlerdeki mutasyonlar tanımlanmıştır(Franz et al., 2015),(Galléa et al., 2011). Bu genlerin mutasyonlarının bu yapıları nasıl etkilediği çok açık değildir. Burada nadir görülen konjenital ayna hareket bozukluğunu ve bu bozukluğa yol açan *DCC* genindeki yeni bir mutasyonu sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

On beş yaşındaki kız çocuğu, her iki elini bağımsız kullanmak istediğinde ortaya çıkan güçlük ile Çocuk Nöroloji Bölümü'ne başvurdu. Öyküsünden; okulda flüt çalamadığı, bilgisayar klavyesini kullanmakta sorun yaşadığı, bir elini kullandığında diğer elinde de aynı hareketin istemsiz olarak olduğu öğrenildi. Her iki elini bağımsız kullanmak istediğinde ortaya çıkan zorluğu ilk kez 8 yaşında farkettiği, bu yakınmasının yaşla birlikte arttığı, daha önce bu yakınma ile hekime başvurmadığı öğrenildi. Hastanın prenatal, natal ve postnatal özgeçmişinde bir özellik yoktu. Nöromotor gelişim basamakları yaşıtlarına uygundu. Geçirilmiş cerrahi yada travma öyküsü yoktu. Hastanın nörolojik muayenesinde bilinç açık, oryante, koopereydi. Fasiyel asimetri yoktu. Kranial sinirler kabaca intaktı, derin tendon refleksleri normaldi, patolojik refleks yoktu, üst ve alt ekstremite proksimal ve distal kas gücü normaldi. Serebellar testler normaldi. Hastanın bir eline istemli hareket yaptırıldığında, karşı ekstremitedeki elde aynı hareket istemsiz olarak ortaya çıkıyordu. Hastaya Kranial Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG) yapıldı. Normal olarak bulundu. Sinir ileti incelemeleri normal sınırlarda bulundu. Elektromiyografi(EMG), hastanın uyumu sağlanamaması ve testi devam ettirmek istememesi nedeni ile tamamlanamadı. Hastaya ayna hareket bozukluğu için genetik analiz yapıldı.

Mutasyon analizi:

Periferik kan lenfositlerinden standart teknikler kullanılarak DNA izole edildi. Hastaya WES (Whole exome sequencing-Tüm Ekzon Dizileme) yapılarak *DCC* geninde (NM_005215.3) c.1543C>T (p.Gln515*) heterozigot nonsense mutasyon tespit edildi. Bu mutasyonun polimorfizm ve mutasyon veritabanları olan HGMD (İnsan Gen Mutasyon Veritabanı), ExAC (Exome Aggregation Consortium) veya 1000G(1000 Genomes Project)'da bulunmadığı belirlendi. Mutasyonun patojenitesinin yorumlanması için mutation taster, Varsome ve İnterVar varyant yorumlama programları kullanıldı. Mutasyonun olduğu bölge için primer dizayn edilerek mutasyon sanger dizilemesi ile doğrulandı. Hastanın anne ve babasında bu mutasyonu taramak için sanger dizilemesi yapıldı. Hastanın babasında da aynı mutasyon tespit edildi. (Resim 1)



Resim 1: Hasta, Anne ve Babanın Sanger Dizileme Görüntüleri

Tartışma

Ayna hareket bozukluğunun oluş mekanizması açık değildir. Çocuklukta gözlenmesi immatür beyin ile açıklanmaya çalışılmak ile birlikte, konjenital formlarının erişkinlik döneminde de kalıcılık göstermesi bu durumun farklı mekanizmalarla ortaya çıkan anormal bir durum olduğunu düşündürmektedir(Cox et al., 2012). Klinik olarak hastalarda özellikle üst ekstremite distallerinde elleri bağımsız olarak kullanmak istediklerinde zorluk yaşandığı görülmüştür. Örneğin sağ el istemli hareket edilmek istendiğinde sol elde de aynı hareket simetrik olarak ortaya çıkmaktadır(Galléa et al., 2011). Konjenital ayna hareket bozukluğu için *DCC, RAD51* ve *DNAL4* genlerindeki mutasyonlar tanımlanmıştır. Bizim hastamızda, daha önce veritabanlarında tanımlanmamış nonsense mutasyon *DCC* geninde gösterilmiştir. *DCC* geni, nöronların akson göçüne rehberlik eden netrin 1 reseptörü olan proteini kodlar. Konjenital ayna hareket bozukluğu patogenezinde, iki motor korteks arasında anormal interhemisferik inhibisyon; motor planlama ve motor uygulamada fonksiyonel değişiklik ve / veya ipsilateral kortikospinal sistemin anormal kalıcılığı olmak üzere üç mekanizma üzerinde durulmaktadır(Gallea et al., 2013). Literatürde *DCC* genindeki mutasyonlar az sayıda vakalarda tanımlanmıştır(Bierhals et al., 2018). Bizim hastamızda *DCC* geninde yeni daha önce tanımlanmamış bir nonsense mutasyon bulunmuştur. Hastamızda bu mutasyonun genotip-fenotip korelasyonu açıktır. Ancak asemptomatik babasının aynı genotipe sahip olmasına rağmen fenotipik olarak klinik özellikler bulunamamıştır. Hastamızın aynı mutasyona sahip olan babasının etkilenmemiş olması *DCC* geninin değişken ekspresyonundan kaynaklanıyor olabilir. Bilgilerimiz henüz bunu açıklamak için yeterli değildir.

Sonuç

Konjenital ayna hareketi bozukluğu nadir görülmektedir. İleride yapılacak nörofizyoloji ve genetik alanındaki çalışmalar ile bu bozukluğun daha iyi anlaşılabilir olacaktır.

Hastanın kendisinden ve ebeveynlerinden yazılı onam alınmıştır.

Kaynaklar

1.Bierhals, T., Korenke, G. C., Baethmann, M., Marín, L. L., Staudt, M., & Kutsche, K. (2018). Novel DCC variants in congenital mirror movements and evaluation of disease-associated missense variants. *European Journal of Medical Genetics, 61*(6), 329–334. https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2018.01.010

2.Bonnet, C., Roubertie, A., Doummar, D., Bahi-Buisson, N., De Cock, V. C., & Roze, E. (2010). Developmental and benign movement disorders in childhood. *Movement Disorders*, *25*, 1317–1334. https://doi.org/10.1002/mds.22944

3.Cox, B. C., Cincotta, M., & Espay, A. J. (2012). Mirror movements in movement disorders: a review. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements (New York, N.Y.)*, *2*, 1–8. https://doi.org/10.7916/D8VQ31DZ

4.Franz, E. A., Chiaroni-clarke, R., Woodrow, S., Glendining, K. A., Jasoni, C. L., Robertson, S. P.,Markie, D. (2015). Journal of the Neurological Sciences Congenital mirror movements : Phenotypes associated with DCC and RAD51 mutations. *Journal of the Neurological Sciences*, *351*(1–2), 140–145. https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.03.006

5.Galléa, C., Popa, T., Billot, S., Méneret, A., Depienne, C., & Roze, E. (2011). Congenital mirror movements: A clue to understanding bimanual motor control. *Journal of Neurology, 258*(11), 1911–1919. https://doi.org/10.1007/s00415-011-6107-9

6.Gallea, C., Popa, T., Hubsch, C., Valabregue, R., Brochard, V., Kundu, P., … Roze, E. (2013). RAD51 deficiency disrupts the corticospinal lateralization of motor control. *Brain, 136*(11), 3333–3346. https://doi.org/10.1093/brain/awt258

Presentation ID/Sunum No= 440

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Çocuklarda Akut Post Streptokoksik Glomerülonefritte Mannoz Bağlayıcı Lektin Gen Polimorfizmi

Dr. Deniz Güven[1]
[1]*Ankara Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi Pediatrii Kliniği*

Özet

Akut post streptokoksik glomerülonefrit(APSGN); boğaz ve deri enfeksiyonuna yol açan grup A streptokoklarla ilişkili, immün aracılı, böbreklerin en sık gözlenen non süpüratif hastalığıdır. Kompleman yolunun klasik, alternatif ve lektin yoluyla 3 farklı yolaktan aktivasyonunun APSGN gelişimine yol açtığı düşünülmektedir. Mannoz binding lektin(MBL); doğal immünitede rol oynayan, karaciğerde akut faz proteini olarak sentezlenen C-tip bir serum lektinidir. MBL bakteri yüzeyindeki karbonhidrat ligantlarına bağlanarak koplemanın lektin yolunu aktive eder. MBL gen polimorfizmi varlığında MBL sentezi azalarak enfeksiyonlara, malignitelere, apoptoza yatkınlık gelişmektedir. Bu çalışmanın amacı; çocuklarda MBL gen polimorfizminin APSGN hastalığınının demografik, klinik, laboratuar bulguları, tedaviye yanıt ve progresyonu üzerine etkilerini araştırmaktır. İzmir Behçet Uz Çocuk Sağlığı, Hastalıları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi nefroloji polikliniğinde APSGN tanısı almış 110 çocuk hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Tamamen sağlıklı olan kontrol grubu ile APSGN geçirmiş olan grup karşılaştırıldığında MBL gen polimorfizmi açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. APSGN geçirmiş olan grupta hastalığın başlangıç yaşı, cinsiyet, öyküde streptokoksik üst solunum yolu enfeksiyonu veya cilt enfeksiyonu varlığı, makroskobik hematüri; fizik muayenede merkezi sinir sistemi bulguları varlığı, ödem, kan basıncı yüksekliği; laboratuar tetkiklerinde serum üre, kreatin, total kolesterol, trigliserit, C3 albümin düzeyi bakıldı. 24 saatlik idrarda proteinüri, glomerüler filtrasyon hızı değerlendirildi. Bakılan bu değişkenlerle MBL gen polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. 1.yıl kontrolünde bu değişkenlerin hepsi tekrar değerlendirildi. MBL gen polimorfizmi ile 1.yıl kontrol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. 1.yıl sonunda 3 hastada idrarda proteinüri devam etmekteydi, devam eden proteinüri ile MBL gen polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Sonuç olarak MBL gen polimorfizminin APSGN gelişimi üzerinde genetik bir yatkınlık yaratmadığı, hastalığın demografik, klinik, laboratuar bulgularına ve seyrine etkisi olmadığı saptandı.

Anahtar Kelimeler: Akutpoststreptokoksik glomerülonefrit, mannoz bağlayıcı lektin gen polimorfizmi, çocukluk, kompleman yolu

Mannose Binding Lectin Gene Polymorphism at Child Acute Post Streptococcal Glomerulonephritis

ABSTRACT

Acute post streptococcal glomerulonephritis (APSGN); is the most common non-suppurative disease of the kidneys, which is immune-mediated and associated with group A streptococes causing throat and skin infections. It is thought that the activation of the complement pathway from 3 different pathways through; classical, alternative and lectin leads to the development of APSGN. Mannose binding lectin (MBL); It is a C-type serum lectin that plays a role in innate immunity and is synthesized as an acute phase protein in the liver. MBL binds to carbohydrate ligands on the bacterial surface and activates the lectin pathway of

compleman pathway. In the presence of MBL gene polymorphism, MBL synthesis decreases and susceptibility to infections, malignancies and apoptosis develops. The aim of this study is; to investigate the effects of MBL gene polymorphism on demographic, clinical, laboratory findings, treatment response and progression of APSGN disease in children. 110 pediatric patients diagnosed with APSGN in the nephrology clinic of Izmir Behçet Uz Pediatric Health, Diseases and Surgery Training and Research Hospital were evaluated retrospectively. When the completely healthy control group was compared with the group that had APSGN, no statistically significant difference was found between the two groups in terms of MBL gene polymorphism. In the group with APSGN the age of onset of the disease, gender, history of streptococcal upper respiratory tract infection or skin infection, macroscopic hematuria; presence of central nervous system findings, edema, high blood pressure on physical examination; serum urea, creatinine, total cholesterol, triglyceride, and C3 albumin levels were measured in laboratory tests. Proteinuria and glomerular filtration rate in 24-hour urine were evaluated. There was no statistically significant relationship between these variables and MBL gene polymorphism. All of these variables were re-evaluated at the 1st year control. There was no statistically significant relationship between MBL gene polymorphism and 1st year control laboratuary values. At the end of the 1st year, proteinuria in the urine was continuing in 3 patients, there was no statistically significant relationship between persistent proteinuria and MBL gene polymorphism. As a result, it was determined that MBL gene polymorphism did not create a genetic predisposition on the development of APSGN and had no effect on the demographic, clinical, laboratory findings and course of the disease.

Keywords: Acute poststreptococcal glomerulonephritis, mannose-binding lectin gene polymorphism, childhood, complement pathway

GİRİŞ

Akut post streptokoksik glomerülonefrit(APSGN); boğaz ve deri enfeksiyonuna yol açan grup A streptokoklarla ilişkili, immün aracılı, böbreklerin en sık gözlenen non süpüratif hastalığıdır. Kompleman yolunun klasik, alternatif ve lektin yoluyla 3 farklı yolaktan aktivasyonunun APSGN gelişimine yol açtığı düşünülmektedir. Mannoz binding lektin(MBL); doğal immünitede rol oynayan, karaciğerde akut faz proteini olarak sentezlenen C-tip bir serum lektinidir. MBL bakteri yüzeyindeki karbonhidrat ligantlarına bağlanarak koplemanın lektin yolunu aktive eder. MBL gen polimorfizmi varlığında MBL sentezi azalarak enfeksiyonlara, malignitelere, apoptoza yatkınlık gelişmektedir. Bu çalışmanın amacı; çocuklarda MBL gen polimorfizminin APSGN hastalığınının demografik, klinik, laboratuar bulguları, tedaviye yanıt ve progresyonu üzerine etkilerini araştırmaktır.

Kompleman sistemi; humoral immun sistemle beraber, immun yanıtın başlangıcında ve kontrolünde rol oynar. Klasik, alternatif ve lektin yolu olmak üzere üç ayrı kompleman yolu vardır. Lektin yolu, mannoz bağlayıcı lektin (MBL) veya fikolinin birçok mikroorganizmanın yüzeyinde bulunan karbonhidrat ligantlarına bağlanması ile bağllar. MBL, altı trimerik üniteden oluflan, yapısı C1q'ya benzerlik gösteren bir akut faz reaktanıdır ve MBL-2 geninin ekson 1'deki tek nükleotid polimorfizmine bağlı olarak plazma konsantrasyonu değişir. MBL'nin ligantlar›na bağlanması bir serin proteaz olan mannoz bağlayıcı lektin serin proteaz-2'nin aktivasyonuna, bu da C4 ve C2'nin C4b2a oluşturmak üzere yıkımına neden olur. Kompleman›n üç ayrı yolu C3 aktivasyonu sonrasında birleşerek membran atak kompleks (MAC) olşumuna yol açar. C3 konvertaz C3'ü C4b2a3b, yani C5 konvertaz oluşturmak üzere parçalar. C5b, C6 ve C7 ile trimoleküler kompleks oluşturur, bunlar da hücre membranında C8 ve C9 kompleksine bağlanarak hücre zarında porlar oluşmasına yol açan MAC'i meydana getirirler. Yüksek oranda por oluşumu hücre ölümünü, az miktarda por oluşumu hücresel immun yanıtı uyararak hücre aktivasyonuna neden olur. MAC üretimi hücrelerin lizis ve aktivasyonuna yol açmanın yanı sıra, kompleman sisteminin aktivasyonu kemoatraktif anaflatoksinler olan C3a, C5a'n›n ve immun kompleks çözünürlüğünü artıran C3b ve C4b'nin üretimini sağlar.

MBL; hücresel immunitede anahtar rol oynayan, karaciğerde akut faz proteini olarak sentezlenen, oligomerik yapıda, 400-700 kD ağırlığında ve her biri 32 kD olan üç benzer peptid zinciri içeren alt ünitelerden oluşan, C-tipi bir serum lektinidir. MBL mikroorganizmalar›n hücre duvarlarında mannoz ve N-asetilglukozamin terminalleri içeren glikoproteinlere kalsiyum varlığında bağlan›r. Bu ba¤lanma fagosit yüzeyindeki kollektin reseptörlerinin doğrudan uyarılmasına veya pro-serin proteaz kompleksinin (MAPS 1 veya MAPS 2) aktivasyonu ile klasik kompleman yolundaki C4 ve C2'nin parçalanmasına yol açar. MBL farklı oligomerler oluşturabilir. Dimerler ve trimerler biyolojik olarak aktif değildir; kompleman aktivasyonu

için tetramer form gereklidir. Her polipeptid aminoterminal sisteinden zengin bölge, Gly-x-y tekrarlar› içeren kollajene benzer uç, boyun bölgesi, karbonhidrat tanıyıcı bölgeden oluşan COOH ucundan oluşur. MBL defekti ilk kez 1989'da, temel opsonizasyon defekti olarak tanımlanmıştır. MBL eksikliği ve düşük MBL düzeyleri, insan MBL genindeki ekson 1'in 52., 54. ve 57. kodonlarındaki üç yanlış anlamlı mutasyon ile kuvvetli biçimde ilişkili bulunmuştur. Bu mutasyonlar MBL multimerizasyonunda bozulmaya, ligand bağlanmasında azalmaya ve komplemanın aktive olmamasına neden olur. MBL'nin promoter bölgesinde polimorfizm saptanmıştır; bunlar H/L, X/Y ve P/Q olarak adlandırılırlar - 550, 221,+4 pozisyonlarındadırlar. HYP orta ve yüksek miktarda MBL üretimine, LXP düşük miktarda MBL üretimine yol açar. İnsanlar›n %5'i bu 3 nokta mutasyonu için homozigot veya heterozigottur ve bunlarda MBL eksikliği vardır. MBL eksikliği klasik bir primer immun yetmezlik değildir, çeşitli düzenleyici mutasyonları vardır, klinik penetransı belirgin derecede düşüktür (1,2). MBL eksikliğinin tekrarlayan enfeksiyonlarla ilişkili olduğu, özellikle alt ve üst solunum yolu enfeksiyonlarının gözlendiği, farklı alleller karşılaştırıldığında yüksek MBL düzeyine sahip olmanın sepsis ve septik şoktan korunmada önemli olduğu bildirilmiştir. Hücresel immun sistemi baskılanmış olan kemoterapi hastalar›nda düşük MBL düzeyi ile pnömoni ve bakteriyemi gelişimi ilişkili bulunmuştur, nötropenik ateşin süresinin uzadığı bildirilmiştir. Bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyon geçiren onkoloji hastalarında MBL düzeyinin düştüğü, kemik iliği transplantasyonu sonrasında MBL düzeyinin arttığı gösterilmiştir. MBL'nin N. menengitidis, H. influenzea, insan immun yetmezlik virüsü (HIV), Influenzea A, Herpes simplex virüsü, Candida Albicans, Saccharomycis cCscerevisiae, Aspergillus Fumigatus enfeksiyonlarına karşı konakçı savunmasında önemli rol oynadığı, eksikliğinde ise bu enfeksiyonlara yatkınlık geliştiği bildirilmişltir (3,4). MBL'nin miktarındaki artış otoimmün hastalıklarla da ilişkili bulunmuştur; Sistemik Lupus Eritematozus, Romatoid Artrit, Çölyak hastalığı, Sjögren sendromu, Crohn hastalığı gibi otoimmun hastalıklara yatkınlık geliştiği bildirilmiştir (5,6,7). MBL'nin değişime uğramış hücreleri tanıyarak apoptozda rol aldığı; eksikliğinin, tümör büyümesinin inhibisyonu bulunmaması nedeniyle kanser gelişimine yol açabileceği belirtilmiştir (7).

Akut post streptokoksik glomerülonefrit; boğaz ve deri enfeksiyonuna yol açan grup a Streptokokların nefritojenik suşlarıyla ilişkili olarak immun mekanizmalarla gelişir. En sık 5-6 yaşlarda ,erkek/kız oranı 2/1'dir. Endojen mezengial ve endokapiller hücrelerin proliferasyonuyla karakterizedir. Immunfloresan mikroskobide kapiller yumakta ve mezengiumda IgG ve C3 depolanması görülür. Genellikle prognozu iyidir. Dolaşan immün komplekslerin glomerüle yerleşimi,streptokokal ve renal antijenler arasında moleküler benzerlik, antistreptokokal antikorlarla glomerüler antijenler arasında immün kompleks oluşumu, glomerüldeki deposit streptokokal antijenlerle direkt kompleman aktivasyonu mekanizmaları hastalık etiyopatogenezinde düşünülmektedir. APSGN patogenezinde komplemanın lektin yolunun da etkisi olabilmektedir. A grubu beta hemolitik streptokok hücre duvar polisakkaritleri G1cNAc antijenik determinantını taşır, MBL determinanta bağlanarak komplemanı aktive edebilir. Sonuçta renal hasar gelişebilir(8,9).

MATERYAL-METOD

Hastalar

İzmir Behçet Uz Çocuk Hastanesi Pediatrik Nefroloji polikliniğinde APSGN tanısıyla takipli 110 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Tanı anındaki yaş,geçirilmiş enfeksiyon öyküsü, fizik muayenede makroskobik veya mikroskobik hematüri,ödem, merkezi sinir sistemi bulguları ,hipertansiyon varlığı kaydedilmiştir. Tanı aldığında kan üre, kreatin,golemrüler filtrasyon hızı, total kolesterol, trigliserit, C3, C4 düzeyleri, glomerüler filtrasyon hızı(GFR), 24 saatlik idrarda proteinüri kaydedilmiştir. Hematüri ve proteinüri süresi, 1.yılda tüm değişkenler tekrar değerlendirilmiştir. Kontrol grubu hipertansiyon,renal ve kardiak hastalığı bulunmayan, renal hastalık aile öyküsü olmayan 100 sağlıklı çocuktan oluşmaktadır.

Tanımlamalar

APSGN: 1-3 hafta öncesinde geçirilmiş streptokoksik üst solunum yolu veya cilt enfeksiyonunun ardından gelişen ödem,hipertansiyon, hematüri, oligüri, artmış plazma kreatin düzeylerine ilave olarak C3 düşüklüğü şeklinde tanımlanmıştır. Hematüri: İdrar mikroskobik analizinde büyük büyütmede 5 ya da daha fazla eritrosit varlığı Hipertansiyon: Uygun cinsiyet ve boya göre sistolik kan basıncının 95 persentil üzerinde olması Proteinüri: 4 mg/m2/saat üzerinde 24 saatlik idrarda protein varlığı GFR:Schwartz formülüyle değerlendirildi

MBL Gen Polimorfizmi Analizi

Hasta ve kontrol grubuna ait periferik kandan elde edilen DNA'da MBL2 geninin 1.ekzonuna ait kodon 54 polimorfizmi RFLP metodu ile araştırıldı. DNA periferik kandan standart yöntemle izole edildi. MBL geni 1.ekzonu PCR ile çoğaltıldı. Primer dizileri 5'TAGGACAGAGGGCATGCTC -3(F) VE 5'-CAGGCAGTTTCCTCTGGAAGG-3'(R) İDİ. Kodon 54(allel B) kesimi 5 U Banl restiriksiyon enzimi ile 500C' de 60 dakikada gerçekleştirildi. Normal allel(A) 260+89 bp olarakkesilirken, varyant allel (B) kesilmedi. Kesim ürünleri %2 agaroz jelde kontrol edildi.

İstatistiksel Analiz

MBL gen polimorfizmi allel dağılımı Hardy-Weinberg eşitliği ile hasta ve kontrol grubunda çalışıldı. Ki kare testi, Kruskal-Wallis ve Anova testi grupları karşılaştırmak için kullanıldı. Data ortalama +_standart deviasyon (SD) olarak değerlendirilmiş ve p değeri <0,005 olduğunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

SONUÇLAR

Hastaların E/K=2/1 idi, tanıda yaş ortalaması 7.8 (min 2-max 15 yaş) idi. Öyküde hastaların %75,5'i streptokoksik üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmiş iken %3,6'sında streptokoksik cilt enfeksiyonu öyküsü vardı. Makroskobik hematüri %70, ödem %82,7, merkezi sinir sistemi bulguları %4,5 idi. Sistolik kan basıncı hastaların %46 'sında >99 p, diyastolik kan basıncı %32'sinde >99 p idi. Makroskobik hematüri süresi ortalama 1,2 hafta, mikroskobik hematüri süresi ortalama 2,7 ay, proteinüri süresi 3,6 haftaydı.

APSGN geçiren grupta AA(normal allel), AB ve BB(varyant allel) gen frekansları sırasıyla %74,5, %20 ve %5,5 saptandı. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında gen polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

APSGN geçiren çocuklarda MBL gen polimorfizmi ile hasta yaşı, cinsiyet, başlangıçtaki enfeksiyon öyküsü, makroskobik hematüri varlığı, fizik muayenede ödem, merkezi sinir sistem bulguları, kan basıncı yüksekliği karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

İlk tanıdaki kan üre, kreatin, total kolesterol, trigliserit düzeyi, glomerüler filtrasyon hızı, ile MBL gen polimorfizmi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Birinci yıl sonunda 3 hastada halen proteinüri mevcuttu, hastalar sırasıyla AA, AB, BB grubundaydı. Birinci.yıl sonundaki GFR,kan kreatin düzeyi, kan basıcı, makroskobik hematüri süresi, mikroskobik hematüri ve proteinüri kaybolma süresi ile MBL gen polimorfizmi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

TARTIŞMA

Renal hastalıklardakompleman sistemi, yararlı olduğu kadar zararlı bir rol de oynayabilir. Farklı renal hastalıkları (IgA Nefropatisi, Henoch-Schönlein Purpura Nefriti) bulunan hastaların böbrek biyopsi materyallerinde kompleman depozitleri gösterilmiştir. MBL'nin, IgG'nin agalaktozil oligasakkaritlerine bağlanarak, N-asetil glukozamine dönüşümü sağlayıp glomerülde lektin yolu aracılığıyla bilinmeyen marjinal bir şekilde tüm kompleman yolu aktive ettiği düşünülmüştür (10). Komplemanın 3.yolu olan Lektin yolunun APSGN'yi de aktive edeceği, MBL defekti olan hastalarda glomerülonefrit gelişebileceği bildirilmiştir. MBL eksikliğinin tekrarlayan enfeksiyonlarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu bulgulardan yola çıkarak APSGN geçiren çocuklarda ve kontrol grubunda MBL gen polimorfizmi çalışılmıştır. Sonuç olarak MBL gen polimorfizminin APSGN gelişimi üzerinde genetik bir yatkınlık yaratmadığı, hastalığın demografik, klinik, laboratuar bulgularına ve seyrine etkisi olmadığı saptansa da MBL hakkında yeni, daha güncel çalışmalar yapılması önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Klein N.J. Mannose-binding lectin:do we need it? Molecular Immunology 2005;42:919-924.

2. Turner MV. Mannose-binding lectin: the pluripotent molecule of the innate immune system. Immunology Today 1996; 17: 532-540.

3. Gadjeva M, Takahashi K, Thiel S. Mannan-binding lectin-a soluble pattern recognition molecule. Molecular Immunology 2004;41:113-121.

4. Stefansson TV, Kokla R, Sigurdardottir SL, Edvardson VO, Arason G, Haraldsson A. Increased frequency of C4BQ0 alleles in patients with Henorch-Schonlein purpura. Eur J Immunogenetics 2003;30:121-124.

5. Boniotto M, Bradia L, Spano A, Pirulli D, Baldas V, Trevisiol C, Not T. Variant mannose-binding lectin alleles are associated with celiac disease Rheumatology 2002;29:2148-2153

6. Tsutsumi A, Sasaki K, Wakamiya N, Ichikawa K. Mannosebinding Lectin Gene: Polymorphisms in Japanese Patients with Systemic Lupus Erythematosus, Rheumatoid Arthritis and Sjögren's Syndrome. Genes and Immunity 2001;2:99- 104.

7. Mok MY, Jack DL, Lau CS, Fong DYT, Turner MV, Isaenberg Da. Antibodies to mannose binding lectin in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 2004;13:522-528

8.Ruiz P, Soares M.F. acute Post Infectious Glomerulonephritis: An Immune Response Gone Bad? Human Pathology. Volume 34, No.1.January 2003

9.Ellis D, Avner William e, Harmon Patrick N. Acute Proliferative Glomerulonephritis. Pediatric Nephrology 5 th Edition. 601-611.

10. Lhotta K, Würzner R, König P. Glomerular Deposition of Mannose-Binding Lectin in Human Glomerulonephritis. Nephrology Dialysis Transplantation 1999;14:881-886.

Presentation ID/Sunum No= 445

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Kronik Miyeloproliferatif Neoplazilerde Kemik İliği Fibrozu ile Splenomegali ve JAK2 Gen Mutasyonu Arasındaki İlişki

Mesut Yılmaz[1], Merve Korkmaz Yılmaz[2], Muhlis Cem Ar[3]

[1]Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul
[2]Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul
[3]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

Özet

Giriş: Polisitemi vera (PV), esansiyel trombositoz (ET), primer miyelofibroz (PMF) ve kronik miyeloid lösemi (KML) herhangi bir farklılaşma veya olgunlaşma kusuru göstermeksizin proliferasyonla giden miyeloid kök hücre hastalıklarıdır ve kronik miyeloproliferatif neoplaziler (KMPN) başlığı altında toplanırlar. Kemik iliği fibrozu, primer hastalığa (PMF) bağlı oluşabileceği gibi PV ve ET'nin geç komplikasyonu olarak da görülebilir, mortalite ve morbiditeye katkıda bulunur. Amaç: Bu çalışmanın amacı KMPN'lerde kemik iliği fibrozu ile splenomegali ve JAK2-V617F mutasyonu arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır. Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Polikliniği'nde KMPN tanısı konulan 78 hasta retrospektif olarak kemik iliği fibrozu ile splenomegali ve JAK2-V617F mutasyonu arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Bulgular: Çalışmadaki 78 hastanın 46'sında kemik iliğinde çeşitli düzeylerde fibroz tespit edildi, 32 hastada ise kemik iliği fibrozu yoktu. JAK2-V617F mutasyonu 43 hastada pozitif; 28 hastada negatif saptandı. Splenomegali tespit edilen hasta sayısı 37 iken 24 hastada splenomegali yoktu. Kemik iliği fibrozu ile splenomegali varlığı ve JAK2-V617F mutasyonu pozitifliği arasındaki istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak splenomegalisi olan hastalarda dalak boyutu artan fibrozla birlikte artmaktadır. Tartışma ve Sonuç: KMPN'lerde dalağın büyümesi miyeloproliferatif etki, kemik iliği fibrozu, ekstramedüller hematopoiez gibi bir çok nedene bağlanmıştır. Ancak splenomegali oluşumunun mekanizması tam olarak aydınlanmış değildir. Kemik iliği fibrozu ile dalak büyümesi arasında bir ilişki gösterilememiştir. Bu durum hasta sayısının nispeten az olması ve tüm Ph(-) KMPN gruplarından hasta alınmış olması ile açıklanabilir. Splenomegalide kemik iliğindeki fibrozun yerinin anlaşılabilmesi için prospektif olarak düzenlenmiş ve çok sayıda, homojen özellik gösteren hasta ile yapılacak çok merkezli çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Kronik miyeloproliferatif neoplaziler, kemik iliği fibrozu, splenomegali, JAK2-V617F mutasyonu

The Relationship Between Bone Marrow Fibrosis And Splenomegaly and JAK2 Gene Mutation In Chronic Myeloproliferative Neoplasms

Abstract:

Introduction: Polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET), primary myelofibrosis (PMF) and chronic myeloid leukemia (CML) are hyperproliferative myeloid stem cell disorders which present without any differentiation and maturation defect. These entities are categorized under the title of chronic myeloproliferative neoplasia (CMPN). Bone marrow fibrosis may be associated with a primary disease; or it

may occur as a delayed complication of PV and ET as well. It contributes to shaping mortality and morbidity in CMPN along with other risk factors. Aim: The purpose of the present study is to examine the relationship between JAK2-V617F mutation, splenomegaly and bone marrow fibrosis in CMPN. Material and Method: The data were collected over five years (between 2008 and 2012) retrospectively from 78 patients with myeloproliferative neoplasia diseases (polycythemia vera, essential thrombocythemia or unclassified CMPN) in the Hematology Clinic at Istanbul Education and Research Hospital to provide insight into the relationship between bone marrow fibrosis and JAK2-V617F mutation; and the relationship between bone marrow fibrosis and splenomegaly. Results: 46 out of 78 patients were diagnosed to have bone marrow fibrosis with different degrees, 32 patients had no bone marrow fibrosis at diagnosis. There were 43 carriers of JAK2 mutation. In 22 patients no JAK-2 was identified. Splenomegaly was detected in 37 patients. We found no statistically significant relationship between bone marrow fibrosis and splenomegaly; and bone marrow fibrosis and positive JAK2-V617F mutation. But the size of the spleen increased parallel to the degree of the fibrosis in the bone marrow. Discussion and Conclusion: The mechanisms of splenomegaly has not been entirely elucidated. Hyperproliferation of myeloid cells, increased levels of growth factors, extramedulary hematopoiesis due to bone marrow fibrosis may all be associated with splenomehaly in CMPN. Our study however showed that there was no significant relationship between the bone marrow fibrosis and splenomegaly. We couldn't also demonstrate any association between JAK-2 mutational status of the patient and fibrosis of the marrow. This lack of significance may be explained by the relatively small number of patients included in this study or the selection bias of the retrospectively designed study. In order to investigate the role of bone marrow fibrosis in splenomegaly, prospective multicenter studies on homogeneous patient population are needed.

Keywords: Chronic myeloproliferative neoplasia, bone marrow fibrosis, splenomegaly, JAK2- V617F mutation

Giriş:

Kronik miyeloproliferatif neoplaziler (KMPN) bir veya daha fazla hematopoietik hücre grubunda çoğalma ile giden, olgunlaşmanın kesintisiz devam ettiği klonal hematopoietik bozukluklardır. 4 farklı gruba ayrılmaktadır: Kronik miyeloid lösemi (KML), polisitemi vera (PV), esansiyel trombositoz (ET) ve primer miyelofibroz (PMF) (1).

KML, klinik seyri (akut lösemiye dönüşme riskinin yüksek oluşu), kendine özgü genetik kusuru (Philadelphia kromozomu t(9;22)) ve tedavisinin farklılık göstermesi nedenleriyle, diğer KMPN'lerden ayrı değerlendirilmektedir (2). PV'de klonal eritrositoz, PMF'de belirgin kemik iliği fibrozisi ve ET'de ise ön planda klonal trombositoz bulunur. Günümüzde KMPN tanısı klinik özellikler, moleküler çalışmalar ve kemik iliğinin histopatolojik tetkiki ile konmaktadır (3).

ET ilk kez 1934 yılında Epstein ve Goedel tarafından tekrarlayan kanama atakları ve beraberinde trombositozu olan bir hastada tanımlanmıştır (4,5). Sıklığının yaklaşık 100.000'de 1-2 olduğu bilinmektedir. Ortalama 50 ile 60 yaşları arasında görülür. Sıklığı her iki cinsiyette de eşit olmasına rağmen, genç olgularda kadınlarda daha sık görülmektedir (6,7). ET, pluripotent hematopoietik kök hücreden kaynaklanan klonal bir hematopoietik bozukluktur (8,9). Hastaların %25-48'inde palpabl bir splenomegali vardır (10). ET'de belirleyici laboratuvar bulgusu tam kan sayımında sebat eden ve reaktif olmayan bir trombositozun olmasıdır. Ayrıca tam kan sayımında lökositoz, eritrositoz veya hafif anemi görülebilir.Ph kromozom yokluğu kronik miyeloid lösemiyi dışlamak için gereklidir (11). JAK2-V617F mutasyonu olguların yaklaşık üçte birinde mevcuttur (12,13). Düşük doz aspirin ve hidroksiüre, ET'de yaygın olarak kullanılan ilaçlardır (14). Anagrelid, AMP fosfodiesteraz aktivitesi sayesinde trombosit agregasyonunu inhibe eden bir oral imidazokinazolin türevidir (15,16).

Polisitemi vera eritrosit kütlesi ve beraberinde hemoglobin ve hematokritte artış ile karakterizedir (17). PV nadir görülür, yıllık sıklığı 0,5 ile 2/ 100.000'dir. Eritrosit kütlesinde artış kan vizkozitesinin artmasına yol açar: baş ağrısı, baş dönmesi, çınlama, görme bozukluğu, senkop atakları, parmaklarda uyuşma-karıncalanma, bulanık görme, efor dispnesi ve güçsüzlük gibi yakınmalar bulunabilir (18). Tanıda hastaların %75'inde splenomegali, %30'unda hepatomegali vardır. Toplam eritrosit kütlesinin artışına bağlı ciltte renk değişikliği görülür. Bu değişiklik genellikle mukoza, konjunktiva, yüz (pletore), avuç içleri ve tırnak yataklarında belirgindir. Hipertansiyon tabloya eklenebilir (19).

PV'de tedavi uygulanırken hastanın semptomlarının ortadan kaldırılması, uzun dönem komplikasyonların (trombotik olaylar, kanama, miyelofibroz, akut lösemi ve diğer maligniteler) önlenmesi amaçlanır (20). Flebotomi hiperviskoziteyi azaltmak amacıyla aralıklı olarak kullanılabilir ancak tek başına flebotominin trombotik komplikasyonlardan yeterince korumadığı görülmüştür (21). Benzer bir çalışmada miyelosupresif ilaçlara karşın, flebotomi ile birlikte yüksek doz aspirin ve dipridamol kombinasyonu mukayese edilmiş ve özellikle trombosit sayısı $930x10^9$/l ve üzerinde olanlarda ciddi hemorajik komplikasyonlar gelişmiştir (22). PV'de düşük doz aspirinin (40-81 mg/gün) güvenli ve trombozdan koruyucu olduğu görülmüştür (23). PV ve ET hastalarında el ve ayaklarda kızarıklık ve morarmanın eşlik ettiği ağrı ve yanma hissi olarak tarif edilen vazodilatör, vazomotor bir bozukluk olan eritromelaljiyi, düşük doz aspirin (50-100 mg/gün) kullanımı ya da miyelosupresif tedavi ile trombosit sayısını $400x10^9$/l seviyesinin altına indirerek ortadan kaldırmak mümkündür (24-27).

PV'de İnterferon-alfa (IFN-α) ile eritrositozun başarılı bir şekilde kontrolü gösterilmiştir (28). Diğer yandan hidroksiüre, IFN-α ile kıyaslandığında fiyat ve yan etki profili açılarından oldukça avantajlıdır (29). IFN-α refrakter kaşıntı yakınması olan hastalar ve yüksek riskli gruptaki doğum yapabilecek kadın hastalar için uygun tedavi seçeneğidir (30).

Primer miyelofibroz; kemik iliğinde fibroz (KİF), splenomegali, periferik kanda lökoeritroblastoz ve gözyaşı şeklinde eritrositler yanında ekstramedüller hematopoiez ile karakterize bir KMPN'dir (31). Benzen, hidrokarbonlar ve iyonizan radyasyon, radyoaktif element içeren torotrast gibi kontrast maddelere maruz kalma ile PMF arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (32,33). Fizik muayenede en belirgin bulgu splenomegalidir. Hastaların yaklaşık %90'ında bulunur ve %35'inde masiftir. Anemiye bağlı solukluk görülür. Diğer bulgular arasında peteşi ve ekimoz (%20), lenfadenopati (%10-20), portal hipertansiyon (%10-18) ve guta ait olanlar sayılabilir (34).

Günümüzde PMF için küratif potansiyeli olan tek tedavi modalitesi allojenik hematopoietik kök hücre naklidir (allo-HKHN). Diğer faydalı tedavi uygulamaları ise androjenler, kemoterapi, hidroksiüre, anagrelide, splenektomi, dalağa radyasyon tedavisi uygulaması ve talidomiddir (35).

Janus kinaz (JAK) ailesi, JAK-STAT yolağı ile sitokin aracılıklı sinyallerin dönüşümünü sağlayan bir grup (hücre içi reseptör olmayan) tirozin kinaza verilen isimdir (36, 37). JAK1 ve JAK2 tip II interferon (IFN-γ) sinyal yolunda rol alırken, JAK1 ve TYK2 tip I IFN sinyallenmesi ile ilişkilidir (38,39).

JAK-STAT sinyal ileti yolağı, sitokinlere ve büyüme faktörlerine karşı hücresel yanıtın düzenlenmesinde görev alarak, gen ekspresyonunu modifiye eder. Diğer bir deyişle aktive STAT proteinleri, ekstrasellüler polipeptidlerde taşınan sinyallerin dönüşümü ve hücre çekirdeğine iletisine olanak tanır. Hücrelerdeki proliferasyon, farklılaşma ve apoptozun düzenlenmesini sağlar (40-43).

JAK2, GM-CSF, G-CSF, IL–3, TPO ve EPO reseptörlerinde (TpoR, EpoR) üretilen intrasellüler sinyallerin iletilmesinde önemli rol oynamaktadır (44-49).Bu bilgi sitokin reseptörlerine JAK2-V617F (+) hücrelerin aşırı duyarlılığı ve mutasyonun malignitelerde gerçekleştirdiği hasarın çeşitliliği hakkında aydınlatıcı bilgi vermektedir (50-52). Aktif hale gelmiş olan JAK2 reseptörün sitoplazmik kısmını fosforiller ve intrasellüler sinyal yolağını başlatır (53-57). Yapılan çalışmalarda bu aktivasyon PV hastalarında %95–97 oranında, ET hastalarında %23–27 oranında, PMF hastalarında %43–47 oranında görülmüştür (58-60). JAK2 mutasyonu miyeloproliferatif hastalıkların ana hatlarını anlamamızı sağlarken diğer mutasyonların JAK2-V617F negatif miyeloproliferatif hastalıklarda görülmesi olasıdır. Bu mutasyonlar V617F'ye göre daha nadir görülmektedir (61-65).

Kemik iliği fibrozu diğer risk faktörleri ile birlikte KMPN hastalarındaki morbidite ve mortalitenin şekillenmesine katkıda bulunur (66-68). Miyelofibroz KMPN'li hastalarda görülen en sık ikinci komplikasyondur (69-70). Kemik iliğinde saptanan fibrozun düzeyinin bildirilebilmesi amacıyla özellikle KMPN'lerdeki retikülin ve kollajen farklılaşmalarını temel alarak yarı nicel ve nicel fibroz sınıflamaları oluşturulmuştur (71,72).

Tablo 1: Kemik iliğindeki fibrozun yarı nicel sınıflaması

Evre	Tanım
0	Normal kemik iliği ile kıyaslandığında, birbiri ile kesişmeyen saçılmış halde izlenen lineer retikülin liflerin varlığı
1	Özellikle perivasküler alanda belirgin olan kesişim noktalarının varlığı ile retikülin ağın kaybı
2	Nadir fokal kollajen yığını ve fokal osteosklerozisin eşlik ettiği yaygın kesişim gözlenen diffüz ve yoğun retikülin lif artışı
3	Kalın kollajen yığını ve genellikle osteosklerozisin eşlik ettiği yaygın kesişim gözlenen diffüz ve yoğun retikülin lif artışı

Gereç ve Yöntem:

Çalışmaya İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Polikliniği'nde 2008-2012 yılları arasında kronik miyeloproliferatif neoplazi (polisitemi vera, esansiyel trombositoz, sınıflandırılamayan KMPN) tanısı konulan 78 hasta retrospektif olarak dahil edilmiştir. Polikliniğe ilk başvurdukları tarih itibari ile geçerli olan KMPN tanı kriterlerine göre tanı alan hastalar çalışmaya alınmıştır. Bu nedenle 2008-2012 tarihleri arasında geçerli olan tüm kriterler aşağıda verilmiştir.

Tanı Kriterleri:

Polisitemi Vera Tanı Kriterleri DSÖ (2008):

Majör Kriterler:

1.Erkeklerde Hb> 18,5 g/dl, kadınlarda Hb> 16,5 g/dl olması veya artmış eritrosit kütlesine işaret eden diğer bulguların bulunması (erkeklerde >17, kadınlarda >15 g/dl olan ve demir eksikliğinin yerine konması ile ilişkilendirilemeyen >2g/dl hemoglobin artışı veya normal değere göre %25'in üzerinde artmış eritroid kütle indeksi)

2.JAK2-V617F mutasyonu veya JAK2-exon12 gibi fonksiyonel olarak benzerlik gösteren mutasyonların varlığı

Minör Kriterler:

1.Yaşa göre hipersellüler kemik iliği; her üç dizide de (eritroid, granülositer ve megakaryositer) belirgin proliferasyon

2.Eritropoietin düzeyinin normal referans değerlerinin altında saptanması

3.İn vitro endojen eritroid koloni oluşumunun gösterilmesi

Sekonder polisitemi nedenlerinin dışlandığı bir hastada polisitemi vera tanısı için iki majör ve bir minör kriter veya ilk majör kriterle beraber iki minör kriter varlığı gereklidir.

Esansiyel Trombositoz Tanı Kriterleri DSÖ (2008):

1.Trombositoz (> 450000/mm3)

2.Morfolojik olarak artmış sayıda büyük ve olgun megakaryositlerin varlığı ile karakterize megakaryositer dizi proliferasyonu ile giden, granülopoiez ve eritropoiezde anlamlı artışın eşlik etmediği kemik iliği

3.KML, PV, PM, MDS veya diğer miyeloid neoplazilere ait DSÖ tanı kriterlerine uymayan hastalık bulguları

4.JAK2-V617F veya diğer klonal belirteçlerin varlığının gösterilmesi, JAK2-V617F yokluğunda reaktif trombositoza işaret eden bulguların olmaması

Esansiyel trombositoz tanısı için her dört kriterin de varlığı gereklidir.

Primer Miyelofibroz Tanı Kriterleri DSÖ (2008):

Majör Kriterler:

1.Kemik iliğinde retikülin ve/veya kollajen lif artışının (fibroz) eşlik ettiği megakaryositer proliferasyon ve atipi veya retiküler fibrozun eşlik etmediği durumlarda megakaryositlerdeki değişikliklerle birlikte artmış hücresellik, granülositer proliferasyon ve sıklıkla azalmış eritropoiez (prefibrotik sellüler evre) bulunmalıdır

2.KML, PV, MDS veya diğer miyeloid neoplazilere ait DSÖ tanı kriterlerine uymayan hastalık bulguları

3.JAK2-V617Fveya diğer klonal belirteçlerin varlığının gösterilmesi; JAK2-V617F yokluğunda reaktif (sekonder) kemik iliği fibrozuna işaret eden bulguların (enfeksiyon, otoimmün hastalıklar, kronik inflamatuar durumlar, saçaklı hücreli lösemi veya diğer lenfoid neoplaziler, metastatik malinite veya toksik [kronik] miyelopatiler) olmaması

Minör Kriterler:

1.Lökoeritroblastoz

2.Serum LDH düzeyinde artış

3.Anemi

4.Splenomegali

Primer miyelofibroz tanısı üç majör ve iki minör kriterin varlığını gerektirir.

Kemik İliği Fibrozu, Splenomegali ve JAK2-V617F Mutasyonu Tayini:

Kemik iliği fibroz düzeyi kemik iliği biyopsi materyalinde retikülin boyası ile tespit edilen lif artışı ile belirlenmiştir.

Splenomegali tespiti için ultrasonografi ile dalak boyutu tayini yapılmıştır. Ultrasonografide dalak boyutunun 125 mm'nin üzerinde olması splenomegali kabul edilmiştir.

JAK2-V617F mutasyonu tayini için tam kan örneğinde PCR ile DNA dizi analizi yöntemi kullanılmıştır.

Çalışma Planı:

KMPN'li hastalarda kemik iliği fibrozu ile splenomegali ve JAK2-V617F mutasyonu arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla 2008-2012 yılları arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Polikliniği'nde KMPN tanısı alan 78 hasta retrospektif dosya taraması yoluyla Tablo-2'de listelenen parametreler açısından incelenmiştir.

Tablo 2: Dosya Tarama Parametreleri

- ✓ Yaş
- ✓ Cinsiyet
- ✓ JAK2-V617F mutasyon durumu
- ✓ Tanı esnasındaki çevresel kan değerleri (hemoglobin, lökosit, trombosit)
- ✓ Tanı esnasındaki LDH düzeyi
- ✓ Dalak boyutu
- ✓ Kemik iliği fibrozu

İstatiksel Analiz:

Çalışmanın istatistiksel değerlendirilmesi SPSS 15.0 for Windows software programı yardımıyla yapılmıştır. Retrospektif bir çalışma olması nedeniyle kemik iliği fibrozu ile splenomegali ve JAK2-V617F mutasyonu varlığı ilişkileri odds oranları ve Ki-kare (Fisher kesin testi) testi kullanılarak araştırılmıştır. Kemik iliği fibrozu ile ilişkili olabilecek diğer parametreler Mann-Whitney-U testi ile değerlendirilmiştir. Mann-Whitney-U testi ve ki-kare testleri için istatistiksel anlamlı fark $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular:

Çalışmaya İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji polikliniğinde KMPN tanısı ile izlenen 41'i erkek (%52,5), 37'si kadın (%47,4) toplam 78 olgu alınmıştır. Tanılarına göre 29 hasta (%37) ET, 31 hasta (%40) PV ve 18 hasta (%23) sınıflandırılamayan KMPN idi. Ortanca yaş 56,5 yıl, yaş aralığı 17- 81 yıl bulundu. Hasta özellikleri Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Hasta Özellikleri

	Hasta sayısı	Değer
Yaş (ortanca yıl, [aralık])	78	56,5 [17-81]
Cinsiyet (erkek/kadın)	78	41/37
Tanı (n, PV/ET/KMPN)	78	31/28/18
Lökosit (ortanca, x109/l, [aralık])	78	11,6[1,9-107,2]
Hemoglobin (ortanca, g/dl, [aralık])	78	14,2 [5,2-21,1]
Trombosit (ortanca, x109/l, [aralık])	78	667 [360-1471]
LDH (ortanca, U/l, [aralık])	74	247 [93-1982] (N:<197)
JAK (pozitif/negatif)	71	43/28
Fibroz (var/yok)	78	46/32
Splenomegali (ortanca US boyutu mm, [aralık])	61	131 [100-250] (N< 125)
Dalak (büyük/normal)	61	37/24

Kemik iliğinde fibroz varlığı retikülin lif artışı ile değerlendirildi. Çalışmaya alınan 78 hastanın 46'sında (% 59) kemik iliğinde çeşitli düzeylerde fibroz tespit edildi. 32 hastada (%41) ise kemik iliği fibrozu yoktu (Tablo 4).

Tablo 4: Kemik İliğinde Fibroz

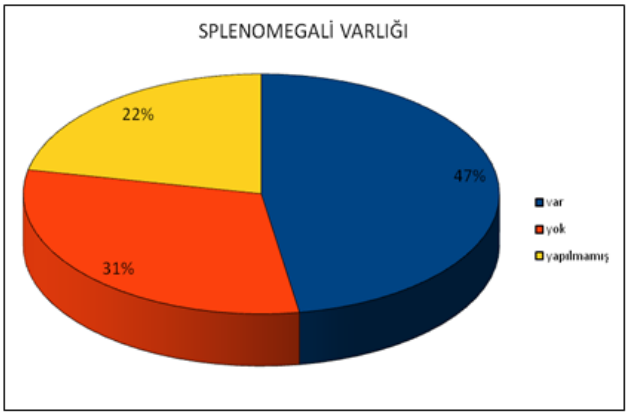
Retikülin lif artışı	Hasta sayısı	Yüzde oran (%)
Yok	32	41
Hafif	23	29,5
Orta	13	16,7
Ağır	10	12,8
Toplam	78	100

Fibrozu olan ve olmayan hastaların özellikleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5: Fibroz durumuna göre hasta özellikleri

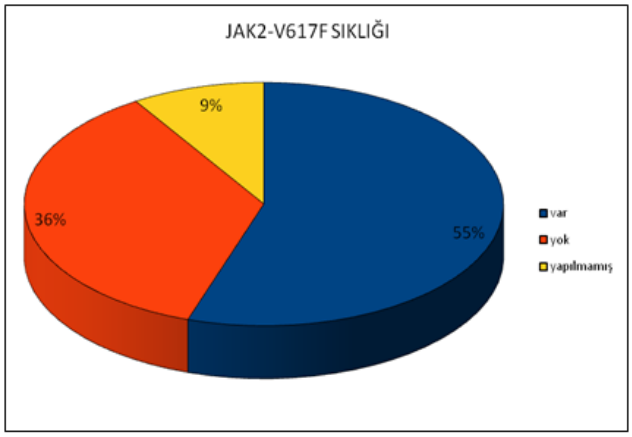
Fibroz	Yok	Var
Yaş (yıl, [ortanca])	51,5 [25 – 81]	57 [25 – 81]
Lökosit (ortanca, x109/l, [aralık])	9,9 [3.8 – 20.1]	11,8 [1,9 - 107]
Hemoglobin (ortanca, g/dl, [aralık])	14,7 [10.5 – 21.1]	13,9 [5,2 – 20,5]
Trombosit (ortanca, x109/l, [aralık])	667 [139 – 1288]	665 [36 – 1471]
LDH (ortanca, U/l, [aralık])	228,5 [93 – 716]	287,5 [135 – 1982]
Dalak (mm)	130 [110 – 170]	135 [100 – 250]

61 hastada ultrasonografik olarak ölçülmüş dalak boyutu verisine ulaşıldı. Ortanca dalak boyutu 131 mm olarak bulundu. Splenomegali (dalak boyutu > 125 mm) tespit edilen hasta sayısı 37 (% 47) idi. 24 hastada (%31) splenomegali yoktu. 17 hastanın (%22) batın ultrasonografi tetkiki dosyalarında bulunamadı (Şekil 4).



Şekil 4: Hastaların splenomegali varlığına göre dağılımı

JAK2-V617F mutasyonu 43 hastada (% 55) pozitif; 28 hastada (% 36) negatif saptandı. 7 (%9) hastanın JAK2-V617F mutasyon sonucuna dosyalarından ulaşılamadı (Şekil 5).



Şekil 5: Hastaların JAK2-V617F mutasyonu varlığına göre dağılımı

Çalışmaya alınan tüm KMPN hastalarında kemik iliğinde fibroz varlığının splenomegali ile ilişkili olup olmadığı araştırılmıştır. Çalışmanın retrospektif olması nedeniyle olasılık hesapları odds oranları kullanılarak yapılmıştır. Kemik iliği fibrozu olan KMPN hastalarında splenomegali görülme olasılığı fibroz olmayanlara göre 1,1 kat fazla görülmektedir (odds oranı=1,1). Odds oranı belirlenen %95 güven aralığının (0,72 – 1,62) içindedir. Kemik iliği fibrozu ile splenomegali arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,8; Tablo 6).

Tablo 6: Splenomegali ve kemik iliği fibrozunun değerlendirilmesi

		Splenomegali		
		Yok	**Var**	**Toplam**
Fibroz	**Yok**	8	14	22
	Var	16	23	39
Toplam		24	37	61

Rakamlar hasta sayısını ifade etmektedir

Çalışmaya alınan tüm KMPN hastalarında kemik iliğinde fibroz varlığının JAK2-V617F mutasyonu ile ilişkili olup olmadığı tetkik edilmiştir. Kemik iliği fibrozu olan KMPN hastalarında JAK2-V617F mutasyonu görülme olasılığı fibroz olmayanlara göre 0,93 kat fazla görülmüştür (odds oranı=0,93). Bu oran güven sınırları (0,63 ve 1,4) içindedir. Kemik iliği fibrozu ile JAK2-V617F mutasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,8; Tablo 7).

Tablo 7: JAK2-V617F mutasyonu ve kemik iliği fibrozunun değerlendirilmesi

		JAK2-V617F mutasyonu		
		Yok	**Var**	**Toplam**
	Yok	13	18	31
Fibroz	**Var**	15	25	40
Toplam		28	43	71

Rakamlar hasta sayısını ifade etmektedir

KMPN hastalarında kemik iliği fibrozu varlığı ile lökositoz görülme sıklığı arasında sınırda anlamlı ilişki bulunmuştur (p= 0,045). Ancak kemik iliği fibrozu varlığı ile hemoglobin, trombosit ve LDH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (sırasıyla, p= 0,3; 0,9 ve 0,2).

KMPN hastalarında splenomegali ile lökosit, hemoglobin, trombosit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (sırasıyla, p= 0,5; 0,4 ve 0,1). Splenomegali varlığı ile LDH yüksekliği arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p=0,001).

KMPN hastalarında JAK2-V617F mutasyonu pozitifliği ile lökosit, hemoglobin, trombosit ve LDH değerleri arasındaki ilişki de araştırılmıştır. JAK2-V617F mutasyonu pozitifliği ile lökositoz ve trombositoz görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (sırasıyla, p=0,001 ve 0,005). Ancak JAK2-V617F mutasyonu varlığı ile hemoglobin ve LDH yüksekliği arasında bir ilişki gösterilememiştir (sırasıyla, p=0,1 ve 0,9).

Tartışma:

Kronik miyeloproliferatif neoplaziler (KMPN) bir veya daha fazla hematopoietik hücre grubunda çoğalma ile giden, genellikle farklılaşma ve olgunlaşmanın kesintisiz devam ettiği klonal hematopoietik bozukluklardır (1).

Splenomegali, KMPN'lerde tanı koydurucu ve ana fiziksel bulgulardan biridir. Özellikle ileri evre primer miyelofibroz olgularının hepsinde, polisitemi vera ve esansiyel trombositozlu hastaların ise %25-40'ında splenomegali görülür. KMPN'de dalak büyümesinin miyeloid hücre infiltrasyonu ve kemik iliğindeki fibroza ikincil ekstramedüller hematopoiez ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (73).

Kemik iliği fibrozu primer hastalığa (PMF) bağlı oluşabileceği gibi polisitemi vera veya esansiyel trombositozun geç komplikasyonu olarak da görülebilir. Kemik iliği fibrozu PMF'nin tanımlayıcı bileşeni olmasının yanında, tanı anında PV'li hastalarda %5-14, ET'li hastalarda ise %15-20 oranında tespit edilir (14,74,75). Kemik iliği fibrozu diğer risk faktörleri ile birlikte KMPN hastalarındaki morbidite ve mortalitenin şekillenmesine katkıda bulunur (66,67). Kemik iliği hücrelerinin yerini fibroz bağ dokusunun alması bu hastalarda ekstramedüller hematopoiezin oluşumuna yol açar. Kemik iliğinde retiküler veya kollajen lif birikimi (fibroz) KMPN'li hastalarda görülen en sık ikinci komplikasyondur; kemik iliği fibrozu sitopeniler, splenomegali, düşük yaşam kalitesi ve azalmış sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (66, 68).

Barbui ve arkadaşları tarafından 2012 yılında yayınlanan bir çalışmada PV hastalarında tanı anındaki kemik iliği fibrozunun sıklığı ve fibrozun klinik sonuçlara olan etkisi değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçları kemik iliğinde fibrozu olan hastalarda fizik muayene ile saptanabilir splenomegali görülme ihtimalinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (74). Kendi çalışmamızda KMPN'de kemik iliğinde fibroz varlığı ile splenomegali arasında bir ilişki gösteremedik (bkz. Bulgular, Tablo 6). Yukarıda söz edilen Barbui ve arkadaşlarının çalışması 526 PV hastasının incelendiği homojen bir hasta grubunda yapılmıştır. Çalışmamızda ise PV, ET ve sınıflandırılamayan KMPN olmak üzere 3 farklı tanı ile takip edilen nispeten daha az sayıda hastanın (78 hasta) oluşturduğu heterojen bir grup değerlendirilmiştir. Hasta sayımızın az olması ve dahil ettiğimiz hasta grubunun homojen olmaması iki çalışmanın sonuçlarının benzer olmamasını açıklayabilir. Ancak çalışmamızda splenomegalisi olan hastalarda dalak boyutunun artan fibrozla birlikte arttığını gösterdik. Bu bulgu fibrozun tek başına splenomegaliye neden olmadığını ancak katkı sağlayan etkenlerden biri olduğu görüşünü desteklemektedir.

2005 yılında, KMPN'li hastalarda JAK2-V617F mutasyonu tanımlandıktan sonra, bu hastalıkların genetik temeline ait bilgilerde hızlı bir artış gözlenmiştir (76). JAK2-V617F mutasyonu, JAK2'nin psödokinaz

domaini (JH2) içinde kodon 617'de valinle fenilalaninin yer değiştirmesi ile ortaya çıkar. Mutasyon JAK-STAT ileti yolağının sürekli aktivasyonuna yol açmaktadır (77). Allele özgü PZR, pirodizileme ve gerçek zamanlı PZR gibi duyarlı yöntemlerin kullanımı ile PV'li hastaların yaklaşık %95'inde, ET'li hastaların %55'inde ve PMF'li hastaların %65'inde JAK2-V617F mutasyonu saptanabilmektedir (62). Beklendiği üzere sekonder polisitemi ve trombositozu olanlarda JAK2 mutasyonlarına rastlanmamaktadır (78).

JAK2-V617F mutasyonunun KMPN patogenezindeki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak hastalık kliniği ile bu mutasyon arasında bir ilişki olduğuna dair işaretler mevcuttur. Örneğin, ET'de JAK2 mutasyonunun varlığı ileri yaş, hemoglobin yüksekliği, artmış lökosit sayısı ve daha düşük trombosit sayısı ile ilişkili bulunmuştur (79,80). Olguların neredeyse tamamının JAK2-V617F pozitif olduğu PV hastalarında ise homozigot genotip grup heterozigot ile karşılaştırıldığında heterozigotlarda hemoglobin ve lökosit düzeylerinin daha yüksek, trombosit sayısının ise daha düşük olduğu tespit edilmiştir (81, 82). JAK2-V617F pozitif PMF'li hastalarda lökosit sayılarının daha yüksek ve dalak boyutunun daha büyük olduğu bildirilmiştir. (83,84).

Ar ve arkadaşlarının Haziran 2011 tarihli, Philadelphia negatif kronik miyeloproliferatif neoplazili hastaların tanısında JAK-V617F mutasyonu ile kemik iliğindeki fibrozun ilişkisinin araştırıldığı çalışmasında tanı anındaki kemik iliği fibrozunun JAK-V617F mutasyonu ile ilişkili olmadığı bulunmuştur (85). İlhan ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı toplam 55 PV, ET ve PMF'li hastanın dahil edildiği çalışmada JAK2-V617F mutasyonu sıklığı ile klinik ve laboratuar bulguları incelenmiş ve benzer şekilde JAK2 mutasyonu varlığı ile kemik iliği fibrozu arasında ilişki gösterilememiştir (86). Yine yukarıda söz edilen Barbui ve arkadaşlarının çalışmasında PV'li hastalarda kemik iliği fibrozu olan ve olmayan hastalarda JAK2-V617F mutasyonu sıklığı benzer bulunmuştur (76). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalarla uyumlu olacak şekilde tanı anındaki kemik iliği fibrozu ile JAK2-V617F mutasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (bkz. Bulgular, Tablo 7).

Mutant JAK2'nin granülosit ve trombositlerin proliferasyonunda artışa yol açarak bu hücrelerden salınan dönüştürücü büyüme faktörü-beta (transforming growth factor-beta, TGF-β), trombosit kökenli büyüme faktörü (platelet-derived growth factor, PDGF) ve fibroblast büyüme faktörü-beta (fibroblast growth factor-beta, FGF-β) gibi uyarıcı sitokinlerin etkisiyle kemik iliğinde fibroza neden olabileceği ileri sürülmektedir (83,87,88). Ancak JAK2 ile ilişkili mutasyonların fibroz mekanizmasındaki yeri ve rolü tam olarak aydınlatılamamıştır.

Gerek yukarıda söz edilen çalışmaların gerekse de bizim çalışmamızın sonuçları JAK2-V617F mutasyonu bulunan ve bulunmayan hastalar arasında kemik iliği fibrozu görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemektedir. Bunun nedeni olarak JAK2-V617F mutasyonu dışındaki genetik ve çevresel faktörlerin de kemik iliğinde fibroz dokunun birikmesinde etkili olduğunu düşünmekteyiz.

JAK-V617F mutasyonu ve KMPN'ler arasındaki ilişikinin keşfinden sonra yeni tedavi stratejileri araştırılmış ve bunların sonucunda miyelofibrozu olan hastalarda kullanılmak üzere JAK2 inhibitörü olan ilaçlar geliştirilmiştir. Sınırlı sayıda çalışmada miyelofibrozu olan hastalarda JAK2 inhibitörlerinin kullanımıyla splenomegali boyutunda dramatik küçülme izlenmiş; ancak lökosit sayısı, anemi, trombosit sayısı ve kemik iliği fibrozunda önemli bir iyileşme gözlenmemiştir (89-91). Bizim görüşümüz JAK2 inhibisyonu ile klinik belirti ve bulgularda tam olmayan iyileşmenin gözlenmesi mevcut KMPN patogenezinde JAK2-V617F mutasyonunun tek etken olmadığı, kemik iliğinde fibrozis gelişmesinde henüz açığa çıkmamış diğer moleküler mekanizmalar ve mutasyonların da katkıda bulunduğu yönündedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda KMPN'li hastalarda splenomegali ve JAK2-V617F mutasyonunun kemik iliğindeki fibrozla bire bir ilişkisi olduğu gösterilememiştir. Ancak dalak boyutunun kemik iliğinde artan fibroz ile birlikte arttığını göstermiş olmamız fibrozun splenomegaliye dolaylı katkıda bulunduğunu düşündürmüştür. Çalışmamızda fibrozla ilişkili olarak sadece JAK2-V617F mutasyonu araştırılmış daha nadir görülen ancak KMPN ile ilgili olduğu gösterilmiş diğer JAK mutasyonlarına bakılmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda JAK ve fibroz ilişkisi hakkında elde edilen veriler ve ortaya çıkan sonuçların diğer JAK mutasyonlarını içerecek şekilde yorumlanması mümkün değildir. Ayrıca günümüzde kullanıma girmeye başlamış olan JAK inhibitörlerinin kemik iliğindeki fibroza belirgin etkilerinin olmaması JAK mutasyonlarının fibrozun gelişmesinde ancak tali bir etkisi olabileceğini akla getirmektedir. Bu ilaçların miyelofibrozlu hastalarda dalak boyutunda küçülmeye yol açıyor olması dolaylı da olsa JAK_STAT yolağı ile splenomegali arasında bir bağlantı olduğuna işaret etse de çalışmamızda bu yönde bir sonuç elde edemedik. Ancak kesin yorum yapabilmek için homojen hasta grubu (örneğin sadece miyelofibrozlu hastalar) ile yapılmış, tanı anındaki tüm JAK mutasyonlarını içeren, mutasyonların homozigot/heterozigot

oluşunu göz önüne alan ve büyüme faktörlerinin kandaki düzeylerini de kapsayacak şekilde tasarlanmış geniş çaplı çalışmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar:

1.Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. Blood 1951; 6: 372-5.

2.Krebs DL, Hılton D.J. SOCS Proteins: Negative regulators of cytokine signaling. Stem Cells 2001;19:378-387.

3.Tefferi A, Polycythemia Vera: A comprehensive review and clinical recommendations. Mayo Clin Proc 2003; 78: 174-94.

4.Tefferi A, Solberg LA, Silverstein MN. A clinical update in polycythemia vera and essential thrombocythemia. Am J Med 2000; 109: 141-9.

5.Tefferi A, Fonseca R, Pereira DL, Hoagland HC A long-term retrospective study of young women with essential thrombocythemia. Mayo Clin Proc 2001; 76: 22-8.

6.Bellucci S, Janvier M, Tobelem G, Flandrin G, Charpak Y, Berger R, Boiron MEssential thrombocythemias. Clinical evolutionary and biological data. Cancer, 1986; 58: 2440-7.

7.Fabris F, Casonato A, Grazia del Ben M: Abnormalities of von Willebrand factor in myeloproliferative disease: a relationship with bleeding diathesis. Br J Haematol 1986 May; 63(1): 75-83.

8.Tefferi A Pathogenetic Mechanisms in Chronic Myeloprolipherative Disorders. Policytemia Vera, Essential Thrombocytemia, Agnogenic Myeloid Metaplasia, and Chronic Myelogenous Leukemia. Semin Hematol 1999; 36: 3-8.

9.Hoffman R, editors, Hematology, Basic Principles and Practice, 3rd Edition, Pennsylvania, Churchill Livingstone 2000; 1130- 204.

10.Tefferi A. Risk Based Management in Essential Thrombocytemia. American Society of Hematology education book. Washington, DC: American Society of Hematology, 1999: 172-7.

11.Pearson TC. The risk of Thrombosis in Essential Thrombocytemia and Polycytemia Vera. Semin Oncol 2002: 10: 16-21.

12.Harrison CN. Current trends in essential thrombocythaemia. Br J Haematol 2002; 117:796-808.

13.Schafer AI. et al. Essential Thrombocythemia and Thrombocytosis. Williams Hematology, New York: McGraw-Hill, 2006: 1785-1794.

14.WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Eds. Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Nancy Lee Haris et al.WHO, OMS, International Agency for Research on Cancer, 4th ed. Lyon, 2008.

15.Fenaux P, Simon M, Caulier MT et al. Clinical course of essential thrombocythemia in 147 cases. Cancer 1990; 66:549-556.

16.Harrison CN. Essential thrombocythaemia: challenges and evidence-based management. Br J Haematol 2005; 130:153-165.

17.Spivak JL. Polycytemia vera: myths, mechanisms, and management. Blood 2002; 100: 4272-4289.

18.Berlin NI, Lewis SM. Measurement of total RBC volume relative to lean body mass for diagnosis of polycythemia. Am J Clin Pathol 2000; 114: 922-6.

19.Arcasoy M. Konjenital ve Edinsel Polisitemiler. Tanı, Patogenez ve Tedavi. XXIX Türk Hematoloji Derneği Kongresi VI. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu Kitapçığı. 2002; 21-31.

20.Elliot MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. BrJ Haematol 2005; 128:275-290.

21.Prchal JT, Beutler E. Primary and Secondary Polycythemias (Erythrocytosis). In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligshon U, Kaushansky K, Prchal JT, Eds. Williams Hematology, New York: McGraw-Hill, 2006:779-802.

22.Tartaglia AP, Goldberg JD, Berk PD, et al. Adverse effects of antiaggregating platelet therapy in the treatment of polycythemia vera. Semin Hematol 1986; 23:172-176.

23.Landolfi R, Marchioli R. European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia Vera (ECLAP): A randomized trial. Semin Thromb Hemost 1997; 23:473-478.

24.Streiff MB, Smith B, Spivak JL. The diagnosis and management of polycythemia vera in the era since the Polycythemia Vera Study Group: a survey of American Society of Hematology members'practice patterns. Blood 2002; 99:1144-1149.

25.Ruggeri M, Rodeghiero F, Tosetto A, et al. Postsurgery outcomes in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: a retrospective survey. Blood 2008; 111:666-671.

26.Tefferi A, Fonseca R. Selective serotonin reuptake inhibitors are effective in the treatment of polycythemia vera-associated pruritus. Blood 2002; 99:2627.

27.van Genderen PJ, Lucas IS, van Strik R et al. Erythromelalgia in essential thrombocythemia is characterized by platelet activation and endothelial cell damage but not by thrombin generation. Thromb Haemost 1996; 76:333-338.

28.Elliott MA, Tefferi A. Interferon-alpha therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. Semin Thromb Hemost 1997; 23:463-472.

29.Samuelsson J, Hasselbalch H, Bruserud O, et al. A phase II trial of pegylated interferon alpha-2b therapy for polycythemia vera and essential thrombocythemia: feasibility, clinical and biologic effects, and impact on quality of life. Cancer 2006; 106:2397-2405.

30.Harrison C. Pregnancy and its management in the Philadelphia negative myeloproliferative diseases. Br J Haematol 2005; 129:293-306.

31.Mesa RA, Verstovsek S, Cervantes F et al. Primary myelofibrosis (PMF), post polycythemia vera myelofibrosis (post-PV MF), post essential thrombocythemia myelofibrosis (post-ET MF), blast phase PMF (PMF-BP): Consensus on terminology by the international working group for myelofibrosis research and treatment (IWG-MRT). Leuk Res 2007; 31:737-740.

32.Pearson TC. Evaluation of diagnostic criteria in polycythemia vera. Semin hematol 2001; 38-21-4.

33.Barosi G. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: diagnostic definition and prognostic classification for clinical studies and treatment guidelines. J Clin Oncol 1999 Sep; 17: 2954-70.

34.Tefferi A. Forgotten Myeloprolipherative Disorder: Myeloid Metaplasia. Oncologist 2003; 8; 225-31.

35.Lichtman MA et al., Idiopathic Myelofibrosis (Myelofibrosos with Myeloid Metaplasia. Williams Hematology, New York: McGraw-Hill, 2006; 1295-1313.

36.Kisseleva et al. Signaling through the JAK/STAT pathway, recent advances and future challenges. Gene 2002; 285:1-24.

37.Wilks AF. Two putative protein-tyrosine kinases identified by application of the polymerase chain reaction. PNAS 1989; 86:1603-16077.

38.Rodig SJ, Meraz MA, White JM et al. "Disruption of the Jak1 gene demonstrates obligatory and nonredundant roles of the Jaks in cytokine-induced biologic responses". Cell 1998; 93:373-383.

39.Stoiber D, Kovacic B, Schuster C et al. TYK2 is a key regulator of the surveillance of B lymphoid tumors. J. Clin. Invest. 2004; 114:1650-1658.

40.Levine R.L., Pardanani A, Tefferi A and Gilliland D.G . Role of JAK2 in the pathogenesis and therapy of myeloproliferative disorders. Nature 2007; 7.

41.Hebenstreit D, Horejs-Hoeck J and Duschl A. JAK/STAT-dependent gene regulation by cytokines. Drug News Perspect 2005; 18:243-249.

42.D. L. Krebs and D. J. Hilton. SOCS proteins: negative regulators of cytokine signaling. Stem Cells. 2001; 19:378-387.

43.D. L. Krebs and D. J. Hilton. SOCS proteins: negative regulators of cytokine signaling. Stem Cells. 2001; 19:378-387.

44.Sandberg EM, Wallace TA, Godeny MD, Vonderlinden D, Sayeski PP. Jak2 tyrosine kinase: a true jak of all trades? Cell Biochem Biophys 2004;41:207–32.

45.Kisseleva T, Bhattacharya S, Braunstein J, Schindler CW. Signaling through the JAK/STAT pathway, recent advances and future challenges. Gene 2002;285:1–24.

46.Saharinen P, Takaluoma K, Silvennoinen O. Regulation of the Jak2 tyrosine ki-nase by its pseudokinase domain. Mol Cell Biol 2000;20:3387–95.

47.Boggon TJ, Li Y, Manley PW, Eck MJ. Crystal structure of the Jak3 kinase domain in complex with a staurosporine analog. Blood 2005;106:996–1002.

48.Lindauer K, Loerting T, Liedl KR, Kroemer RT. Prediction of the structure of human Janus kinase 2 (JAK2) comprising the two carboxy-terminal domains reveals a mechanism for autoregulation. Protein Eng. 2001;14:27–37.

49.James C, Ugo V, Le Couédic JP ve ark. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. Nature 2005. 434(7037):1144–1148.

50.Levine RL, Wadleigh M, Cools J, ve ark. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. Cancer Cell. 2005;7:387–397.

51.Levine RL, Loriaux M, Huntly BJ, et al. The JAK2V617F activating mutation occurs in chronic myelomonocytic leukemia and acute myeloid leu-kemia, but not in acute lymphoblastic leukemia or chronic lymphocytic leukemia. Blood 2005;106:3377–79.

52.Steensma DP, Dewald GW, Lasho TL, et al. The JAK2 V617F activating tyrosine kinase mutation is an infrequent event in both "atypical" myelopro-liferative disorders and the myelodysplastic syn-drome. Blood 2005;106:1207–9.

53.Frohling S, Lipka DB, Kayser S, et al. Rare occurrence of the JAK2 V617F muta-tion in AML subtypes M5, M6, and M7. Blood 2006;107:1242–3.

54.Melzner I, Weniger MA, Menz CK et al. Absence of the JAK2 V617F acti-vating mutation in classical Hodgkin lym-phoma and primary mediastinal B-cell lymphoma. Leukemia 2006;20:157–8.

55.Kralovics R ve ark. A gain of function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. N Engl J Med 2005;352:1779–90.

56.Zhao R, Xing S, Li Z, et al. Identifica-tion of an acquired JAK2 mutation in polycythemia vera. J Biol Chem 2005;280:22788–92.

57.Dusa A, Staerk J, Elliott J, et al. Substitution of pseudokinase domain residue V617 by large non-polar amino acids causes activation of JAK2. J Biol Chem. 2008;283:12941–8.

58.Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ ve ark. Cancer Genome Project. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative diseases. Lancet 2005;(9464):1054–61.

59.Campbell PJ, Green AR. The myeloproliferative disorders. N Engl J Med. 2006;355(23):2452–66.

60.Lippert E, Boissinot M, Kralovics R, et al. The JAK2-V617F mutation is frequently present at diagnosis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. Blood 2006; 108:1865–7.

61.Jones AV, Kreil S, Zoi K, Waghorn K, Curtis C, Zhang L, et al. Widespread occurrence of the JAK2 V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders. Blood 2005;106:2162–8.

62.Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P et al. Clinical profile of homozygous JAK2 617V>F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. Blood 2007;110:840–6.

63.Pietra D, Li S, Brisci A, Passamonti F, Rumi E, Theocharides A, et al. Somatic mutations of JAK2 exon 12 in patients with JAK2 (V617F)-negative myeloproliferative disorders. Blood 2008;111:1686–9.

64.Jones AV, Chase A, Silver RT, Oscier D, Zoi K, Wang YL, et al. JAK2 haplotype is a major risk factor for the development of myeloproliferative neoplasms. Nat Genet. 2009;41:446–9.

65.Jatiani S.S, Baker S.J, Silverman L.R and E. Reddy P. JAK/STAT Pathways in cytokine signaling and myeloproliferative disorders: Approaches for Targeted Therapies. Genes & Cancer 2011;1(10) 979-993.

66.Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. N Engl J Med 2000; 342: 1255-1265.

67.Cervantes F, Passamonti F, Barosi G. Life expactancy and prognostic factors in classic BCR/ABL-negative myeloprliferative disorders. Leukomia 2008; 22: 905-914.

68.Campbell PJ, Bareford D, Erber WN et al. Reticulin accumilation in essential trombocythemia: Prognmostic significance and relationship to therapy. L Clin. Oncol 2009; 27(18): 2991-2999.

69.Firkin F, Cherterman C, Penington D et al. Polycythemia, Myelofibrosis. In : de Guchys' Clinical Haematology in clinical practice. Blackwell scientific publications, Oxford, 1989, PP 318-345.

70.Bauermesiter DE. Quantitation of bone marrow reticulin: A normal range. Am Clin Patol. 1971; 56: 24-31.

71.Manorahan A. Myelofibrosis. Prognostic factors and treatment. B.J Hematol 1988, 69: 295-98.

72.Burston J and Pinniger JL. The reticulin content of bone marrow in haematological diseases. Br. J. Haematal, 1963; 9: 172-183.

73.Tefferi A, Spivak JL. Polycythemia vera: scientific advanhces and curent practice: Review. Semin Hematol 42: 206-20, 2005.

74.Barbui T, Thiele J, Passamonti F et al.Initial bone marrow reticulin fibrosis in polycythemia vera exerts an impact on clinical outcome. Blood 2012; 119 (10): 2239-2241.

75.Kreft A, Büsche G, Ghalibafian M et al.The Incidence of Myelofibrosis in Essential Thrombocythaemia, Polycythaemia vera and Chronic Idiopathic Myelofibrosis: A Retrospective Evaluation of Sequential Bone Marrow Biopsies. Acta Haematol 2005; 113:137-143.

76.Hsu HC. Pathogenetic role of JAK2 V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders. J Chin Med Assoc. 2007; 70:89-93.

77.Mesa RA. Navigating the evolving paradigms in the diagnosis and treatment of myeloproliferative disorders. Hematology 2007; 355-362.

78.Tefferi A, Pardanani A. Evaluation of "increased" hemoglobin in the JAK2 mutations era: A diagnostic algorithm based on genetic tests. Mayo Clin Proc 2007; 82:599-604.

79.Kittur J, Knudson RA, Lasho TL, et al. Clinical correlates of JAK2V617F allele burden in essential thrombocythemia. Cancer 2007; 109: 2279 – 2284.

80.Wolanskyj AP, Lasho TL, Schwager SM, et al. JAK2V617F mutation in essential thrombocythaemia: clinical associations and long-term prognostic relevance. Br J Haematol 2005; 131: 208 – 213.

81.Tefferi A, Strand JJ, Lasho TL, et al. Bone marrow JAK2V617F allele burden and clinical correlates in polycythaemia vera. Leukemia 2007; 21: 2074 – 2075.

82.Tefferi A, Lasho TL, Schwager SM, et al. The clinical phenotype of wild-type, heterozygous, and homozygous JAK2V617F in polycythemia vera. Cancer 2006; 106: 631 – 635.

83.Tefferi A, Lasho TL, Schwager SM et al.The JAK2V617F tyrosine kinase mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: Lineage specificity and clinical correlates. Br J Haematol 2005; 131: 320-328.

84.Barosi G, Bergamaschi G, Marchetti M, et al. JAK2V617F mutational status predicts progression to large splenomegaly and leukemic transformation in primary myelofibrosis. Blood 2007; 110: 4030 – 4036.

85.Ar MC, et al: JAK2V617F and Marrow Fibrosis in MPN. Turk J Hematol 2012; 29: 242-247.

86.İlhan G., Karakus S, Sahin F. JAK 2V617F Mutation: Frequency and Relation to Clinical and Laboratory Features of BCR-ABL Negative Myeloproliferative Diseases.

87.Kralovics R, Passamonti F, Buser AS et al. A gain-offunction mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. N Engl J Med 2005; 352: 1779-1790.

88.Passamonti F, Rumi E, Pietra D et al.Relation between JAK2 (V617F) mutation status, granulocyte activation, and constitutive mobilization of CD34+ cells into peripheral blood in myeloproliferative disorders. Blood 2006; 107: 3676-3682.

89.Tefferi A. New insights into the pathogenesis and drug treatment of myelofibrosis. Curr Opin Hematol 2006; 13: 87-92.

90.Mesa R, Gale RP. Hypothesis: How do JAK2-inhibitors work in myelofibrosis? Leuk Res 2009; 33: 1156-1157.

91.Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA et al. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. N Engl J Med 2010; 363: 1117-1127.

Presentation ID/Sunum No= 454

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Hodgkin Hastalarımızda Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Dr.Öğr. Üyesi Düriye Öztürk[1], Prof.Dr. Aylin Fidan Korcum Şahin[2]

[1]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakultesi, Radyasyon Onkolojisi A.D.
[2]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakultesi, Radyasyon Onkolojisi A.D.

Özet

Amaç:Hodking lenfomalı hastalarda prognostik risk faktörlerinin ve tedavi sonuçlarını hastalıksız ve genel sağkalım üzerine olan etkileri retrospectif olarak değerlendirildi.Materyal Metod:Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda Haziran 1999-Aralık 2008 tarihleri arasında Hodgkin lenfoma tanısıyla tedavi edilmiş 48 hasta (18 kadın/30 erkek) dahil edildi. Olguların yaş ortalamaları 35(18-66) idi. Erken evre (39/48) ve ileri evrelerdeki (9/48) hastalar ayrı ayrı değerlendirildi. Prognostik faktörler erken evre Hodkin lenfomada bulky kitle, B semptomu, ektranodal invazyon, üçten fazla lenfatik bölge tutulumu, yüksek sedimantasyon hızı, ileri evrede ise 45 yaş üstü, erkek cinsiyet, anemi, albumin düşüklüğü, lökositoz, lenfopeni idi.Bulgular:Erken evre Hodgkin lenfomalı hastaların %21'si iyi prognostik grupta, %79'u kötü prognostik gruptaydı. Prognostik faktörlerin hastalıksız ve genel sağkalım arasında anlamlı ilişkileri gösterilememiştir. İleri evre HL'lı 9 hasta international prognostik skor risk faktörlerine göre değerlendirilmiş, genel ve hastalıksız sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır.Sonuç:Hodking lenfomalı hastalarda prognostik faktörlerin erken ve ileri evrelerde hastalıksız ve genel sağkalıma etkisi gösterilememiştir.

Giriş: Hodgkin lenfomalar (HL; eski adıyla Hodgkin hastalığı), malign Hodgkin / Reed-Sternberg (HRS) hücrelerinin heterojen bir neoplastik olmayan inflamatuar hücre popülasyonuyla karıştırıldığı lenfoid neoplazmalardır. Hodgkin lenfoma, immun sistemin bir parçası olan ve lenfosit adı verilen beyaz kan hücrelerinden kaynaklanan lenf dokusunun bir çeşit kanseridir. Lenfositler vücutta enfeksiyonlarla ve diğer hastalıklara karşı savaşan hücrelerdir. HL adını bu hastalığı ilk kez tarif eden Thomas Hodgkin'den almıştır.Klasik HL (kHL), HL'nin yüzde 90'ını oluşturur ve ayrıca patolojik özelliklere göre alt tiplere ayrılır:

- Nodüler skleroz kHL (NS)
- Miks hücresel kHL (MS)
- Lenfosit açısından zengin kHL (LZ)
- Lenfositten yoksun kHL (LF)
- Nodüler lenfosit predominant kHL (NLPHL)

HL, morfoloji ve immünofenotipe göre iki ana kategoriye ayrılır(1).

Tablo 1. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition, (Hodgkın Lenfoma Sınıflaması) (1).

Jackson ve Parker	Lukes ve Butter	Rye konferans	R.E.A.L. sınıflaması	World Health Organization (WHO) Sınıflaması
Paragranüloma	Lenfosit ve/veya histosit nodülleri	Predominant L*enfosit*	Nodüler lenfosit predominant	Nodüler lenfosit predominant (NLPHL)
	Lenfosit ve/veya histosit diffüz tutulum		Klasik Lenfositten Zengin HL	Klasik Lenfositten Zengin (LZ)
Granüloma	Nodüler sklerozis	Nodüler Sklerozis	KlasikNodüler Sklerozis HL	KlasikNodüler Sklerozis (NS)
	Miks sellüler	Miks sellüler	Klasik miks sellüler HL	Klasik Miks Sellüler (MS)
Sarkoma	Diffüz fibrozis	Lenfositten fakir	Klasik Lenfositten Fakir HL	Klasik Lenfositten Fakir (LF)
	Retiküler			

Epidemiyoloji ve risk faktörleri; Klasik HL Hodgkin lenfomanın yaklaşık yüzde 90'ını oluştururken, nodüler lenfosit predominant HL (NLPHL) vakaların geri kalanını oluşturur (2). Bununla birlikte, kHL'nin histolojik alt tiplerinin dağılımı coğrafyaya, sosyoekonomik faktörlere, ırka / etnik kökene ve yaşa göre değişir.

Birleşik Devletler, Avrupa ve diğer ekonomik olarak gelişmiş bölgelerde, HL tüm lenfomaların yaklaşık yüzde 10'unu geri kalanlar Non-Hodgkin lenfomalar oluşturur, tüm kanserlerin yüzde 0,6'sını ve tüm kanser ölümlerinin yüzde 0,2'sini oluşturmaktadır (3). Bu durum HL görülme sıklığı, yıllardır 100.000 kişide 2 ila 3 vakada sabit kalmıştır; Amerika Birleşik Devletleri'nde bu, yılda yaklaşık 8500 yeni HL vakasına karşılık gelmektedir, ancak yaklaşık 1100 yıllık ölüm, azalan bir ölüm oranına işaret etmektedir(3).

kHL alt tiplerinin ekonomik olarak gelişmiş ortamlarda dağılımı

Nodular skleroz kHL (NS): % 70

Miks selüller kHL (MS): %20 - 25

Lenfositten zengin kHL (LZ): % 5

Lenfositten fakir kHL (LF): % 1

HL histolojik alt tiplerinin insidansı ve dağılımı coğrafya, sosyoekonomik faktörler, HIV enfeksiyonu ve aile geçmişinden etkilenir. Epstein-Barr virüsü (EBV) HL'nin patogeneziyle bağlantılı olmasına rağmen, virüs yalnızca bir alt grup vakada tespit edilir ve EBV enfeksiyonundan sonra HL için mutlak risk çok düşüktür. Önemli olarak, HL için birkaç risk faktörü arasında bir ilişki vardır. Örnek olarak, ekonomik olarak gelişmiş bölgelere kıyasla, daha düşük sosyoekonomik gelişmeye sahip coğrafi bölgelerde daha yüksek oranlarda miks sellüler tip HL ve lenfositten fakir tip HL sıktır, bu alt tipler daha yaygın olarak EBV-pozitif HL ve daha yüksek HIV enfeksiyonu oranları ile ilişkilidir (4). EBV pozitifliği ile NSHL %10-25, LZ yaklaşık %40, Mikst sellüler %70, LF ise %100 pozitiftir(5). Popülasyon temelli çalışmalara bir meta-analize obezite ile ilişkili olarak artmış HL riski yüksek et veya tatlı alımı, artan HL riski ile ilişkilendirilmiştir(6-7). HL, iki pik yaş grubu vardır, geç ergenlik ilk pikini ve yaşlı yetişkinlerde ikinci bir yapar, HL alt tipine göre ise NS, 15 ila 35 yaşları arasında en yüksek insidansa sahipken, MS, genç yetişkinlerde zirve ve yaşlı yetişkinlerde ikinci bir zirve ile iki pikine sahiptir (1). NS için insidans erkekler ve kadınlar aynı olmasına rağmen HL'nin diğer alt tipleri için bir erkek üstünlüğü vardır (8).

Tedavi öncesi değerlendirme, hastanın tedaviye uygunluğunu değerlendirmek ve hastalık evresini belirlemek için hikaye ve fizik muayene, laboratuvar çalışmaları, görüntüleme ve özel çalışmaları içerir.

Hikaye ve fizik muayene - Lenfadenopatinin varlığını, süresini ve kapsamını değerlendirmelidir; öksürük veya diğer solunum semptomları; ve açıklanamayan ateş, terleme, kilo kaybı, kaşıntı ve alkole bağlı ağrı. Geçmişteki malignitenin (diğer lenfomalar dahil) kişisel geçmişini belgelemek önemlidir; kemoterapi veya radyoterapi ile önceki tedavi; insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu veya diğer immünosupresif durum; veya ailede lenfoproliferatif, miyeloproliferatif veya diğer maligniteler öyküsü değerlendirilmelidir.

Fizik muayene, lenf düğümü büyümesinin boyutu, sayısı ve bölgeleri ve splenomegali veya hepatomegali varlığı dahil olmak üzere tüm erişilebilir lenfoid bölgeleri değerlendirmelidir.

Laboratuvar çalışmaları: Eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) ile tam kan sayımı (CBC), Elektrolitler, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve albümin dahil serum biyokimyası HIV testi istenmelidir.

Hastalığın ilk tanı anında genellikle yavaş ilerler, ancak hastalığın hızı değişkendir. Konstüsyonel semptomlar, lenfadenopati, yorgunluk ve / veya kaşıntının genellikle haftalar ila aylar önce başladığı kabul edilir. Mediastinal kitleler, göğüs rahatsızlığına veya solunum semptomlarına neden olmadan önce oldukça büyük olabilir, bu da yavaş bir büyüme hızı ile tutarlıdır. Tipik olarakta hastaların çoğu asemptomatik lenfadenopati veya göğüs radyografisinde kitle ile başvurur (9). Vakaların yaklaşık yüzde 40'ında "B" semptomları; yani ateş, gece terlemeleri veya istenmeyen kilo kaybı mevcuttur.

Tanı anında hastaların 3'te 2 inde lenfadenopati ile başvurur, ilgili lenf düğümleri genellikle hassas değildir ve sıkı, lastiksi bir kıvama sahiptir (10).

Tablo 2. Hodgkin lenfomalı, tedavi öncesi patolojik lenf nodları ilgili bölgelerin sıklığı (11).

Bölge	İnvazyon yüzdesi (%)
İlgili bölge, dalak, karaciğer	
Servikal nod	
Sol bölge nod	60 - 70
Sağ bölge nod	50 -60
Mediastinal nod	50 - 60
Paraaortik nod	30 - 40
Axillar nod	
Sol bölge nod	30 - 35
Sağ bölge nod	25 - 35
Dalak	30 - 35
Hiler nod	15 - 35
Iliak nod	15 -20
Inguinal nod	8 - 15
Karaciğer	2 - 6
Mesenterik nod	1- 4
Waldeyer's ring	1- 2
Extranodal bölge	
Total extranodal	10 - 15
Kemik iğliği	1 - 4
Diğer akciğer, kemik	10 - 12

Hastaların %60 - 80'i nde servikal ve / veya supraklaviküler düğümlere sahip olduğundan boyun en yaygın tutulum bölgesidir (12). Hastaların yaklaşık % 30'unda aksiller lenfadenopati % 10'unda inguinal lenfadenopati bulunur. Fizik muayenede tespit edilemese de, hastaların % 50 ila 60'ında mediastinal

düğümler ve % 30'unda retroperitoneal düğümler yer almaktadır.Tek başına infradiafragma lenfadenopati nadirdir ve hastaların % 10'un azında görülür. Yayılma genellikle tek bir lenf düğümü bölgesinden, daha uzak veya bitişik olmayan bölgeleri ve organları dahil etmeden önce lenfatik kanallar aracılığıyla komşu lenf düğümlerine ilerler. Rutin akciğer grafisinde mediastinal kitlenin bulunması, HL'nin diğer bir yaygın tutulumdur, kitle asemptomatik olabilir veya öksürük, nefes darlığı veya retrosternal göğüs ağrısı ile ilişkili olabilir. Bulky mediastinal hastalığı olan hastalar dışında perikardiyal veya plevral efüzyonlar nadirdir ve superior vena kava sendromu ile prezentasyon nadirdir.

Evreleme ve prognoz; Hasta seçimi evrelemesi 2014 de yeniden geliştirilen Lugano sınıflandırılması ile yapılaktadır.

Tablo 3:Lenfomaların evrelendirilmesi için Lugano sınıflandırması (Cotswolds modifikasyonları ile Ann Arbor evrelemesinden türetilmiştir)(13-14).

Evre	
I	Tek bir lenf düğümü bölgesi (örn.servikal, aksiller,inguinal,mediastinal) veya dalak, timus veya Waldeyer halkası gibi lenfoid yapının tutulumu.
II	Diyafragmanın aynı tarafında 2 veya daha fazla lenf düğümü bölgesi veya lenf düğümü yapısının tutulumu. Hiler lenf nodları "lateralize" olarak düşünülmelidir ve her iki tarafta da yer aldıklarında evre II hastalığı oluştururlar. Anatomik bölge sayısını belirlemek amacıyla, mediasten içindeki tüm nodal hastalıklar tek bir lenf nodu bölgesi olarak kabul edilir ve hiler tutulum ek bir tutulum alanı oluşturur. Anatomik bölgelerin sayısı bir alt simge ile gösterilmelidir (örneğin, II-3).
III	Diyafragmanın her iki tarafında lenf düğümü bölgelerinin veya lenfoid yapıların tutulumu. Bu, alt bölümlere ayrılmış evre III-1 veya III-2 olabilir: evre III-1, dalak veya dalak hiler, çölyak veya portal düğümlerin tutulumu olan hastalar için kullanılır; ve evre III-2 paraaortik, iliak, inguinal veya mezenterik düğümlerin tutulumu olan hastalar için kullanılır.
IV	Dissemine veya diffüz lenf düğümü tutulumu olan veya olmayan, "E" olarak tanımlanan 1 veya daha fazla ekstranodal organ tutulumu.
	Tüm vakalar, teşhisten önceki 6 ay boyunca açıklanamayan ateş, gece terlemeleri veya vücut ağırlığının% 10'unu aşan açıklanamayan kilo kaybının sistemik semptomlarının yokluğunu (A) veya varlığını (B) gösterecek şekilde alt sınıflandırılır.
	"E" ifadesi, aynı anatomik kapsamdaki nodal hastalık için uygun bir ışınlama alanı içinde kapsanabilen, ekstranodal bitişik alandaki tutuluma karşılık gelir. Daha kapsamlı ekstranodal hastalık, evre IV olarak adlandırılır.
	Bulky hastalık: BT ile belirlenen çok sayıda küçük lenf düğümünün torasik vertebraların herhangi bir seviyesinde ½ sinden fazla transtorasik çapın veya 10 cm den büyük olması "X" terimi (Ann Arbor evreleme sisteminde kullanılır) artık gerekli değildir.
	RS" alt simgesi, tekrarlama anında aşamayı belirtmek için kullanılır. BT: bilgisayarlı tomografi.

Evre I - Tek bir lenf nodu bölgesinin (I) veya tek bir ekstralenfatik organ veya bölgenin (Ie) tutulumu

Evre II - Tek başına diyafragmanın aynı tarafındaki iki veya daha fazla lenf nodu bölgesinin tutulumu (II) veya sınırlı, bitişik ekstralenfatik organ veya dokunun (IIe) dahil olması

Erken hastalığı olan hastalar arasında, yaş, B semptomları, dahil olan bölge sayısı ve büyük mediastinal adenopati gibi belirli klinik özelliklerin varlığına veya yokluğuna bağlı olarak sınıflandırma yapılır. İyi prognostik faktörler, ve kötü prognostik faktörler olarak ikiye ayrılır.

İyi prognostik olarak evre I-II: En yaygın kullanılan iki tanımı, Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü (EORTC) ve Alman Hodgkin Çalışma Grubu (GHSG) tarafından önerilenlerdir:

Erken Evre Kötü Prognostik faktörler (Evre I/II) HL

European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC)(15).
• Büyük mediastinal lenfadenopati (> 1/3 maksimum transvers torasik çap)
• Dört veya daha fazla lenf düğümü bölgesinin tutulumu
• Tanı anında ≥50 yaş
• B semptomları ve artmış ESR: B semptomlarının saptanan ve 30 mm/saat üzerinde ESR veya B semptomu olmaksızın 50 mm/saat üzerinde ESR
German Hodgkin's Study Group (GHSG)(16).
• Büyük mediastinal lenfadenopati (> 1/3 maksimum transvers torasik çap)
• Üç veya daha fazla lenf düğümü bölgesinin tutulumu
• B semptomları ve artmış ESR: B semptomlarının saptanmış ve 30 mm/saat üzerinde ESR veya B semptomu olmaksızın 50 mm / saat üzerinde bir ESR

Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA) (17).
• 45 yaş ve üstü
• Erkek cinsiyeti
• Ekstranodal hastalık
• Hemoglobin 10,5 g / dL veya daha az
• Lenfosit 600 mg / microL veya daha az
• Yüksek ESR
• B semptomları

National Cancer Institute of Canada (NCIC)/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)
• Bulk mediastinal lenfadenopati (> 1/3 maksimum transvers torasik çap)
• Dört veya daha fazla lenf nodu bölgesi katılımı
• Tanı anında ≥40 yaş
• ESR> 50 mm / saat
• Miks sellüler tip histoloji

Erken evre HL'si olan 1173 hastaya the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10 ve HD11, the EORTC, ve NCCN 3 model hastaların benzer yüzdelerini, olumsuz prognoza sahip erken evre HL olarak sınıflandırldığında sırasıyla % 56, % 55 ve % 57 olarak bulundu. Her modelin karşılaştırılabilir yüksek sensivitesi % 84, %79, %83 buna karşın spesivitesi daha düşük %54, %53, %55 bulunmuştur. Ancak hastalıksız sağkalımı (PFS) ve genel sağkalımı (OS) belirlemek için orta düzeyde özgüllüğü % 53- 55 sahiptir (18).

Bulgular:

Hasta özellikleri yaşı 35,5±14,2 (18-66)'dir ve 18(%38)'i kadın, 30 (%62)'u erkektir. Hastalar başvuru semptomu olarak %70 lenfadenopati ile başvurmuşlardır. Burada sıklıkla supradiafragmatik lenf nodu tutulumu mevcuttur ve lenf nodu tutulum oranları HL lenfoma grubunda anatomik nodal bölgelere göre değerlendirildiğinde %80 supraklaviküler-servikal bölge tutulumu, %53 mediasten tutulumu, %18 paraaortik tutulum, %12 aksilla tutulumu, %8 'de inguinal tutulum tespit edildi.

Histopatolojik tanılarına göre hasta dağılımı:

Hastaların 23(%48)'ü nodüler sklerozan HL, 20 (%42)'si MS, 5(%10)'i LZ HL olarak sınıflandırıldı.

Hastalar everelere göre değerlendrildiğinde hastaların

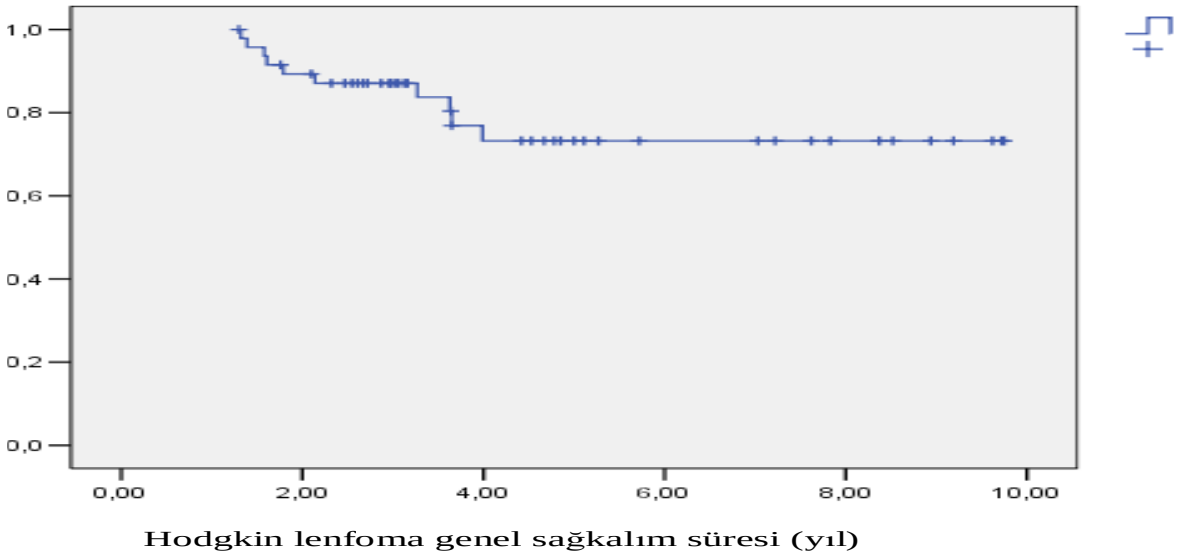
Evre 1 10 hasta (%21), evre II 29(%60), evre III 9(%19)'u oluşturmaktadır.

Hastaların tedavi alanlarına göre dağılımı %41'ne IFRT ve %59'nuda EFRT uygulanmıştır.

Hastaların prognostik özellikleri;evre, cinsiyet, ektranodal hastalık, bulky kitle, 3 den fazla nodal tutulumu, sağkalıma katkısı değerlendirilmiştir. Erken evre ve ileri evre olarak değerlendirildiğinde 39(%81)'u ileri evredeki hastalar 9(%19)'du. Erken evredeki hastaların 8(%21)'i iyi prognostik grupta, 31 (%79), kötü prognostik gruptaydı.

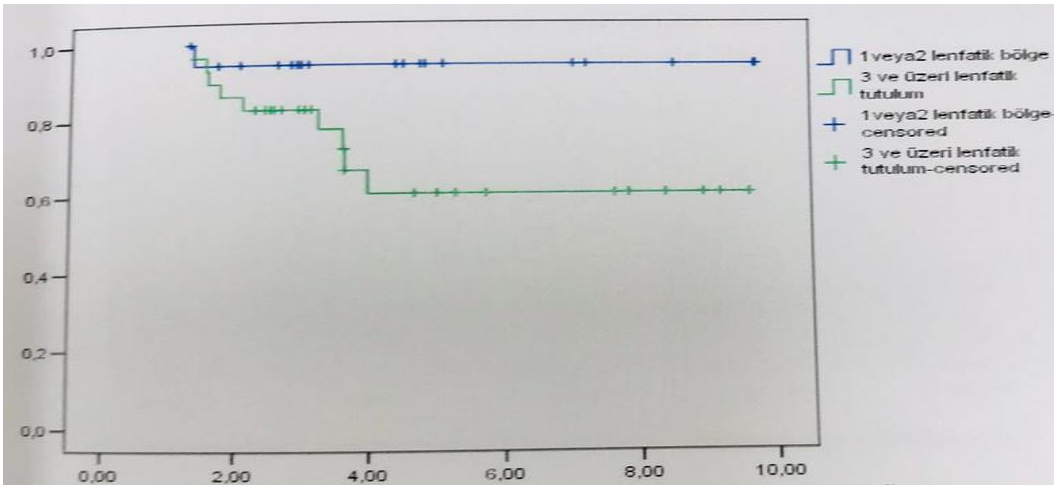
HL'da ortalama izlem süresi 42,7(3-110) aydır. Takip süresi sonunda hastaların 36(%75'si remisyonda, 2 (%4)'si sağhastalıklı ve 10 (%21) hasta kaybedilmiştir.. Sekiz hasta hastalığa bağlı, 2 hastada hastalık dışı nedene kaybedilmiştir.

Genel sağkalım oranları: Hastaların ortalama sağkalım süresi 4.41 $\pm$ 2.5 yıl ve genel sağkalım oranı % 79,2 du. Hastaların genel sağkalım eğrisi şekil 1.'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Hodgkin lenfoma genel sağkalım ilişkisi

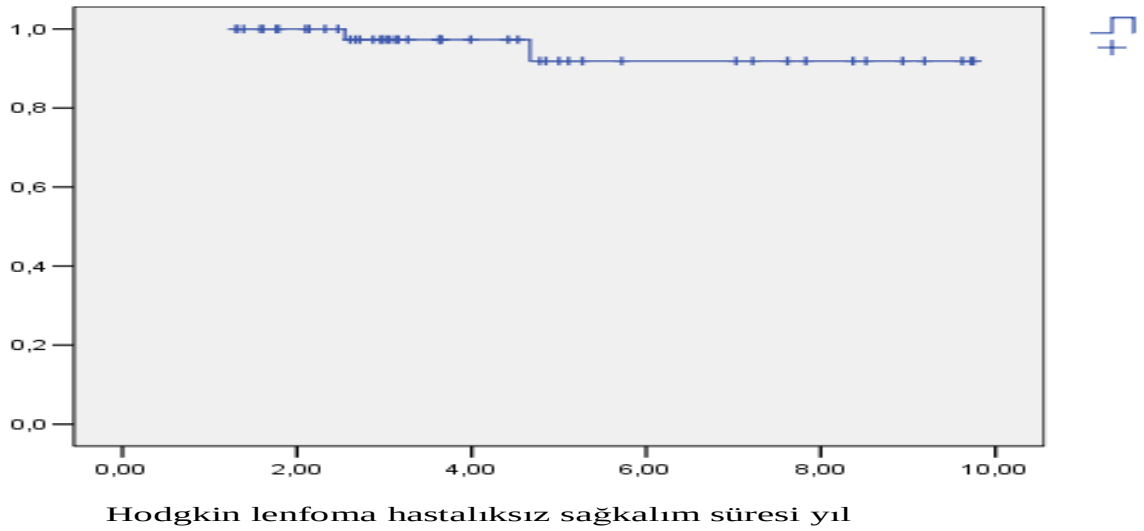
Hodgkin lenfomalarda evrelere göre 2 yıllık sağkalım evre I'de % 100, evre II'de % 85, evre III'de % 100 olarak belirlendi. Hastaların 5 yıllık genel sağkalımı ise evre I'de % 85.3, evre II'de % 82, evre III'de % 73olarak belirlendi. Üç ve üçten fazla nodal bölge tutulumunda hastalarda genel sağkalım 69,7 iken üçten az olanlarda %94,7 idi fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi.



Şekil 2: Hodgkin lenfomada 3 veya daha fazla bölge tutulumu sağkalım eğrisi (yıl)

RT alanlarına göre değerlendirildiğinde EFRT ve IFRT arasında genel sağkalım EFRT'de %76.7 IFRT'de %83.3 p>0.05 istatistiksel anlamlı değildi.

Hastalıksız sağkalım oranı % 95.8 dir. Hastaların hastalıksız sağkalım eğrisi şekil 4.3.'de gösterilmiştir.



Şekil 3: Hodgkin lenfomada hastalıksız sağkalım eğrisi (yıl)

Tablo 4: Erken evre hastalarında 5 yıllık genel sağkalım:

Özellikler		Hasta sayısı	5 yıllık sağkalım %
Ektranodal hastalık	Var Yok	6 33	60 76
Nodal tutulum	1-2 bölge 3 den daha fazla	19 20	92 62
Bulky kitle	Var Yok	18 21	60 76
B semptomu	Var Yok	14 25	75 71
ESH(mm/saat)	30altında 30 üstünde	22 17	85 62

Tablo 5: Çalışmanın tek değişkenli analiz sonuçları:

		5 yıllık genel sağkalım oranları %	P değeri
Cinsiyet	Erkek Kadın	80 77.8	0.85
evre	I-II III	82.1 66.7	0.4
Histopatoloji	NS MS LZ	78.3 85 60.6	0.35
Ektranodal hastalık	Var Yok	70 81.6	0.4
Nodal tutulum	1-2 bölge 3 den daha fazla	94.7 69	0.053
Bulky kitle	Var Yok	66.7 91.7	0.069
Dalak tutulumu	Var Yok	50 81.8	0.08
B semptomu	Var Yok	80 78.6	0.75
Kemoterapi	Var Yok	80.4 50	0.26
Hb(g/dl)	≤ 10.5 10.5	71.4 80.5	0.47
Albumin(g/dl)	≥ 4 < 4	68.8 84.4	0.34
ESH(mm/saat)	30 30-50 50	88.5 66.7 69.2	0.14
WBC mikroL	1500 ≤ 10.5	80 66.7	0.45
Lenfopeni mikroL	Lenfopeni <600/microL <%8 altında	50 80.4	0.26
RT alanları	Tutulmuş alan Geniş alan	83.3 76.7	0.71

Hasta sayımızın az olması nedeniyle tek değişkenli analizlerde 5 yıllık sağkalımlarda 5 yıllık genel sağkalım anlamlı değildi.

Tablo 6: Çalışmanın çok değişkenli analiz sonuçları

		Hasta sayısı	P değeri
Cinsiyet	Erkek Kadın	30 18	0.96
evre	I-II III	39 9	0.42
Histopatoloji	NS MS LZ	23 20 5	0.93
Ektranodal hastalık	Var Yok	10 38	0.33
Nodal tutulum	1-2 bölge 3 den daha fazla	19 29	0.09
Bulky kitle	Var Yok	19 29	0.96
Dalak tutulumu	Var Yok		0.2
B semptomu	Var Yok	20 28	0.91
Kemoterapi	Var Yok	47 1	0.27
Hb(g/dl)	≤ 10.5 10.5	7 41	0.64
Albumin(g/dl)	≥ 4 < 4	16 32	0.42
ESH(mm/saat)	30 30-50 50	26 9 13	0.25
WBC mikroL	1500 ≤ 10.5	3 45	0.41
Lenfopeni mikroL	Lenfopeni <600/microL <%8 altında	2 46	0.26
RT alanları	Tutulmuş alan Geniş alan	19 29	0.68

Tartışma :

Hasta özellikleri yaşı 35,5±14,2 (18-66)'dir ve 18(%38)'i kadın, 30 (%62)'u erkektir.

NS, 15 ila 35 yaşları arasında en yüksek insidansa sahipken, MS, genç yetişkinlerde zirve ve yaşlı yetişkinlerde ikinci bir zirve ile iki pike sahiptir(1). Bizim hasta yaşları litaratürle uyumludur. Erkek hasta çoğunluğunun olmasıda kötü risk faktörü olması ve hastalarında %62'sini oluşturmaktaydı.

Çalışmalarda başvuruda lenfadenopati semtomu hastaların 3'de2 sinden fazladır(10). Bizim çalışmamızda %70 dir.

Mauch PM ve arkadaşlarının yaptığı Hodgkin hastalarında çalışmalarda en sık tutulum lenf nodu tutulumu %60 ila 80'i nde servikal ve / veya supraklaviküler düğümlere olduğundan boyun en yaygın tutulum bölgesidir. Bizim çalışmamızda %80 supraklaviküler-servikal bölge tutulumu, Litaratürde mediasten lenf nodu tutulumu %50-60 bizim çalışmamızda medisten tutulumu %53 bulunmuş litaratürle uyumludur. Paraaortik tutulumda litaratürde %30-40, aksiler bölge lenf nodu tutulumuda %25-35 olmasına karşın bizim çalışmamızda %18, aksiler %12 dir. İnguinal bölge lenf nodu tutulumu litaratürde %8-15 arası bizim çalışmamızda % 8 bulunmuştur(11).Extranodal tutulum litaratürde % 10-15 iken bizim çalışmamızda %21'dir.

Histopatolojik tanılarına göre hasta dağılımı (1): Nodular skleroz kHL (NS): % 70, Miks selüller kHL (MS): %20 – 25, Lenfositten zengin kHL (LZ): % 5, Lenfositten fakir kHL (LF): % 1

Bizim çalışmamızda Hastaların 23(%48)'ü nodüler sklerozan HL, 20 (%42)'si MS, 5(%10)'i LZ HL olarak sınıflandırıldı. Hasta sayısı azlığı nedeniyle uyumlu değildi.

Erken evre HL (evre I-II) - Bu tartışmada, evre I veya evre II hastalığı olan hastaların "erken evre" olduğu kabul edilir. Erken evre HL'si olan 1173 hastaya the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10 ve HD11, the EORTC, ve NCCN 3 model hastaların benzer yüzdelerini, olumsuz prognoza sahip erken evre HL olarak sınıflandırldığında sırasıyla % 56, % 55 ve % 57 olarak bulundu. Her modelin karşılaştırılabilir yüksek sensivitesi % 84, %79, %83 buna karşın spesivitesi daha düşük %54, %53, %55 bulunmuştur. Ancak hastalıksız sağkalımı (PFS) ve genel sağkalımı (OS) belirlemek için orta düzeyde özgüllüğü % 53-55 sahiptir (18). Bizim çalışmamızda erken evre hastalarında ektranodal tutulum, nodal tutulum, 1-2 bölge ve 3 bölge tutulumu sağkalıma ve hastalıksız sağ kalımı desteklememkteydi.

İleri evre HL'lerde tedaviye cevap Uluslararası Prognostik Skor (IPS) tarafından belirlenir. IPS, Uluslararası İleri Hodgkin Hastalığı Prognostik Faktör Projesi tarafından tanıda yedi potansiyel olumsuz özelliğin toplam 0 ile 7 arasında puan verilmesine göre düzenlenmiştir.

Tablo7: Uluslararası Prognostik Skor (IPS) (Hasenclever)(19).

Hodgkin lenfoma için Uluslararası Prognostik Skor
Serum albumin <4 g/dL
Hemoglobin <10.5 g/dL
Erkek cinsiyet
Yaş>45 yıl
Evre IV
WBC ≥15,000/microL
Lenfopeni <600/microL veya <%8 altında

Hasenclever ve arkadaşlarının 1992'den önce radyasyon tedavisi ile veya tek başına kombinasyon kemoterapisi ile tedavi edilen ileri Hodgkin lenfomalı 5141 hastadan oluşan grubuna uygulandığında, puana göre beş yıllık genel sağkalım ve hastalıksızsağkalım oranları aşağıdaki gibiydi (19).

Tablo 8: Uluslararası Prognostik Skor (IPS) (Hasenclever)(19).

skor	5 yıllık hastalıksız sağkalım	5 yıllık genel sağkalım
0	84	89
1	77	90
2	67	81
3	60	78
4	51	61
5 daha fazlası	42	56

Moccia ve arkadaşlarının yaptığı 1980'den 2010'a kadar doksorubisin, bleomisin, vinblastin ve dakarbazin (ABVD) ile tedavi amaçlı tedavi edilen ilerlemiş Hodgkin lenfomalı 740 hastaya uygulandığında, puana göre beş yıllık genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranları aşağıdaki gibidir (20).

Tablo 9: Uluslararası Prognostik Skor (IPS) (Moccia AA)(20).

skor	5 yıllık hastalıksız sağkalım	5 yıllık genel sağkalım
0	88	98
1	84	97
2	80	91
3	74	88
4	67	85
5 daha fazlası	62	67

Hasta sayımızın az olması nedeniyle tek değişkenli analizlerde 5 yıllık sağkalımlarda 5 yıllık genel sağkalım anlamlı değildi.

Sonuç:

Geçtiğimiz yüzyılda HL, ölümcül bir hastalıktan yaklaşık % 75'inde tedavi edilebilen bir hastalığa dönüştürüldü. Hastaların çoğu lenfomalarından iyileşirken, tedaviye bağlı toksisiteler geç mortalitenin bir nedeni haline gelmiştir. Bu nedenle, tedavi seçimi, yüksek tedavi olasılığı olan ve uzun vadeli komplikasyonları en aza indirme ihtiyacını doğurmuştur. Tedavi, erken evre hastalığı olanlarda daha az yoğun terapi ile uzun vadeli remisyon sağlamak, ileri evrelerde daha yoğun terapi ile tedavi etmektir. Tedavinin hastalığın evresine göre düzenlenmesi gerektiği konusunda hala tartışılmaktadır. Pek çok klinik araştırmanın son noktası nüks olmamasıdır. Birçok çalışmada, bir tedavi kolundaki artmış relaps riski bir sağkalım farkına dönüşmese de,araştırmalarda sağkalım farklılıkları sıklıkla görülmektedir: Görülen tekrarların sayısında bir farkın görüldüğü araştırmaların çoğunda, hasta sayısının veya takip süresinin bir sağkalım farkı görmek için yetersiz olduğunu göstermektedir. Ek olarak, nüksler görüldüğünde, tedavinin potansiyel toksisitesi ilk tedavide görülenden çok daha fazladır. HL'li hastaların başarılı tedavi yöntemleri, tedavinin potansiyel toksisitelerini en aza indirirken, bu sonuçlara ulaşmak için evreleme ve tedavi protokollerinin ayrıntılarına çok dikkat edilmesini gerekir. İkincil malignite ve kalp hastalığı gibi tedavinin ciddi etkilerinden bazılarıdır. Fakat tedavi tamamlandıktan yıllar sonrasınada da belirgin değildir. Geç komplikasyonları en aza indirmeye yönelik bir girişimde, radyasyon dozlarında ve hacimlerinde önemli bir azalma olmuş, radyasyonla kombinasyon halinde çok ajanlı kemoterapinin kullanılması özellikle radyasyona maruz kalmanın geç etki riski yüksek olan hastalarda (yani genç kadınlar ve meme kanseri riski) azaltılmıştır. HL'li hastalar, ilk tedaviyi takiben rekürrens veya nüks sonrasında bile hastalıktan önemli ölçüde iyileşme olasılığına sahiptir. Bu nedenle, başarılı birincil ve ikincil tedavinin uzun vadeli komplikasyonları dikkate alınmalıdır.

Kaynaklar:

1.WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon 2017.

2. Laurent C, Do C, Gourraud PA, de Paiva GR. Prevalence of Common Non-Hodgkin Lymphomas and Subtypes of Hodgkin Lymphoma by Nodal Site of Involvement: A Systematic Retrospective Review of 938 Cases Medicine (Baltimore).2015;94(25):987

3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A Cancer Statistics, 2017 CA Cancer J Clin. 2017;67(1):7.

4. Weinreb M, Day PJ, Niggli F, Powell JE, The role of Epstein-Barr virus in Hodgkin's disease from different geographical areas. Arch Dis Child. 1996;74(1):27.

5. Huppmann AR, Nicolae A, Slack GW, Pittaluga S. EBV may be expressed in the LP cells of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma (NLPHL) in both children and adults. Am J Surg Pathol. 2014;38(3):316.

6. Epstein MM, Chang ET, Zhang Y, Fung TT. et.al.Dietary pattern and risk of hodgkin lymphoma in a population-based case-control study. Am J Epidemiol. 2015;182(5):405. Epub 2015 Jul 15.

7. Strongman H, Brown A, Smeeth L, Body mass index and Hodgkin's lymphoma: UK population-based cohort study of 5.8 million individuals. Br J Cancer. 2019;120(7):768. Epub 2019 Feb 27.

8.Morton LM, Wang SS, Devesa SS,Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001.Blood. 2006;107(1):265. Epub 2005 Sep 8.

9.Shimabukuro-Vornhagen A, Haverkamp H, Engert A, Lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma: clinical presentation and treatment outcome in 100 patients treated within German Hodgkin's Study Group trials. J Clin Oncol. 2005;23(24):5739. 10. Kaplan HS. Hodgkin's Disease, 2nd ed, Harvard University Press, Cambridge, MA 1980.

11. Gupta RK, Gospodarowicz MK, Lister TA. Clinical evaluation and staging of Hodgkin's disease. In: Hodgkin's disease, Mauch PM, Armitage JO, Diehl V, et al. (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 1999.

12.Mauch PM, Kalish LA, Kadin M, Patterns of presentation of Hodgkin disease. Implications for etiology and pathogenesis. Cancer. 1993;71(6):2062.

13. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014;32(27):3059.

14. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol 1989; 7: 1630.

15. Cosset JM, Henry-Amar M, Meerwaldt JH, Carde P at al. The EORTC trials for limited stage Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Cooperative Group.Eur J Cancer. 1992;28A(11):1847.

16. Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B at al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2010;363(7):640.

17. Bosly A, Coiffier B Recent data on the epidemiology of non-Hodgkin lymphoma. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA). Pathol Biol (Paris) 1997 Jun;45(6):449-52

18.Klimm B, Goergen H, Fuchs M, von Tresckow B, Impact of risk factors on outcomes in early-stage Hodgkin's lymphoma: an analysis of international staging definitions. Ann Oncol. 2013 Dec;24(12):3070-6. Epub 2013 Oct 22.

19.Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. N Engl J Med 1998; 339:1506.

20. Moccia AA, Donaldson J, Chhanabhai M, et al. International Prognostic Score in Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: Altered Utility in the Modern Era. J Clin Oncol 2012; 30:3383.

Presentation ID/Sunum No= 196

Poster Presentation / Poster Sunum

Volume of Prostate(VP) and Post-Micturition Residual Volume (PMRV) in Patients With COVID-19 Infection

Exp.Dr. Ayşe Elif Aliustaoğlu[1], Exp. Dr.Alper Bayar[2]

[1]Giresun Üniversitesi Prof. Dr. A.İlhan Özdemir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servis
[2]Ankara Şehir Hastanesi Yoğun Bakım Anabilim Dalı

Introduction:

Epidemiologic studies has been shown that a wide range of cancers are associated with COVID 19 infection particularly in elderly men. It has been also showed that COVID 19 infection is mostly seen in male gender at advanced ages (1,2). In terms of age-specific disease, the risk of prostatic hypertrophy gradually increased with age. In ultrasonographic perspective, benign prostatic hypertrophy (BPH) is defined as an increase in the volume of the prostate (VP) with a calculated volume exceeding 30 mL (width x height x length x 0.52). Furthermore, the central gland is enlarged and is hypoechoic or of mixed echogenicity calcification may be seen both within the enlarged gland as well as in the pseudocapsule (representing compressed peripheral zone) post-micturition residual volume (PMRV) is typically elevated associated bladder wall hypertrophy and trabeculation due to chronically elevated filling pressures. Post-void residual evaluation is by measuring the remaining urine in the bladder shortly after a voluntary void; this can be accomplished through ultrasonography. In elderly, 50-100 ml PMRV is considered normal (3). Large population based studies showed that normal levels of VP may vary with race and age. In caucasians normal level of VP between the ages 60- 69 is determined as 34. 6 ml and calculated as 35.4 ml in elderly (4).

Methods:

We conducted a retrospective study of the COVID 19 patients over the age of 18 treated at our university hospital between March 2020 and August 2020. Patients diagnosed with cancer prior to study were excluded. Data on ultrasonography was obtained in the study patients involving VP and PMVR and was collected from the hospital data system. Patients' data was compared to traditionally accepted calculations of normal values as described above.

Results:

The study included 63 patients.The mean age of study patients was 65.9±16.9 years. The concomitant diseases were as follows; diabetes in 21%, hypertension in 31%, and COPD in 17%. The mean volume of prostate was 37,84 ± 18,65 mL. and post-micturition residual volume (PMRV) was 80.37 ± 71,57 mL. While the mean VP level was higher compared to traditional data, the mean PMRV was similar to age matched counterparts.

Discussion:

Recent reports showed that viral entry of COVID-19 to tissues needs to get binding to the ACE2 receptor as well as priming of the virus's spike (S) protein by the transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2) by cleavage of the S proteins at the S1/S2 and S2 sites. Thus, TMPRSS2 expression is a key step for developing coronavirus infection and has been mostly detected in prostate, stomach, terminal ileum, colon, bladder, skin, liver, and pituitary gland. Our data shows that SARS-CoV-2 could lead to further infection of prostat

There is a lack of prostatic guidelines in regards to VP and PMRV in COVID-19 patients. When comparing traditional urologic data, we found that there was significant difference in VP among patients COVID-19 infection. At the COVID-19 perspective, it has been known that this devastating infection further

affected prostatic tissue. Thus, increased PV could be a promoting factor for developing novel coronovirus infection. Otherhand, PMRV seems to be in normal ranges among study population. Further studies are needed to evaluate the impact of VP on COVID-19 infection and patient outcomes.

References:

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720.
2. Tsai PH, Lai WY, Lin YY, Luo YH, Lin YT, Chen HK, Chen YM, Lai YC, Kuo LC, Chen SD, Chang KJ, Liu CH, Chang SC, Wang FD, Yang YP. Clinical Manifestation and Disease Progression in COVID-19 Infection. J Chin Med Assoc. 2020 Nov 19. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000463. Online ahead of print
3. Aprikian S, Luz M, Brimo F, Scarlata E, Hamel L, Cury FL, Tanguay S, Aprikian AG, Kassouf W, Chevalier. Improving ultrasound-based prostate volume estimation.S.BMC Urol. 2019 Jul 24;19(1):68.
4. Yu W, Pattar A, He Q, Shan GZ, Jin J.Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.Impact of prostate volume on the diagnostic value of prostate cancer with different biopsy strategies. 2010 Aug 18;42(4):400-3
5. Cha MH, Regueiro M, Sandhu DS.Gastrointestinal and hepatic manifestations of COVID-19: A comprehensive review. World J Gastroenterol. 2020 May 21;26(19):2323- 2332.

Presentation ID/Sunum No= 104

Oral Presentation / Sözlü Sunum

A New Method of Ergonomics Risk Assessment to Analyse Musculo-Skeletal Difficulties in Vehicle Manufacturing Sector: LeanErgonomics Assessment

Anıl Çubukçu[1], Mustafa Yağımlı[2] and Hakan Tozan[3]

[1]Health Sciences Institute, Istanbul Gedik University, Kartal, Istanbul, Turkey; anilcubukcu@gmail.com
[2]Health Sciences Institute, Istanbul Gedik University, Kartal, Istanbul, Turkey; mustafa.yagimli@gedik.edu.tr
[3]School of Engineering and Natural Sciences, Istanbul Medipol University, Beykoz, Istanbul, Turkey; htozan@medipol.edu.tr
* *Correspondence: anilcubukcu@gmail.com; Tel: +90 530 173 66 41*

Abstract

Ergonomics of operators working in vehicle manufacturing plants is becoming a very popular topic in today's industry since the protection of the skilled workforce is gaining importance rapidly.[1] Risk assessment is an activity requiring different perspectives and it includes ergonomics related risks which might be caused by the member himself or working conditions of the process both due to equipment used and process layout. In this study, we applied a new method to understand and analyze ergonomics related risks to prioritize countermeasure activities and increase effectiveness of prevention measures. This method is specifically established to help vehicle manufacturers assess risks quickly and effectively while enabling them to compare associated contributing factors related to tools and types of equipment used. This study demonstrates a new approach in defining and analyzing ergonomy risks in the vehicle manufacturing process at the same time a brand new scale to visualize the levels of process ergonomic difficulties along with postures that is required either to be eliminated or improved.

Keywords: Ergonomics Risk Assessment, Musculo-Skeletal Diseases, Lean Ergonomics, Lean Production

1. Introduction

Ergonomics is defined as the study of the design of a workplace, equipment, machine, tool, product, environment, and system which takes into consideration human being's physical, physiological, biomechanical, and psychological capabilities and optimizes the effectiveness and productivity of work systems while assuring the safety, health, and well being of the workers. [1] This science area targeting to make machinery and equipment comply with employees' requirements became one of the most effective methods to protect the skilled workforce at the production environment. In general, the goal of ergonomics is to fit the task to the individual, not the individual to the task.[2]

The protection of the skilled workforce and the elimination of health and safety risks arising from the working environment create important benefits for both from employee perspective and employer point of view. [3,4]

Automotive has become one of the leading in the recruitment of skilled workforce as a labor-intensive sector. In line with this fact, ergonomics risk analysis methods gained importance to secure members' health. [5,6]

In this study, a new method to analyze ergonomics related risks which is firstly used in Japanese car manufacturing plants is investigated and explained. The use of this method visualizes the ergonomics risks specific to the manufacturing lines. [7,8]

The literature study shows that there are many studies in the analysis of ergonomics related risks but this study differs from others that it specializes in car manufacturing plants where employees heavily use their muscles while working. [9]

2. Risk Assessment

Risk assessment is defined, in the context of safety, which refers to the identification of potential hazards in the workplace as well as the likelihood that they will occur. By extension, the risk assessment should also involve the implementation of measures to reduce or mitigate those hazards. It is defined in Turkish H&S Law.

The first step of compliance with health and safety rules and meet the requirements of occupational safety is accepted as risk assessment. Risk assessment is not only important to meet the legal requirements but also required to understand and eliminate the factors causing safety and health risks. [10,11]

Ergonomics risks which may cause musculoskeletal diseases or occupational illnesses is considered as important as safety risks. Therefore, the effectiveness of assessment does not only depend on assessing safety risks but also closely related with ergonomics risks considering member musculo-skeletal system-related concerns. [12]

3. LeanErgonomics Risk Assessment Method

LeanErgonomics has been developed to assess members' ergo related concerns who were working in Toyota car manufacturing plant in Turkey in 2018. This method is preferred mostly because it does not require any equipment or tool use and practically applicable by specialist. LeanErgonomics is specifically designed to be used in car manufacturing plants but it is also applicable to be used in other sectors.

Method evaluates the upper body, lower body and hand-arm positions and ergo burdens. This evaluation is done by scoring each element. This enables a quantitative assessment of ergo burdens. The assessor is required to identify jobs, body postures, and time spent on that postures before analysis. These body postures and time values correspond to scores defined for each job enabling quick assessment of processes. Method enables assessors to identify ergo burdens experienced in processes and make prioritization for countermeasure activities.

This analysis consists of 2 main sections. Firstly for upper body analysis, the time spent while arms are raised, equipment usage, and other 9 body postures are taken into consideration for calculations. For the lower body analysis, leaning forward from the waist, the load elevated and the other 5 body postures are scored.

According to assessment four scores being calculated. These are Upper Body (UB) and Upper body postures, Lower Body (LB), and Lower body postures. The scores calculated shows the level of ergo burdens and the priority of countermeasures. The score equals to 25 or greater means that the ergo burden is maximum and the process is required to be improved very quickly. Table-1 shows which scores correspond to what level of ergo burden.

Score	Exposure
$\geq 0, < 20$	Low burden
$\geq 20, \leq 24$	Medium burden
≥ 25	High burden

Table 1. Exposure levels

Those processes that scored more than 25 points require quick countermeasures. Till quick countermeasures have been completed, rotational works among members may be applied in line with process scoring.

This system also questions other factors that should be considered while the member is placed on the process to enable more suitable process member match conditions.

Ergo analysis requires a certain level of preparation before starting. Table 2 shows each step in this preparation period and key items to pay attention for consideration.

Steps	Key item
Identify standard work	
Record process	Shoot whole body of operator
Identify repetitive works	
Count production volume	Model / spekt per 7,5 hours / day

Table 2. Analysis of Preparation

3.1.1. UB (Upper body) Assessment– Arm raise ergo burden

Arm raise ergo burden assessment steps are listed below.

i. Idenfity dominant hand which is mostly used. The scoring is done only for the dominant hand.

ii. Note the duration of time elbow above shoulder height. See figure 1.1 – 1.3.

Figure 1.1. The situation where arms are raised above shoulder (1)

Figure 1.2. The situation where arms are raised above shoulder (2)

Figure 1.3. The situation where arms are raised above shoulder (3)

iii. Identify total arm raised time. (sum of all elements)

iv. Round up the total working time to nearest even number

v. Confirm production number at one shift

vi. Round up production total to nearest 25th multiple number

viii. Match arm raise time and production number in Table-3. Find the score and record it.

sec	Production Volume																
	150	175	200	225	250	275	300	325	350	375	400	425	450	475	500	525	550
0	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
2	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	10	10	10	10	10	10	10
4	9	9	10	10	10	10	10	11	11	11	11	11	12	12	12	12	12
6	10	10	10	11	11	11	12	12	12	12	13	13	13	14	14	14	14
8	10	11	11	12	12	12	13	13	13	14	14	15	15	15	16	16	17
10	11	11	12	12	13	13	14	14	15	15	16	16	17	17	18	18	19
12	12	12	13	13	14	14	15	16	16	17	17	18	19	19	20	20	21
14	12	13	13	14	15	15	16	17	18	18	19	20	20	21	22	22	23
16	13	13	14	15	16	17	17	18	19	20	20	21	22	23	24	24	25
18	13	14	15	16	17	18	19	19	20	21	22	23	24	25	26	26	27
20	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	26	27	28	29

Table 3. Upper body assessment

3.1.2. UB Hand Tool Assessment

Hand tool assessment steps are described below.

i. Confirm the type of hand tool and also confirm model

ii. Identify the number of triggers and total trigger time

iii. Note the coefficient specific to the handtool. These coefficients are listed in Table-4 which is below.

	With Balancer	No Balancer
Big	1,4	2,9
Medium	0,9	1,9
Small	0,6	1,0

Table 4. Hand tool coefficients

iv. Total number of trigger/trigger time is multiplied by the hand tool coefficient. Trigger time coefficients are below

Small pneaumatic hammer	0,9
Spray gun (W-70/71)	0,6
Spray gun (Electrostatic)	0,7
Sander	0,8
Stoning machine	0,7
Spatula	0,45
Sealer chemical brush	0,25
Sealer chemical gun	0,6
Tweezers	0,25
Hand sander	0,45

Table 5. Trigger time

v. Add each value to each other and round up the nearest number

vi. Note the total production number at one shift.

vii. Match total production and total time each other and find the number in Table-6.

No	Production Volume																
	150	175	200	225	250	275	300	325	350	375	400	425	450	475	500	525	550
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3
4	2	2	2	2	3	3	3	3	4	4	4	4	5	5	5	5	5
6	2	3	3	3	4	4	5	5	5	6	6	6	7	7	8	8	8
8	3	4	4	5	5	6	6	7	7	8	8	9	9	10	10	11	11
10	4	4	5	6	6	7	8	8	9	9	10	11	11	12	13	13	14
12	5	5	6	7	8	8	9	10	11	11	12	13	14	14	15	16	17
14	5	6	7	8	9	10	11	11	12	13	14	15	16	17	18	18	19
16	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
18	7	8	9	10	11	12	14	15	16	17	18	19	20	21	23	24	25
20	8	9	10	11	13	14	15	16	18	19	20	21	23	24	25	26	28

Table 6. Hand tool assessment

Total UB (Upper body) risk score is a sum of arm raise score and hand tool score. This total value is evaluated according to Table-1 which includes exposure levels.

3.1.3. UB 12 Position Assessment

In addition to the upper body assessment, it is also required to assess 12 more posture which is also known as dangerous. These 12 postures are shown in Table-7.

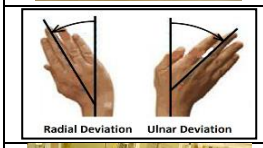
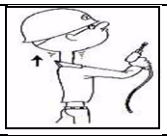
Position	Definition	Factor		Position	Definition	Factor
	Push with fore&index finger	6			Strike with hand	40
	Push with forefinger	3			Twist with fingers	3
	Push with Hand (With Forearm Twist)	6			Push with hand (no forearm twist)	6
	Wrist deviation	4			Wrist bend	4
	Support Tool or Part for >5 Seconds	4			Pinch grip	4
	Over reach	6			Neck posture	3

Table 7. 12 Postures

In this assessment, you should observe the whole process to identify which of those 12 positions exist in the process cycle. The frequency of these postures is noted. Then, each posture co-efficient is multiplied by frequency and the result is rounded up to the nearest even number. Refer to Table 8 to match these values with the number of products on shift basis then record the number as UB position score.

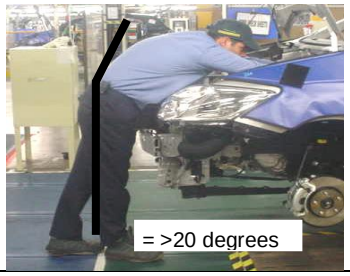
sec	Production Volume																
	150	175	200	225	250	275	300	325	350	375	400	425	450	475	500	525	550
0	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
2	9	9	9	9	9	10	10	10	10	10	10	10	11	11	11	11	11
4	10	10	10	11	11	11	11	12	12	12	12	13	13	13	14	14	14
6	11	11	11	12	12	13	13	13	14	14	15	15	16	16	16	17	17
8	11	12	12	13	14	14	15	15	16	16	17	17	18	18	19	20	20
10	12	13	14	14	15	16	16	17	18	18	19	20	21	21	22	23	23
12	13	14	15	16	16	17	18	19	20	21	21	22	23	24	25	26	26
14	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	26	27	28	29
16	15	16	17	18	19	20	21	22	24	25	26	27	28	29	30	31	32
18	16	17	18	19	21	22	23	24	26	27	28	29	31	32	33	34	36
20	16	18	19	21	22	23	25	26	28	29	30	32	33	34	36	37	39

Table 8. 12 UB Position Score

Identified UB position score is evaluated according to Table 1.

3.1.4. LB (Lower Body) Assessment

When you assess this part, pay attention to member position as shown in Figure 2 where Trunk bent > 20° standing or Trunk bent > 30° Sitting and record time. Total time is round up to the nearest even number. This value is matched with production values shown in Table 9 and the score is noted.



sec	Production Volume																
	150	175	200	225	250	275	300	325	350	375	400	425	450	475	500	525	550
0	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
2	9	9	9	9	9	10	10	10	10	10	10	10	11	11	11	11	11
4	10	10	10	11	11	11	11	12	12	12	12	13	13	13	14	14	14
6	11	11	11	12	12	13	13	13	14	14	15	15	16	16	16	17	17
8	11	12	12	13	14	14	15	15	16	16	17	17	18	18	19	20	20
10	12	13	14	14	15	16	16	17	18	18	19	20	21	21	22	23	23
12	13	14	15	16	16	17	18	19	20	21	21	22	23	24	25	26	26
14	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	26	27	28	29
16	15	16	17	18	19	20	21	22	24	25	26	27	28	29	30	31	32
18	16	17	18	19	21	22	23	24	26	27	28	29	31	32	33	34	36
20	16	18	19	21	22	23	25	26	28	29	30	32	33	34	36	37	39

Table 9. UB Assessment Scores

3.1.5. LB Weight Assessment

The LB weight assessment is carried out as described below.

I. Confirm weight of parts, record those >5kg.
II. Record the number of times each relevant part is lifted.
III. Multiply the weight of the part by the number of times it is lifted.
IV. Add up all total weights lifted from 3.
V. Round up to nearest 5kg.
VI. Production total as per UB.
VII. Refer to the weight assessment table.
VIII. Record score.
IX. Add "backbend" value to the "weight assessment" value for the LB score.

Weight	Production volume																
	150	175	200	225	250	275	300	325	350	375	400	425	450	475	500	525	550
5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2
10	1	1	1	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	4	4	4
15	2	2	2	2	3	3	3	4	4	4	4	5	5	5	5	6	6
20	2	3	3	3	4	4	4	5	5	5	6	6	6	7	7	8	8
25	3	3	4	4	5	5	5	6	6	7	7	8	8	9	9	9	10
30	3	4	4	5	5	6	6	7	8	8	9	9	10	10	11	11	12
35	4	4	5	6	6	7	8	8	9	9	10	11	11	12	13	13	14
40	4	5	6	6	7	8	9	9	10	11	12	12	13	14	14	15	16
45	5	6	6	7	8	9	10	11	11	12	13	14	15	15	16	17	18
50	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	14	15	16	17	18	19	20

Table 10. LB Weight Assessment

3.1.6. LB 5 Posture Assessment

It is required to assess an additional 5 dangerous posture. Decide which if the 5 lower limb postures are used during the cycle. Record the time spent in each lower limb posture per cycle. Multiply the time (secs) spent in the posture by its relevant co-efficient. Total up all the elements and round up to the nearest even number. Match this value with production total in Table 12 and score is recorded.

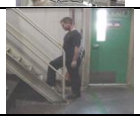
Photo	Posture	Co-efficient
	Body twist ≥ 45°	4
	Side bend >15°	3
	Twist and bend ≥ 45° & bent ≥ 20°	8
	Bend with arms outstreched	4
	Asending -Desending steps (=>3 steps) or ramps > 30° incline	6

Table 11. Risky LB Postures

No	PRODUCTION VOLUME																
	150	175	200	225	250	275	300	325	350	375	400	425	450	475	500	525	550
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3
4	2	2	2	2	3	3	3	3	4	4	4	4	5	5	5	5	6
6	2	3	3	3	4	4	5	5	5	6	6	6	7	7	8	8	9
8	3	4	4	5	5	6	6	7	7	8	8	9	9	10	10	11	11
10	4	4	5	6	6	7	8	8	9	9	10	11	11	12	13	13	14
12	5	5	6	7	8	8	9	10	11	11	12	13	14	14	15	16	17
14	5	6	7	8	9	10	11	11	12	13	14	15	16	17	18	18	19
16	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
18	7	8	9	10	11	12	14	15	16	17	18	19	20	21	23	24	25
20	8	9	10	11	13	14	15	16	18	19	20	21	23	24	25	26	28
22	8	10	11	12	14	15	17	18	19	21	22	23	25	26	28	29	30
24	9	11	12	14	15	17	18	20	21	23	24	26	27	29	30	32	33
26	10	11	13	15	16	18	20	21	23	25	26	28	29	31	33	34	36
28	11	12	14	16	18	19	21	23	25	26	28	30	32	33	35	37	39
30	11	13	15	17	19	21	23	24	26	28	30	32	34	36	38	39	41

Table 12. 5 Risky UB Position

LB position score is evaluated according to Table-1

4. A Sample Process Investigation Using LeanErgonomics Analysis and Countermeasures

Ergonomics risk assessment is carried out at a vehicle manufacturing plant assembly department in the exhaust installation process. Identified risk items are shared with operator, line leaders, and their management. It has been observed that using risk assessment findings, relevant countermeasures are identified and implemented. This proves that LeanErgonomics risk assessment method is useful to analyze process and implement countermeasures.

4.1. Analysis at Exhaust Installation Process

The process is designed to transfer exhaust parts from the shelf to the line and carried out by one operator. The operator uses equipment and tool to perform manufacturing actions and in difficulty while performing actions due to bad postures and movement of the body. The photos taken from the process are seen below in Figure-4.

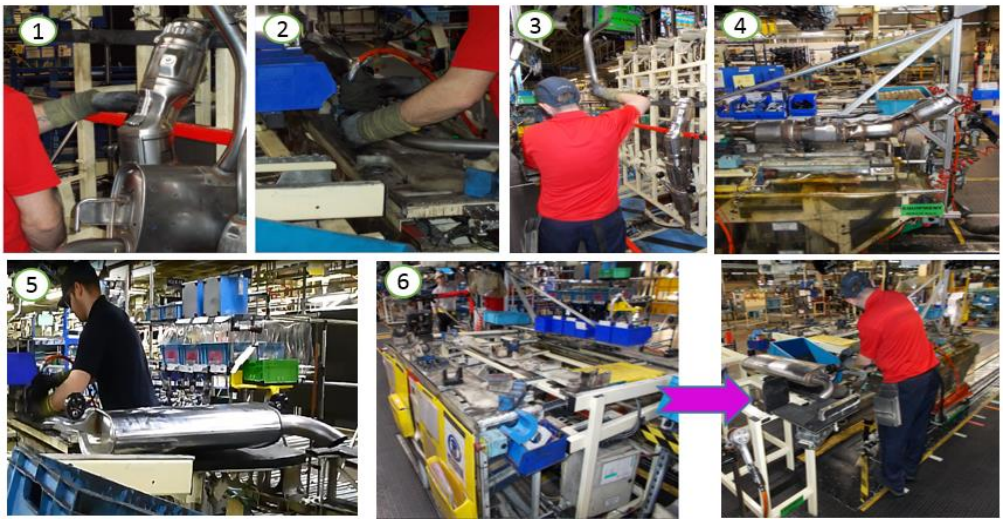


Figure 4. Exhaust Installation Process

1) Member connects the O_2 sensor to exhaust member turns the part 6-7 times full revolution. More than 3 complete turns create difficulty in the process.

2) When bolting the mid to inner exhaust parts the airline is bent overstraining the forearm.

3) When lifting exhausts from the dolly right arm over shoulder height and spins part in the air due to orientation concerns. The member was also lifting the parts under the dolly rail, causing the exhaust to bang into the rail, contributing to the work accident.

4) The center section of the cold spec hybrid engine is 12.4 kg more than 10 kg part weight, currently, 1 in 8 cars have this exhaust part.

5) Issue of interference between the backbox and the rails of the old transfer mechanism, which compounds the other alignment difficulties

6) The exhaust prep table was previously fixed, the new table on the lifter is unstable.

Other contributing factors seen in the process are, exhaust fit process has changed from a right-handed process to a left-handed process. Gun work, fitting rubber exhaust clips, and lifting exhausts are now completed with the mainly left hand.

Initial risk assessment results are as below.

Exhaust Fit	Scores
UB	20
UB Posture	27
LB	14
LB Posture	0

Table 13. Initial Risk Assessment Results

Suggested countermeasure activities are summarized at table below.

Countermeasure	Who	Completion
Additional support brackets which minimise lateral movement and twist whilst assembling.	Maintenance	All activities completed within 1 week period
Enable base to lock when at lowest position.	Line leader	
Additional support for box, plus reduction/removal of transfer rollers.	Inhouse teams	
Method of locking tailpipe support extension in place when in home position, thus increasing rigidity of table when assembling.	Design team	
Consider re-designing Logistics Exhaust dolly to enable better orientation of parts to line.	Design team	
Confirm with Assembly Pilot- new process set up for new model, Frequency of cold spec hybrid engine is a hoist being considered.	Maintenance	
Increase the strength of the left hand in members were the left hand is more than 10% weaker than the right	Company physio team	
Trial Battery gun to avoid air line hose straining the forearm	Line leader	

Table 14. Suggested countermeasure activities

After countermeasure activity is completed secondary risk assessment is carried out by the risk assessment team and it has been observed that UB and UB Posture points decreased below significant level.

Exhaust Fit	Scores
UB	15
UB Posture	19
LB	14
LB Posture	0

Table 15. Final Risk Assessment Results

5. Conclusions

Ergonomics is one of the contributing factors in members health-related absenteeism and it must be considered as a study item to focus on in terms of manufacturing processes efficiency and members' health-related concerns. [13] Today, skilled human workforce is an important asset for every company and in order to protect the skilled workforce, every health and safety professional is required to understand what the risks are arising from working conditions and take appropriate countermeasures as quicky and efficient as possible. [14,15]

LeanErgonomics risk assessment method is specifically designed to be used in vehicle manufacturing companies and focuses on member postures that is to be considered in terms of ergonomics. It not only investigates the contributing factors arising from tools and equipment but also takes production account and time spent in the process. It illustrates the risks and visualizes using quantitative evaluation techniques which makes it easier to prioritize the countermeasure activities.

Author contributions: Conceptualization, A.Ç., H.T. and M.Y.; methodology, A.Ç.; validation, A.Ç., and M.Y.; investigation, A.Ç.; writing—original draft preparation, A.Ç. and H.T. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Fernandez, J. E. and Marley, R.1., Monitoring and screening tests for carpal tunnel syndrome, in Lovesey, E.1. (Ed.), Contemporary Ergonomics 1990, Taylor and Francis, London, 1990, pp. 63-8

2. Fernandez, J. E., & Goodman, M. Managing Ergonomics in the Workplace. Exponent Health Group, 2000, 229–235.

3. Follette Story M.; Mueller, J. L.; Mace, R. L., The Universal Design File: Designing For People Of All Ages & Abilities, NC State University, The Center for Universal Design. 1998, 9-11

4. Güler, Ç., Introduction to Ergonomics, Ministry of Health, Health Services Institution and General Coordination Bureau, Ankara, Turkey. 1998, 30-33

5. Hacıhasanoğlu, I., Global Design, Design Theory Journal No: 3. 2003, 93-101

6. DuL, Jan, Neumann, W. Patrick. Ergonomics contributions to company strategies. Applied ergonomics, 2009, 40.4: 745-752.

7. Bridger, Robert. Introduction to ergonomics. Crc Press, 2008, 12, 131-140

8. Karltun, A.; Karltun, J.; Berglund, M.; Eklund, J. HTO–A complementary ergonomics approach. Appl. Ergon.

9. 2017, 59, 182–190.

10. Pheasant, Stephen. Ergonomics, work and health. Macmillan International Higher Education, 1991, 27-30

11. Village, Judy, Catherine L. Backman, and Diane Lacaille. "Evaluation of selected ergonomic assessment tools for use in providing job accommodation for people with inflammatory arthritis." Work 31.2, 2008, 145-157.

12. Al Madani, Dima, and Awwad Dababneh. "Rapid entire body assessment: A literature review." American Journal of Engineering and Applied Sciences 9.1, 2016, 107-118.

13. Golabchi, Alireza, SangUk Han, and Aminah Robinson Fayek. "A fuzzy logic approach to posture-based ergonomic analysis for field observation and assessment of construction manual operations." Canadian Journal of Civil Engineering 43.4, 2016, 294-303.

14. Marras, W. S., et al. "Prospective validation of a low-back disorder risk model and assessment of ergonomic interventions associated with manual materials handling tasks." Ergonomics 43.11, 2000, 1866-1886.

15. Schaub, Karlheinz G., et al. "Ergonomic assessment of automotive assembly tasks with digital human modelling and the ‘ergonomics assessment worksheet’(EAWS)." International Journal of Human Factors Modelling and Simulation 3.3-4, 2012, 398-426.

Presentation ID/Sunum No= 250

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Prostat Kanseri Hücre Hatlarında E-Cadherin DNA Metilasyonunun Apoptotik Yolak Üzerine Etkisi

Dr. Öğr. Üy. Evrim Suna ARIKAN[1], Prof. Dr. Müjgan ÖZDEMİR ERDOĞAN[2], Dr. Öğr.Üy. Zafer SÖYLEMEZ[3]

[1]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitersi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD
[2] Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitersi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD
[1] Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitersi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD

Özet

Kanser, normal hücrelerin bölünme kalıbı davranışlarının bozulması ile kontrolsüz proliferasyonları ve diğer dokulara yayılımı (metastaz) ile karakterize edilen genetik ve epigenetik bir hastalıktır. Prostat kanseri, prostat bezinde meydana gelen hücrelerin kontrolsüz proliferasyonları sonucu oluşur. Özellikle tümör baskılayıcı genlerin promotör bölgelerinde yer alan CpG adacıklarının hipermetilasyonu bugün çok çeşitli tümörlerde epigenetik değişiklikler olarak karakterize edilmiş olup ve transkripsiyonel gen baskılanmasına yol açmaktadır. Bu çalışmada, DNA metilasyonunu tersine çevirebilen epigenetik modüle edici bir ilaç olan 5-aza.2.deoxycytidine (DAC) prostat kanseri hücre hatları olan DU145 ve LNCaP hücrelerinde uygulandı. DU145 ve LNCaP hücrelerinin 24, 48 ve 72 saat süre ile 1, 1.4, 1.6, 1.8 ve 2µM DAC ile inkübasyonları sonrası *CDH1* ve *CAS3* genlerinin mRNA düzeylerindeki değişimler Rotor Gene Q cihazı kullanılarak Real-Time PCR yöntemi ile belirlendi. *CDH1* ve *CAS3* geni ifade düzeyleri housekeeping bir gen olan *GAPDH* geni ifade düzeylerine göre normalize edildi. DU145 ve LNCaP hücre hatlarını DAC ile maruz bıraktıktan sonra hemen hemen tüm konsantrasyonlarda *CDH1* geninin ekspresyonlarında 24-48 ve 72. saatlerde kontrole göre yüksek ekspresyon seviyeleri tespit edilmiştir. Bu durum, ilgili ilaç uygulaması sonrasında *CDH1* gen aktivitesinin artışı ile doğru orantılıdır. İlaveten tüm uygulamalarda *CDH1* gen ekspresyonlarındaki upregülasyonlar değerlendirildiğinde, *CAS3* gen ekspresyonunun bununla doğru orantılı olarak upregüle olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak, prostat kanser hücre hatları demetilasyon ilaçlarını test etmek için ideal bir ortam olabilir, ancak *CDH1* promotör metilasyonunun e-cadherin baskılanması için özel bir mekanizma olup olmadığı kesin değildir. Bu nedenle, bazı durumlarda metile gen varlığında demetilasyon ajanlarının klinik aktivitesindeki başarısızlık gözlenebilir. İlaveten hücreyi apoptoza götüren mekanizmalar karmaşıktır. Çoklu yolakların eş zamanlı değerlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: *CDH1*, *CAS3*, prostat kanseri, DU145, LNCaP,

Abstract

Cancer is a genetic and epigenetic disease characterized by uncontrolled proliferation and spread to other tissues (metastasis) by disrupting the behavior of the division pattern of normal cells. In particular, hypermethylation of CpG islands located in the promoter regions of tumor suppressor genes has been characterized as epigenetic changes in a wide variety of tumors today and leads to transcriptional gene suppression. In this study, 5-aza.2.deoxycytidine (DAC), an epigenetic modulating drug that can reverse DNA methylation, was administered in prostate cancer cell lines DU145 and LNCaP cells. Alterations in

mRNA levels of *CDH1* and *CAS3* genes after incubation of DU145 and LNCaP cells for 24, 48 and 72 hours with 1, 1.4, 1.6, 1.8 and 2μM DAC were determined by Real-Time PCR method using Rotor Gene Q. *CDH1* and *CAS3* gene expression levels were normalized according to the expression levels of housekeeping gene *GAPDH*. After exposure of DU145 and LNCaP cell lines with DAC, higher expression levels of the *CDH1* gene were detected at 24-48 and 72 hours relative to control at almost all concentrations. This situation is directly proportional to the increase of *CDH1* gene activity after the related drug administration. Additionally, when upregulations in *CDH1* gene expressions were evaluated in all applications, *CAS3* gene expressions was found to be upregulated in direct proportion to this. As a result, prostate cancer cell lines may be an ideal medium for testing demethylation drugs, but it is uncertain whether *CDH1* promoter methylation is a specific mechanism for e-cadherin suppression. Therefore, in some cases, failure of the clinical activity of demethylation agents can be observed in the presence of methylated genes. In addition, the mechanisms that lead the cell to apoptosis are complex. Multiple pathways need to be evaluated simultaneously.

Keywords: *CDH1*, *CAS3*, prostate cancer, DU145, LNCaP

Giriş

Kanser, normal hücrelerin bölünme kalıbı davranışlarının bozulması ile kontrolsüz proliferasyonları ve diğer dokulara yayılımı (metastaz) ile karakterize edilen genetik ve epigenetik bir hastalıktır. Kanser hücrelerinde bölünme kalıbını denetleyen genler ya mutasyona uğramıştır ya da normal olmayan bir şekilde ifadelenme profili gösterirler. Sonuçta, hücre döngüsü kontrol noktalarının denetiminin kaybı ve metastatik yayılmanın kombinasyonu kanser hücrelerini ortaya çıkarır. Bilindiği gibi, normal hücrelerdeki tek bir mutasyon, kanserli malignant hücre oluşumunu ve tümörogenez sürecini gerçekleştirmeye yetmez (Momparler ve Bovenzi, 2000). Kanser oluşumu, çoklu mutasyonların birikimini gerektirir.

Prostat kanseri, özellikle endüstrileşmiş ülkelerde görülen önemli bir sağlık sorunu olmakla birlikte erkeklerde, akciğer kanserinden sonra ikinci en sık kansere bağlı ölüm nedenidir. Prostat kanseri, prostat bezinde meydana gelen hücrelerin kontrolsüz proliferasyonları sonucu oluşur. Benign prostat hiperplazisi ve prostat adenokarsinomu olarak kendini gösteren bu hastalık erkeklerde önemli bir sağlık sorunudur. Prostat kanseri, prostat bezindeki hücre proliferasyonu ve hücre ölümü arasındaki dengenin bozularak, organ hacminin malign büyümesi sonucunda oluşmaktadır (Bird ve Wolffe, 1999).

Prostat kanseri (PCa) histolojik ve klinik olarak heterojen malign tümörler arasında yer alır. Başlangıçta PCa, prostat bezi ile sınırlı ve proliferasyon için testosterona bağımlı biçimde yavaş gelişir. Her zaman tedavi gerekli değildir ve çoğu durumda gözlemle takip edilir. Gözlemdeki hastaların yaklaşık üçte biri, ilk 5 yıl sonrasında aktif tedaviye başlamaktadır (Sieh ve ark., 2013) ve genç erkeklerde (55-69 yaş) aktif tarama ve tedavi daha başarılı olmaktadır (Stattin ve ark., 2005). Bununla birlikte, 10 yıl içinde birinci basamak tedavi alan hastaların % 20-40'ında tekrarlayan ve daha agresif bir PCa türü ortaya çıkmaktadır (Kelloff ve ark., 2009). Bu safhada tümör, prostat bezini çevreleyen dokuları istila etmeye başlar ve daha agresif bir tedaviyi (androjen ablasyonu ve lokal irradiyoterapi kombinasyonunu) gerektirir (Andersson ve ark., 2014).

CDH1 geni e-cadherin proteinini eksprese etmektedir. En önemli hücreler arası epitel hücre adezyon proteinlerinden biri olan e-cadherin, ekstraselüler domaininin kalsiyum bağımlı homofilik etkileşimi aracılığıyla epitelyal hücre-hücre etkileşimini düzenlemektedir. Bu nedenle, e-cadherin proteininin azalması veya kaybı invaziv kanser hücrelerinde ve kanserli hücrelerin primer bölgelerinde rapor edilmiştir (Umbas et al., 1992, Ross et al., 1995, Richmond et al., 1997, Gamallo et al., 1993, Lipponen et al. 1994). Bu çalışma sonuçları göstermektedir ki e-cadherin ekspresyonu dokudaki normal epitel hücrelerin hücresel farklılaşması ve polaritesi için önemlidir ve invaziv kanserlerdeki ekspresyonundaki kayıp veya azalma metastas sürecindeki muhtemel başlangıç olayı olan primer bölgelerden hücre göçüyle ve hücreler arası ayrılmayla sonuçlanmaktadır. Kanser hücre hatlarında e-cadherin geninin reaktivasyonu demetilasyon ajanı 5-aza.2.deoxycytidine (DAC) ile gerçekleştirilmiştir, bu da bu hücre hatlarındaki e-cadherin ekspresyonunun baskılanmasında hipermetilasyonun rolüne işaret etmektedir (Ross et al., 1995, Richmond et al., 1997, Gamallo et al., 1993, Lipponen et al. 1994).

DNA metilasyonu hem prokaryot ökaryotlarda adenin ve sitozin bazlarında meydana gelir. Memeli genomunda metilasyon yalnızca 5'-CpG-3' dinükleotidlerindeki guaninin 5' ucunda lokalize olan sitozin bazının 5. posizyonundaki karbonuna metil (-CH3) grubunun kovalent bağla eklenmesiyle meydana gelir (Baylin 2005). Herhangi bir metil grubu DNA'nın büyük oluğuna bağlandığından dolayı Watson/Crick baz

eşleşmesini bozmamakla birlikte DNA-protein interaksiyonunu etkilemektedir (Baylin 2005, Hermann ve ark., 2004). İnsan ve fare genomunda bulunan CpG dinükleotidlerin %3-8'i metillenmiştir (Hermann ve ark., 2004). CpG adacıkları, "house keeping" genleri olarak bilinen temel genlerde ve doku tipine özgü genlerin 5' promotör gölgelerinde ve ayrıca genlerin ekzon'larında bulunmaktadırlar. İnsan genomunda böyle tanımlanmış 45.000 CpG adacığı bulunmaktadır ve normal hücrelerde bu bölgeler genellikle metile değildir (Robertson ve ark., 2004; Lee ve ark., 2010; Kimura ve ark., 2003). Sitozin bazında gerçekleşen bu modifikasyon DNA replikasyonundan sonra meydana gelir ve bu olay DNA metiltransferaz (MTaz) enzimi tarafından katalizlenir. DNA MTaz enzimi, genomik DNA'daki CpG adacıklarını substrat olarak kullanır (Turek-Plewa ve Jagodzinski, 2005; Hermann ve ark., 2004). İlk kez 1964 yılında Gold ve Hurwitz tarafından DNA metiltransferaz 15 enzimi keşfedilmiştir (Gold ve Hurwitz, 1964). İlk memeli DNA MTaz ise Razin ve grubu tarafından keşfedilmiş olup bugün Dnmt1 (DNA methyltransferase) olarak adlandırılmaktadır (Gruenbaum ve ark., 1982). Genomik metilasyon örüntüsündeki somatik değişimler kanser gelişimine ve yaşlanmaya yol açmaktadır. Bundan dolayı, memelilerde normal embriyonik gelişim için DNA metilasyonu gereklidir (Turek-Plewa ve Jagodzinski, 2005; Hermann ve ark., 2004). Bu olayın en önemli dezavantajı metile sitozinin deaminasyona uğramasıdır. Metil-sitozin (mC) deaminasyon sonucunda timin bazına dönüşür. Unmetile sitozinin deaminasyonu sonucunda ise urasile dönüşür, fakat bu DNA onarım sistemi tarafından tanınır ve Urasil-deglikozilaz yolağı aracılığıyla etkin bir şekilde onarılır. Sonuç olarak CpG bölgeleri büyük mutasyonel sıcak bölgeleridir ve germline ve sonradan kazanılan somatik mutasyonların yaklaşık %30'undan sorumludur (Hermann ve ark., 2004).

Apoptotik sinyalin inhibe edilmesi, apoptotik proteinlerin ekspresyonunun azaltılması ve/veya anti-apoptotik moleküllerin daha fazla üretilmesi yoluyla hayatta kalma sinyallerinin arttırılmasıyla apoptozun blokajı, kanserlerin ayırt edici özelliğidir (Pienta ve ark., 2006). Apoptoz, dışsal yolak (extrinsic, ölüm reseptörü) ve/veya intrinsik yolak (intrinsic, mitokondriyal) ile aktive olan ve aktif kaspaz enzimleri tarafından hücresel bozunma ile sonuçlanan karmaşık bir biyolojik işlemdir (Tannock ve ark., 2004).

Bu çalışmada prostat kanseri hücre hatları LNCaP ve DU145 hücrelerinde *CDH1* geni DNA metilasyonunun DAC ile kaldırılması sonrasında apoptotik yolaktaki *CAS3* gen ekspresyonu üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Hücre kültürü ve WST-1 sitotoksisite deneyi

DU145 ve LNCaP hücreleri, %10 FBS içeren RPMI 1640 besiyerinde %95 nem ve %5 CO2'li ortamda 37°C ayarlı etüv içerisinde kültüre edildi. DU145 ve LNCaP hücreleri, DAC'ın artan dozlarına maruz bırakıldı. DAC için çözücü olarak dH_2O kullanıldı. İnkübasyon sonrasında her bir doz ve süre için sitotoksik etkileri araştırıldı. Her bir konsantrasyon için 3 ayrı kültür yapılarak deney tekrarlandı. DU145 ve LNCaP hücreleri 96 kuyulu hücre kültür kaplarına 10^5 hücre/ kuyu olacak şekilde ekildi. Daha sonra DAC'ın ayrı ayrı çeşitli konsantrasyonları ile hazırlanmış RPMI 1640 besiyerinde sırasıyla, 48 saat süreyle 37°C'de %5 CO_2'li etüvde inkübe edildi. Belirtilen sürelerin sonucunda her bir kuyucuğa 10 µl WST-1 solüsyonu (Roche, Almanya; Kat. No: 001 644 807 001) eklendi ve formazan ürününün oluşturduğu renk değişimi DU145 ve LNCaP hücrelerinde 2 saat sonunda spektrofotometre ile 450 nm dalga boyunda belirlendi. Negatif kontroller kör olarak kullanıldı. Hücre canlılığı % hesaplamaları Excel programı ile gerçekleştirildi.

Hücrelerden total RNA izolasyonu ve cDNA sentezi

6 kuyulu kültür kaplarında bulunan DU145 ve LNCaP hücrelerinden 1 µM, 1,4 µM, 1,6 µM, 1,8 µM ve 2 µM DAC ile inkübasyon sürelerinin ardından PureZole izolasyon kiti (Biorad, USA, Cat. No: 732-6890) kullanılarak ilgili protokol basamaklarına göre total RNA izolasyonu gerçekleştirildi. Elde edilen RNA'lar NanoDrop ND-1000 V.3.7. spektrofotometre cihazında ölçülerek mikrolitredeki mikrogram değerleri belirlendi. cDNA eldesi iScript Reverse Trancription Supermix cDNA sentez kiti (Biorad, USA, Kat. No:1708841) kullanılarak, 1µg total RNA'dan devam eden protokol protokol doğrultusunda gerçekleştirildi. 5 dakika 25ºC priming, 20 dakika 46ºC revers transkripsiyon, 1 dakika 95ºC RT inaktivasyon. Elde edilen cDNA'lar Real-Time PCR'de kullanılıncaya kadar -20^{0}C'lik derin dondurucuda saklandı.

Genlerin ifade edilmesinin Real-Time PCR ile ölçümü

DU145 ve LNCaP hücrelerinde eksprese edilen *CDH1 ve CAS3* geninin mRNA düzeyleri, Real-Time PCR yöntemi ile RotorGeneQ cihazı kullanılarak belirlendi. Amplifikasyonlar cDNA, bölgeye özgü primerler (*CDH1*- PPH00135F-200, Qiagen; CAS3, NM_031512.2, Qiagen; GAPDH-F 5' CATTGCCCTCAACGACCACTTT 3', GAPDH-R 5' GGTGGTCCAGGGGTCTTACTCC 3'; Oligomer, Ankara), iTaq Universal SYBR Green Supermix (Biorad, USA, Kat. No: 1725122) ve nuklease free su kullanılarak devam eden protokole göre gerçekleştirildi. 30 saniye 95°C başlangıç denatürasyonunu takiben 40 döngü; 5 saniye 95°C ve 30 saniye 60°C. PCR sonunda tek amplifikasyon ürününü konfirme etmek amacıyla erime eğrisi analizleri yapılmıştır (65-95°C, 0.5°C artış 5 san/basamak). Reaksiyonlar sonucunda, *CDH1* ve *CAS3* genine ait mRNA düzeylerini gösteren treshold Cycle (Ct) değerleri belirlendi. Her bir hücre hattına ait gen ifade düzeyleri *GAPDH* gen ifade düzeylerine göre normalize edildi.

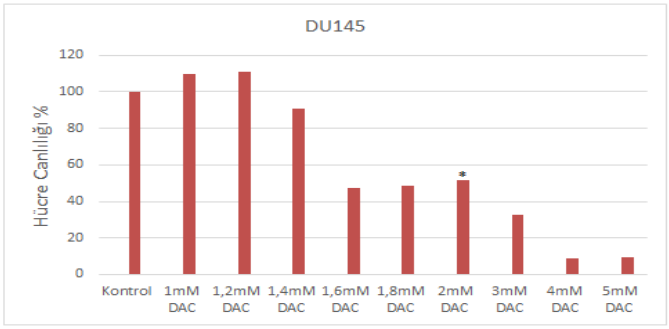
İstatistiksel analiz yöntemleri

Doza ve zamana bağlı olarak değişen, *GAPDH, CAS3 ve CDH1* mRNA ifade düzeylerindeki farklılıkların hesaplanması için Ct değerleri REST 2009 software programına girilmiştir. Program PfaffI ve ark., (2002) yöntemi temelinde Qiagen tarafından geliştirilmiştir.

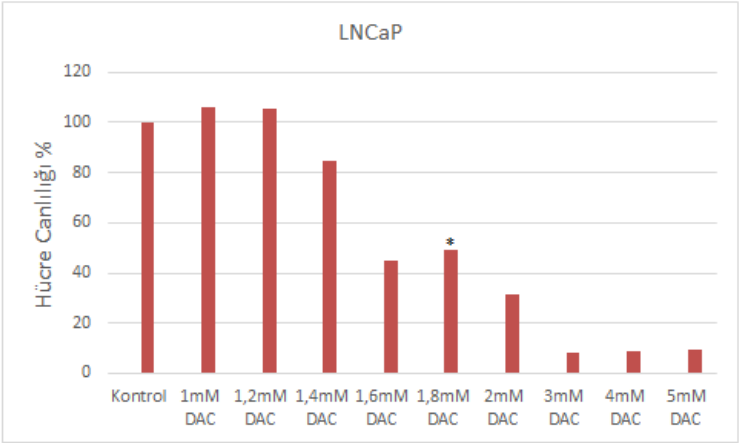
Bulgular

Hücre canlılığı sonuçlarının değerlendirilmesi

48 sa inkübasyon sonucunda DU145 ve LNCaP hücrelerinin DAC'a olan cevabının hücre canlılığı üzerine etkisi sırasıyla Grafik 1 ve 2'de gösterilmiştir. Buna göre DAC ile muamele edilmiş DU145 ve LNCaP hücrelerinin doza ve zamana bağlı olarak hücre proliferasyonunu azaldığı belirlenmiştir. Sonuçlarımıza göre 48 saatlik DAC uygulamalarında IC_{50} dozunun DU145 için 2 µM ve LNCaP için 1,8 µM olduğu belirlenmiştir.



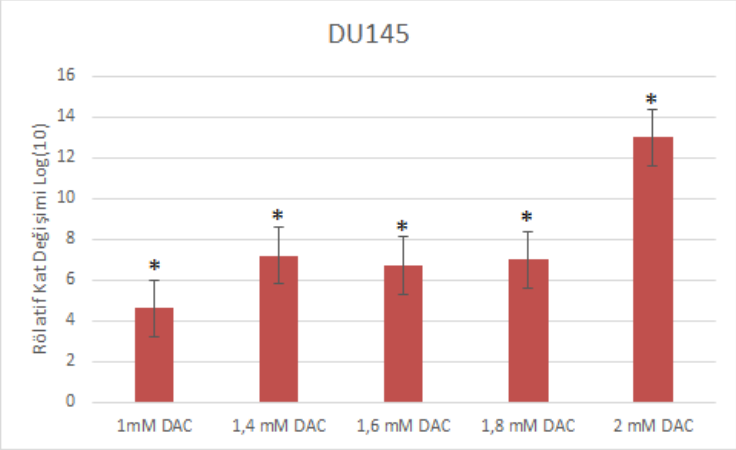
Grafik 1. DU145 hücrelerinin (5.000 hücre/kuyu) DAC ile 48 saat inkübasyonu sonunda belirlenen hücre canlılık oranları.*, IC50 değeri.



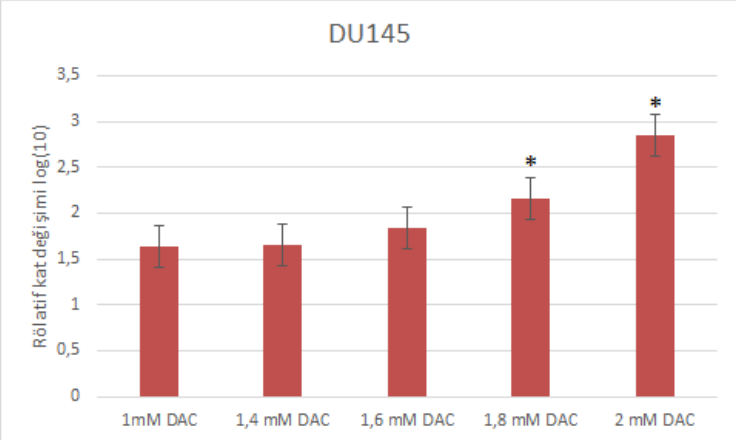
Grafik 2. LNCaP hücrelerinin (5.000 hücre/kuyu) DAC ile 48 saat inkübasyonu sonunda belirlenen hücre canlılık oranları.*, IC50 değeri.

DAC uygulamaları ve gen ekspresyon düzeylerinin değerlendirilmesi

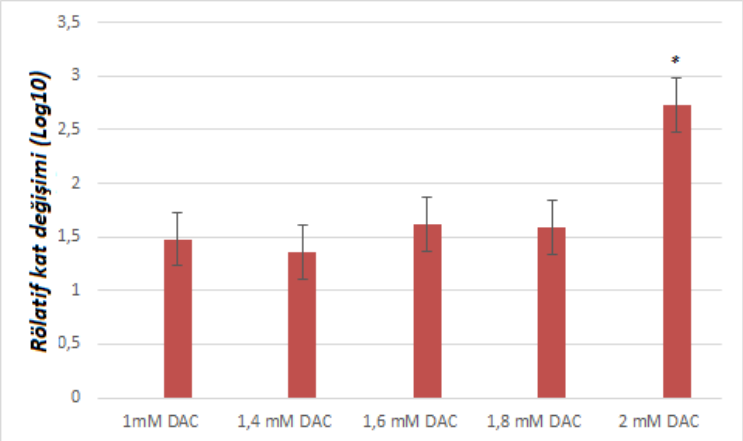
DU145 ve LNCaP hücrelerinin 24, 48 ve 72 saat süre ile 1, 1,4, 1,6, 1,8 ve 2µM DAC ile inkübasyonları sonrası *CDH1 ve CAS3* geninin mRNA düzeylerindeki değişimler sırasıyla Grafik 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ve 14'de gösterildi.



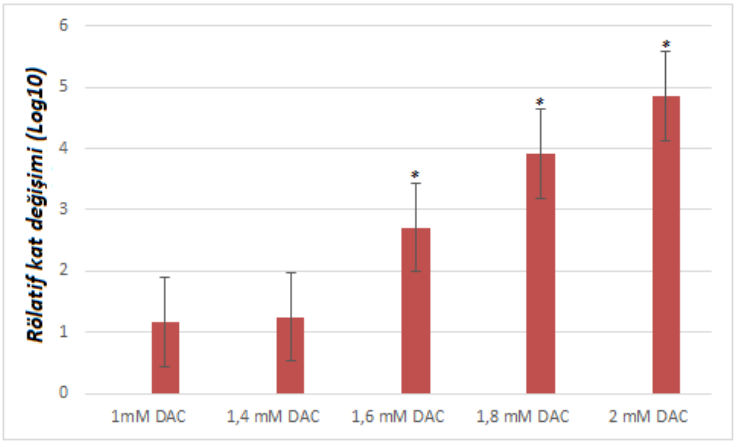
Grafik 3. DU145 hücrelerinin 24 sa 1 µM, 1,4 µM, 1,6 µM, 1,8 µM ve 2 µM DAC ile inkübasyonu sonrasında *CDH1* mRNA düzeyindeki değişimler. * P<0,001.



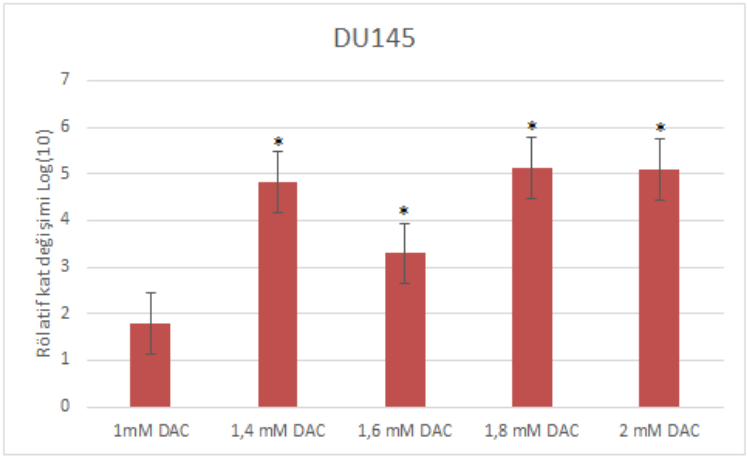
Grafik 4. DU145 hücrelerinin 24 sa 1 µM, 1,4 µM, 1,6 µM, 1,8 µM ve 2 µM DAC ile inkübasyonu sonrasında *CAS3* mRNA düzeyindeki değişimler. * P<0,001.



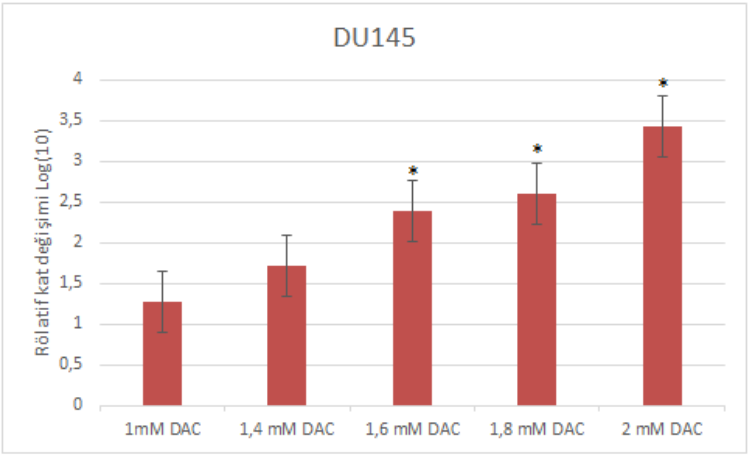
Grafik 5. DU145 hücrelerinin 48 sa 1 µM, 1,4 µM, 1,6 µM, 1,8 µM ve 2 µM DAC ile inkübasyonu sonrasında *CDH1* mRNA düzeyindeki değişimler. * P<0,001.



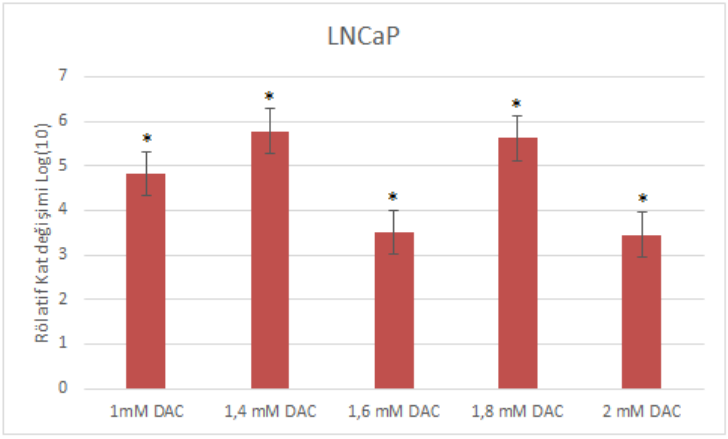
Grafik 6. DU145 hücrelerinin 48 sa 1 µM, 1,4 µM, 1,6 µM, 1,8 µM ve 2 µM DAC ile inkübasyonu sonrasında *CAS3* mRNA düzeyindeki değişimler.* P<0,001.



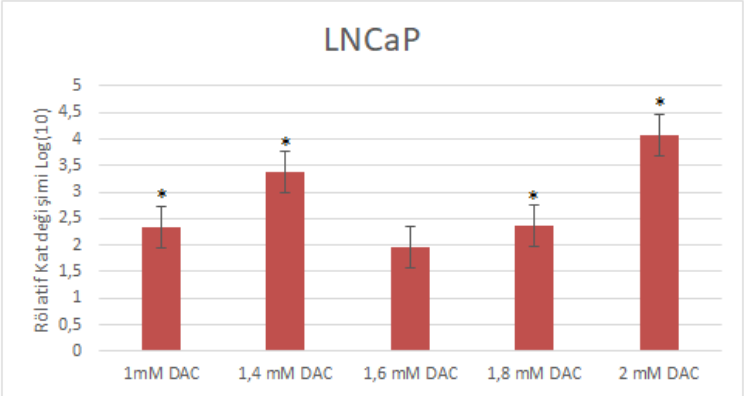
Grafik 7. DU145 hücrelerinin 72sa 1 µM, 1,4 µM, 1,6 µM, 1,8 µM ve 2 µM DAC ile inkübasyonu sonrasında *CDH1* mRNA düzeyindeki değişimler.* P<0,001.



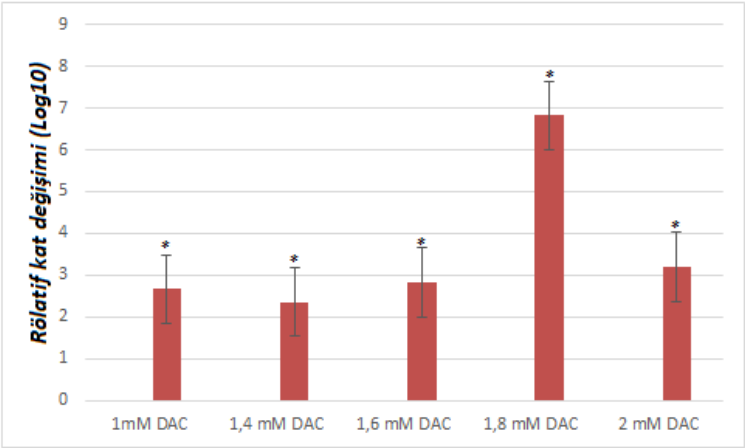
Grafik 8. DU145 hücrelerinin 72 sa 1 µM, 1,4 µM, 1,6 µM, 1,8 µM ve 2 µM DAC ile inkübasyonu sonrasında *CAS3* mRNA düzeyindeki değişimler.* P<0,001.



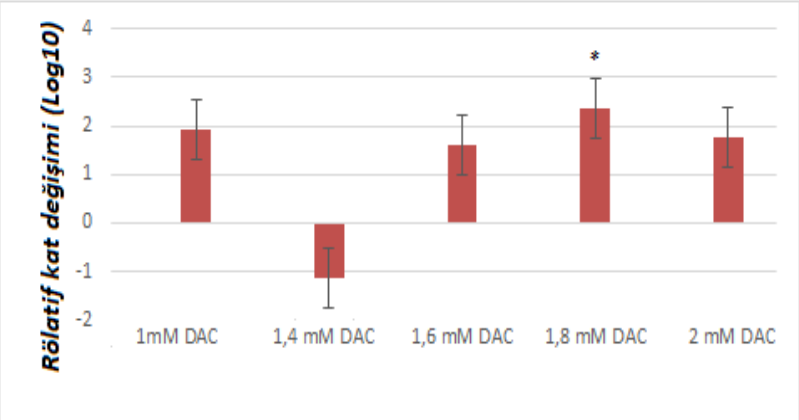
Grafik 9. LNCaP hücrelerinin 24 sa 1 µM, 1,4 µM, 1,6 µM, 1,8 µM ve 2 µM DAC ile inkübasyonu sonrasında *CDH1* mRNA düzeyindeki değişimler.* P<0,001.



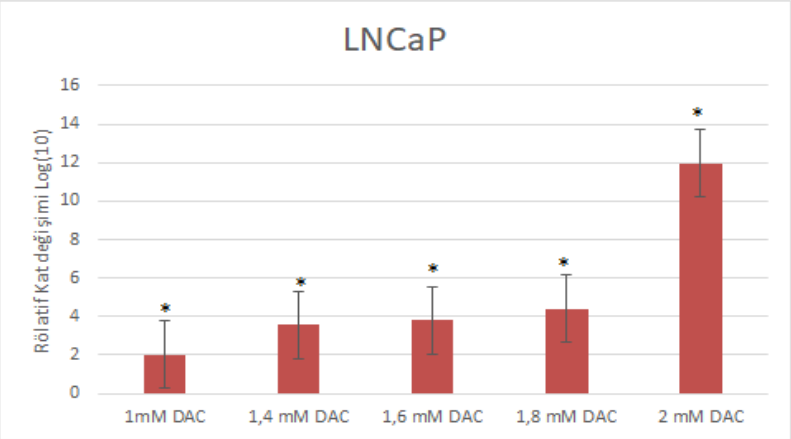
Grafik 10. LNCaP hücrelerinin 24 sa 1 µM, 1,4 µM, 1,6 µM, 1,8 µM ve 2 µM DAC ile inkübasyonu sonrasında *CAS3* mRNA düzeyindeki değişimler.* P<0,001.



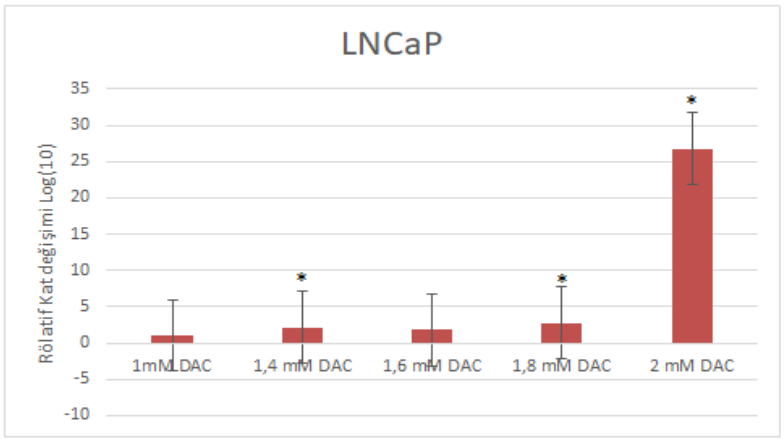
Grafik 11. LNCaP hücrelerinin 48 sa 1 µM, 1,4 µM, 1,6 µM, 1,8 µM ve 2 µM DAC ile inkübasyonu sonrasında *CDH1* mRNA düzeyindeki değişimler.* P<0,001.



Grafik 12. LNCaP hücrelerinin 48 sa 1 µM, 1,4 µM, 1,6 µM, 1,8 µM ve 2 µM DAC ile inkübasyonu sonrasında *CAS3* mRNA düzeyindeki değişimler. * P<0,001.



Grafik 13. LNCaP hücrelerinin 72 sa 1 µM, 1,4 µM, 1,6 µM, 1,8 µM ve 2 µM DAC ile inkübasyonu sonrasında *CDH1* mRNA düzeyindeki değişimler.* P<0,001.



Grafik 14. LNCaP hücrelerinin 72 sa 1 µM, 1,4 µM, 1,6 µM, 1,8 µM ve 2 µM DAC ile inkübasyonu sonrasında *CAS3* mRNA düzeyindeki değişimler. * P<0,001.

Tartışma

Prostat kanseri, erkeklerde en sık rastlanan deri kaynaklı olmayan kanserdir ve Amerika'da kansere bağlı ikinci ölüm nedenidir. Tanıda PCa büyümesi androjene bağımlıdır. Bu nedenle, metastatik hastalık ortamında ilk seçenek androjen yoksunluğu tedavisidir (androgen deprivation therapy, ADT). ADT, başlangıçta tümör yükünün azaltılmasında oldukça etkilidir. Ancak zamanla tümör düşük testosteron (<50 ng dl-1) düzeylerinde büyüyen ve kastrasyona dirençli forma (castration-resistant prostate cancer, CRPC) dönüşür. Genel sağ kalım (overall survival, OS) avantajı gösteren farklı ajanlarla, CRPC'ye yönelik tedavi

yaklaşımları hızla gelişmektedir (Albany ve Hahn, 2014). Bu süreçte en önemli araştırma alanı birincil ve ikincil tedavi direncinin nasıl en iyi şekilde yönetileceğini tanımlamaktır.

Hormon ve kemoterapiye karşı gelişen direncin üstesinden gelmek için olası bir yaklaşım, apoptozis yolağını aktifleştirmektir. Görevini yerine getirmeyen apoptotik yolak insan kanserlerinde ayırt edici özellik olarak tanımlanmıştır ve apoptozisten kaçış sıklıkla tedavi direncine katkıda bulunur. Prostat kanserinde Bcl-2, şaperon proteinler ve klusterinin (clusterin, CLU) aşırı ekspresyonu yaygındır ve bu aracılar terapötik dirence, hastalık rekürrensine ve hayatta kalma süresinin kısalmasına katkıda bulunur (Arbany ve Hahn, 2014; Hanahan ve Weinberg, 2011).

E-cadherin proteini homodimer yapıda bir transmembran olup hücrenin korunmasında, epitel dokularının farklılaşması ve normal mimarisinde temel bir rol oynar (Christofori and Semb, 1999; Graziano et al., 2003). Özellikle tümör baskılayıcı genlerin promotör bölgelerinde yer alan CpG adacıklarının hipermetilasyonu bugün çok çeşitli tümörlerde epigenetik değişiklikler olarak karakterize edilmiş olup ve transkripsiyonel gen baskılanmasına yol açmaktadır (Jones and Baylin, 2002; Laird 2005). DNA metilasyonu, histon modifikasyonu gibi epigenetik mekanizmalar birbiri ile sıkı bağlantılı olup DNA MTaz'lar, metil-CpG bağlanma domain proteinleri, histon asetilaz/deasetilazlar, histon metiltransferaz/demetilazlar ve polikomb proteinler gibi çok çeşitli proteinler önemli rol oynamaktadır (Jones and Baylin, 2002; Esteller 2007). Tümör baskılayıcı genlerin susturulması hipermetilasyon olası bir mekanizma olarak ortaya çıkmıştır ve şu anda temel ve klinik onkoloji araştırmalarında araştırılmaktadır (Baylin et al., 2000).Özellikle klinik öncesi modellerde hipermetilasyonun geri çevrilebilirliği (Cheng et al. 2003; Karpf ve Jones, 2002) antikanser tedavisi için demetilasyon ajanlarının geliştirilmesine yol açmıştır (Santini et al., 2001; Goffin and Eisenhauer, 2002). Hastalıkla ilişkili hipermetilasyonlar tüm genler tüm neoplazmlar aynı sıklıkta ortaya çıkmaz (Santini et al., 2001; Goffin and Eisenhauer, 2002). *CDH1* promotörünün hipermetilasyon frekansındaki farklılıklar bağırsak ve yaygın mide karsinomları arasında çalışmalarla da gösterilmiştir (Machado et al., 2001; Tamura et al.,2000; Oue et al., 2002).

Bu çalışmada, DU145 ve LNCaP hücre hatlarını DNA metilasyonunu tersine çevirebilen epigenetik modüle edici bir ilaç olan DAC (5-aza.2.deoxycytidine) ile maruz bıraktıktan sonra hemen hemen tüm konsantrasyonlarda *CDH1* geninin ekspresyonlarında 24-48 ve 72. Saatlerde kontrole yüksek ekspresyon seviyeleri tespit edilmiştir. Bu durum, ilgili ilaç uygulaması sonrasında *CDH1* gen aktivitesinin artışı ile doğru orantılıdır. İlaveten tüm uygulamalarda *CDH1* gen ekspresyonlarındaki upregülasyonlar değerlendirildiğinde, CAS3 gen ekspresyonunun bununla doğru orantılı olarak upregüle olduğu tespit edilmiştir. Bu durum değerlendirildiğinde kanser hücre hatlarında metile durumdaki *CDH1* geninin metiltransferaz enzim inhibitörü uygulaması sonrasında metilasyon durumunun ortadan kalktığı ve aktifleştiği öne sürülebilir. Bununla doğru orantılı olarak *CAS3* gen aktivitesindeki artış, tümör hücre hattının apoptoza yönlendirildiğini düşündürmektedir.

Hücre hatlarının maruz kaldığı DAC konsantrasyonunun *CDH1* demetilasyonunu indüklemek için yeterli öne sürülebilir. Bununla birlikte, sadece aynı konsantrasyon, farklı hücre hatlarında *CDH1* geninin demetilasyonunu indüklemek için etkili olmadığı rapor edilmiştir (Henrique et al. 2006). Alternatif olarak, DAC'a maruz kalmanın *CDH1'i* pozitif olarak düzenleyen genlerin yeniden aktivasyonuna yol açma olasılığı da mevcuttur. Genlerin aktivasyonu üzerindeki etkiler çok farklı mekanizmaların dahil olduğu kompleks bir sistemdir. Bu nedenle öne sürülebilecek olan, ilgili ilaçlara maruz kaldıktan sonra genin nasıl davrandığının ve ortaya çıkan protein miktarının bu davranışla ne kadar ilişkili olabileceğinin öngörülmesi olabilir. Sonuçlarımız prostat karsinogenezinde *CDH1* geninin epigenetik modüle edici ilaca maruz kaldıktan sonra promotör metilasyon seviyelerinde değişiklikler olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, prostat kanser hücre hatları demetilasyon ilaçlarını test etmek için ideal bir ortam olabilir, ancak *CDH1* promotör metilasyonunun e-cadherin baskılanması için özel bir mekanizma olup olmadığı kesin değildir. Bu nedenle, bazı durumlarda metile gen varlığında demetilasyon ajanlarının klinik aktivitesindeki

başarısızlık gözlenebilir. İlaveten hücreyi apoptoza götüren mekanizmalar karmaşıktır. Çoklu yolakların eş zamanlı değerlendirilmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

Albany, C. Noah M Hahn Heat shock and other apoptosis-related proteins as therapeutic targets in prostate cancer Asian Journal of Andrology (2014) 16, 359–363; doi: 10.4103/1008-682X.126400; published online: 01 April 2014

Andersson, J., Maria Rosestedt, Veronika Asplund, Nazila Yavari and Anna Orlova In vitro modeling of HER2-targeting therapy in disseminated prostate cancer International journal of oncology 45: 2153-2158, 2014 DOI: 10.3892/ijo.2014.262

Baylin SB, Belinsky SA, Herman JG. Aberrant methylation of gene promoters in cancer. Concepts, misconcepts and promise. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 1460–1461.

Baylin SB. DNA methylation and gene silencing in cancer. Nat Clin Pract Oncol. 2:4-11. 2005

Bird AP and Wolffe AP. (1999). Cell, 99, 451 – 454Cheng JC, Matsen CB, Gonzales FA et al. Inhibition of DNA methylation and reactivation of silenced genes by zebularine. J Natl Cancer Inst 2003; 95: 399–409.

Cheng JC, Weisenberger DJ, Gonzales FA. Continuous Zebularine Treatment Effectively Sustains Demethylation in Human Bladder Cancer Cells. Molecular and Cellular BiologyVolume 24, Issue 3, February 2004, Pages 1270-1278

Christofori G, Semb H. The role of the cell-adhesion molecule E-cadherinas a tumour-suppressor gene. Trends Biochem Sci 1999; 24: 73–76.2.

Esteller M. Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps. Nat Rev Genet. 2007;14(4):286–298. doi: 10.1038/nrg2005.

Gamallo C, Palacios J, Suarez A, Pizarro A, Navarro P, Quintanilla M and Cano A. Correlation of E-cadherin expression with differentiation grade and histological type in breast cancer. Am J of Pathol 1993, 142: 987–993

Goffin J, Eisenhauer E. DNA methyltransferase inhibitors—state of the art. Ann Oncol 2002; 13: 1699–1716.

Gold M, Hurwitz, J. The Enzymatic Methylation of Ribonucleic Acid and Deoxyribonucleic Acid. J Biol Chem. 239: 3866-74. 1964

Graziano F, Humar B, Guilford P. The role of the E-cadherin gene(*CDH1*) in diffuse gastric cancer susceptibility: from the laboratory toclinical practice. Ann Oncol 2003; 14: 1705–1713.

Gruenbaum Y, Cedar H, Razin A. Substrate and sequence specificity of a eukaryotic DNA methylase. Nature. 295: 620-2. 1982

Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011; 144: 646–74.

Henrique R, Jeronimo C, Teixeira MR et al. Epigenetic heterogeneity of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia: Clues for clonal progression in prostate carcinogenesis. Mol Cancer Res. 2006, 1-8.

Hermann A, Gowher H, Jeltsch A. Biochemistry and biology of mammalian DNA methyltransferases. Cell Mol Life Sci. 61:2571-87. 2004

Jones PA, Baylin SB. The fundamental role of epigenetic events in cancer. Nat Rev Genet. 3(6):415-28. 2002

Kelloff GJ, Choyke P, Coffey DS and Prostate Cancer Imaging Working Group: Challenges in clinical prostate cancer: role of imaging. Am J Roentgenol 192: 1455-1470, 2009.

Karpf AR, Jones DA. Reactivating the expression of methylation silenced genes in human cancer. Oncogene 2002; 21: 5496–5503.

Kimura H, Nakamura T, et al. Transcription of mouse DNA methyltransferase 1 (Dnmt1) is regulated by both E2F-Rb-HDAC-dependent and -independent pathways. Nucleic Acids Res. 31: 3101-13. 2003

Laird PW. Cancer epigenetics. Hum Mol Genet. 14:R65-76. 2005

Lipponen P, Saarelainen E, Ji H, Aaltomaa S and Syrjanen K. Expression of E-Cadherin as related to other prognostic factors and survival in breast cancer. J of Pathol 1994, 174: 101–109

Lee GE, Kim JH, et al. DNA methyltransferase 1-associated protein (DMAP1) is a co-repressor that stimulates DNA methylation globally and locally at sites of double strand break repair. J Biol Chem 285: 37630-40. 2010

Machado JC, Oliveira C, Carvalho R et al. E-cadherin gene (*CDH1*) promoter methylation as the second hit in sporadic diffuse gastric carcinoma.Oncogene 2001; 20: 1525–1528.

Momparler RL, Bovenzi V. DNA methylation and cancer. J Cell Physiol., 183(2):145-54. 2000 prednisone for advanced prostate cancer. New Engl J Med 351: 1502-1512, 2004.

Pienta KJ and Bradley D: Mechanisms underlying the development of androgen-independent prostate cancer. Clin Cancer Res 12: 1665-1671, 2006.

Richmond PJM, Karayiannakis AJ, Nagafuchi A, Kaisary AV, Pignatelli M. Aberrant E-cadherin and α-catenin expression in prostate cancer: correlation with patient survival. Cancer research 57 (15), 3189-3193.

Robertson AK, Geiman TM, et al. Effects of chromatin structure on the enzymatic and DNA binding functions of DNA methyltransferases DNMT1 and Dnmt3a in vitro. Biochem Biophys Res Commun. 322: 110-8. 2004

Ross, JS, Del Rosario, AD, Figge, HL, Sheehan, C, Fisher, HAG and Bui, HX. E-cadherin expression in papillary transitional-cell carcinoma of the urinary bladder. Hum. Pathol., 26, 940–944 (1995).

Que N, Motoshita J, Yokozaki H et al. Distinct promoter hypermethylation of p16INK4a, *CDH1* and RAR-β in intestinal, diffuse-adherent and diffuse-scattered type gastric carcinomas. J Pathol 2002; 198: 55–59.

Santini V, Kantarjian HM, Issa JP. Changes in DNA methylation in neoplasia: pathophysiology and therapeutic implications. Ann Intern Med2001; 134: 573–586.

Sieh W, Lichtensztajn DY, Nelson DO, et al: Treatment and mortality in men with localized prostate cancer: a populationbased study in California. Open Prost Cancer J 6: 1-9, 2013.

Stattin P, Johansson R, Lodnert R, et al: Geographical variationin incidence of prostate cancer in Sweden. Scand J Urol Nephrol 39: 372-379, 2005

Tamura G, Yin J, Wang S et al. E-Cadherin gene promoter hypermethylation in primary human gastric carcinomas. J Natl Cancer Inst 2000; 92:569–573.

Turek-Plewa J, Jagodziński PP. The role of mammalian DNA methyltransferases in the regulation of gene expression. Cell Mol Biol Lett. 10(4):631-47. 2005

Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med. 2004 Oct 7;351(15):1502-12.

Umbas, R, Isaacs, WB, Bringuier, PP, et al. Decreased E-cadherin expression is associated with poor prognosis in patients with prostate cancer. Cancer Res., 54, 3929–3933 (1994).

Presentation ID/Sunum No= 50

Oral Presentation / Sözlü Sunum

COVID-19 Pandemi Sürecinde Emzirme Sürecine Karar Verme

Asst. Prof. Dr. Şahide Akbulut[1], Dr. Özlem Şahan [2]
[1]Batman Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu Hemşirelik Bölümü, sahakbulut@hotmail.com
[2]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Özet

SARS-CoV-2 enfeksiyonu salgını, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından Coronavirus Hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırılmıştır. Küresel çapta etki gösteren COVID-19 salgını insanların ölümüne yol açması nedeniyle hızla tüm dünyada ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Enfekte annelerden bebeklere emzirme veya anne sütü tüketimi yoluyla dikey bulaşma ile ilgili yeterli literatür çalışması olmamakla birlikte emzirme sürecine karar verme ve annenin laktasyon sürecine uyumu ve desteklenmesi sağlık çalışanları için endişe verici bir hal almasına yol açmaktadır. COVID-19 olduğu bilinen veya şüphelenilen anneler, emzirme ve yakın temas sırasında standart önlemlere ile birlikte önerilen solunum hijyeni kurallarına uymaları gerekmektedir. Yapılan sınırlı çalışmalar, virüsün anne sütünde tespit edilmediğini vurgulasa da COVID-19'lu annelerin virüsü anne sütü yoluyla bulaştırıp bulaştırmadıklarına dair yeterli kanıtlar mevcut değildir. WHO ve CDC; korunma önlemleri alındıktan sonra annenin bebeğini emzirebileceğini veya bebeğe sağılmış süt verilebileceğini bildirmektedir. Mevcut bilimsel belirsizlik karşısında, anne-bebek ayrılığı ve emzirme gibi perinatal yönetim kararları, ebeveynleri ortak karar alma sürecine dahil etmelidir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Perinatal dönem, Emzirmeye karar vereme.

Deciding The Breastfeeding Process in The COVID-19 Pandemia Process

Abstract

The SARS-CoV-2 infection outbreak has been named Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) by the World Health Organization (WHO) . Globally, the COVID-19 pandemic has quickly become a serious public health problem all over the world due to the deaths of people. Although there is not enough literature on vertical transmission from infected mothers to babies through breastfeeding or breast milk consumption, the decision-making process of breastfeeding and the mother's adaptation and support to the lactation process cause it to be alarming for healthcare professionals . Mothers with known or suspected COVID-19 should take recommended breathing in combination with standard precautions during breastfeeding and close contact.they must comply with hygiene rules. Although limited studies emphasize that the virus has not been detected in breast milk, there is insufficient evidence as to whether mothers with COVID-19 transmit the virus through breast milk . WHO and CDC; states that after protective measures are taken, the mother can breastfeed her baby or the baby can be given expressed milk. In the face of current scientific uncertainty, separation of mother-infant and perinatal management decisions such as breastfeeding, parents of the co-decision process included should .

Keywords: COVID-19, Perinatal period, Breastfeeding decision.

Giriş ve Amaç

COVID-19 pandemisi, yarattığı sayısız problemlerden dolayı günümüzün en zorlayıcı ve yaşamı tehdit eden endişe verici bir kriz sürecine dönüşerek, küresel bir halk sağlığı sorunu hanine gelmiştir. Bu çalışma COVID-19 pandemi sürecinde yapılan çalışmalar ve yayınlanan kılavuzlar rehberliğinde postpartum dönemde emzirmenin başlatılmasında karar verme sürecini etkileyen faktörlerin tanımlanmasına katkıda bulunmak için yapılmıştır.

Enfekte annelerden bebeklere emzirme veya anne sütü tüketimi yoluyla dikey bulaşma ile ilgili yeterli literatür çalışması olmamakla birlikte emzirme sürecine karar verme ve annenin laktasyon sürecine uyumu ve desteklenmesi sağlık çalışanları için endişe verici bir hal almasına yol açmaktadır. COVID-19 pandemi döneminde gebelik doğum ve doğum sonrası ve yenidoğan bakımına ilişkin verilerin yetersizliği virüsün anne sütü ile bulaşın belirsizliği doğum sonrası emzirme sürecine karar vermeyi tartışmalı hale getirmektedir (Deshmukh ve ark., 2020; Kimberly ve ark., 2020; Pissarra ve ark., 2020; Pereira ve ark., 2020). COVID-19 olduğu bilinen veya şüphelenilen anneler, emzirme ve yakın temas sırasında standart önlemlere ile birlikte önerilen solunum hijyeni kurallarına uymaları gerekmektedir. Yapılan sınırlı çalışmalar, virüsün anne sütünde tespit edilmediğini vurgulasa da COVID-19'lu annelerin virüsü anne sütü yoluyla bulaştırıp bulaştırmadıklarına dair yeterli kanıtlar mevcut değildir (Giuliani ve ark., 2020).

Bulgular

COVID-19 enfeksiyonunun ana klinik görünümü asemptomatik aşamalardan pnömoni şeklinde olabileceği gibi ateş, öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, yorgunluk, miyalji ve nefes darlığı şiddetli alt solunum yolu enfeksiyonuna kadar değişen semptomların yaşanmasına sebep olmaktadır. Ancak gebelik ve doğum sonu dönemde geçirilen COVID-19 enfeksiyonu semptomlarının klinik olarak daha şiddetli veya daha yüksek obstetrik komplikasyon prevalansına yolaçtığına dair bir kanıt yoktur. Yine kısıtlı sayıda yapılan çalışmalar anne sütünde alınan örneklerde virüsün bulamadığını göstermektedir (Deshmukh ve ark., 2020; Tuma Calil ve ark., 2020)

Covid-19'un yeni doğanlara bulaşının ana yolunun bakıcılardan gelen enfekte damlacıklar veya ikincil olarak kontamine biyolojik materyal ile temas yoluyla olduğunu göstermektedir. Covid-19 enfeksiyonun anneden fetüse dikey geçişi mümkün görünmekle birlikte buna yönelik yeteri kanıt yoktur (Zeng ve ark., 2020) COVID-19 enfeksiyonu olan annenin damlacık yolu ile yenidoğana enfeksiyon bulaştırma riski nedeniyle başlangıçta, anne ve bebeğin geçici olarak ayrılması, sağılan anne sütünün bebeğe verilmesine izin verilmesi önerilmiştir. Doğrudan emzirmeyi öneren uluslararası toplumların aksine Amerika Pediatri Akademisi emzirmede karar verme sürecini tekrar revize etmiştir. Geçici de olsa anne bebek ayrılığının hem anne hem de bebek için olumsuz sağlık ve duygusal etkileri olacağını belirtmektedir. Anne sütünde SARS-CoV-2'yi bildiren kısıtlı sayıda çalışmalar vardır. Ancak anne sütü ile COVID-19'un yenidoğanlara bulaşmasında bir aracı rolünün varlığı hala belirsizliğini korumaktadır ve hatta anne sütünde SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı koruyucu antikorların olduğu varsayılmaktadır (Cheema ve ark., 2020). Çin, İtalya, ABD ve Avustralya'da yapılan çalışmalar anne sütü örneklerinin analiz sonuçlarına göre koronavirüs antikorlarının varlığı tespit edilmiş bu yüzden enfeksiyona karşı koruyucu etkisinden dolayı yenidoğanın anne sütüyle beslenmesinin en iyisi olduğunu belirtilmiştir (Fernández-Carrasco ve ark. 2020).

Tedavi sürecinde Hidroksiklorokin kullanan semptomatik annelerin güvenli bir şekilde emzirebileceği belirtilmektedir. Remdesivir ile tedavi edilen bir bebekte hiçbir yan etki bildirilmediği. Sarilumabın anne sütüne geçmesi ile ilgili şuanda net bilgilerin bilinmediği ifade edilmektedir. Bu nedenle, anne sütünün genel güvenliği ve hem kısa hem de uzun vadeli beslenme, immünolojik, ve anne sütünün yenidoğana gelişimsel avantajları, anne sütünün bebekten uzak tutulmaması gerektiği önerilmektedir (Cheema ve ark., 2020). Wang ve arkadaşları şüpheli, tedavi edilmemiş vakalarda ve lopinavir / ritonavir tedavisi alırken emzirmeye ara verilmesi gerktiğini önermemiştir (Wang,ve ark., 2020).Bu yüzden yenidoğanın beslenme sürecinin desteklenmesi ve devam ettirilmesi, gerekirse mama veya uygun donör anne sütü ile beslenmesinin sürdürülmesi önerilmektedir (Wang, Zhou ve ark., 2020).

Covid-19 enfeksiyonu olduğundan şüphelenilen veya kanıtlanmış annelerin yeni doğan bebeklerinin ile doğumhanede ve yenidoğan ünitesinde bulunan sağlık çalışanlarının enfeksiyondan korunmaları ilgili endişelerden ötürü annenin semptom şiddetine göre emzirme sürecinin başlatılması ve desteklenmesi sürecinde karar vermek sıkıntılı bir hal almaktadır. Anne sütü yoluyla dikey bulaşma riskinin yüksek olduğunu bildiren birkaç çalışma mevcuttur. Bu nedenle şüpheli durumlarda anne ile yeni doğanın ayırmak ve emzirmeye ara verilmesi önerilmektedir. Çalışmalar, emzirmenin ya da sütün sağılması işlemlerinin ancak

annenin Covid-19 için negatif PCR testi yapılması durumunda izin verilmesini tavsiye etmektedir. Anne PCR testi pozitif ise yeni doğanın beslenmesi için bir donörden veya mama ile beslenme önerilmektedir (Tuma Calil ve ark., 2020; Wang ve ark.,2020).

Sonuç ve Öneriler

Annede COVID-19 olduğunda bebek bakımı ve beslenmesine ilişkin mevcut öneriler, anne-bebeğin ayrılması ve anne sütü beslemesinden kaçınma, ten-tene temasın erken başlatılması ve doğrudan emzirmeye kadar uzanmaktadır. Kılavuzlar olası durum değişikliğine bağlı olarak yenidoğanın beslenmesi için farklı seçenekler önermektedir.

Bunlardan biri; anne veya bakım verenin doğrudan emzirmesi diğer bir seçenek bebeğin bakım sürecinde başka birinden destek almak ve sağılmış anne sütünü yenidoğanın beslenmesinde kullanmak. Son olarak bebek doğrudan anne sütüyle beslenmez ve sağlan süt bebeğe verilmez. Bu yüzden sürecin başlatılması için ebeveynler ve sağlık ekibinin ortak karar vermesi tavsiye edilmektedir. Annenin durum değişikliğine bağlı olarak alınan kararlar da sonrasında değişebilmektedir (Mei Ng ve ar., 2020).

Cochrane veri tabanında 19 ülkenin ulusal klinik uygulama kılavuzlarının COVID-19 gebe ve doğum sonrası anne ve bebek bakımı ile ilgili verileri incelendiğinde, COVID-19'da anne ile bebek arasında ten teması, doğumdan sonra sağlıklı bebeklerin anneden ayrılması ve emzirme konularında bakım uygulamaları konusunda ortak bir fikir birliğine varılamadığını göstermektedir (Cochrane Pregnancy and Childbirth, 2020).

Doğum sonrası emzirme sürecinin başlatılmasına karar verme aşamasında annenin klinik koşullarda emzirmeye istekli olması durumunda emzirmenin başlangıcı ve devamının hekim önerisi ile birlikte kadın ve ailesi tarafından belirlenmesi gerektiği önerilmektedir. Bu yüzden annenin emzirme öncesi dikkatle ellerini yıkaması ve emzirme sırasında tıbbi maske kullanması konusunda eğitim verilerek bilgilendirilmesi gerektiği tavsiye edilmektedir (CDC, 2020; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2020).

Brezilya Jinekoloji ve Obstetrik Dernekleri Federasyonu (Febrasgo), mevcut kanıtlar ve tavsiyelere dayanarak, emzirmenin faydalarının anne sütü yoluyla virüs bulaşma olası risklerinden daha ağır bastığını vurgulamaktadır (Mariani Neto, 2020; Organização Mundial de Saúde. 2020).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) yakın zamanda güncellenen kılavuzlar çerçevesinde, şüpheli veya doğrulanmış COVID-19 enfeksiyonu olan annelerin doğrudan emzirmeye başlanması ve devam etmesi için teşvik edilmesini önermektedir (DSÖ COVID-19 Yönetimi).

Amerikan Pediatri Akademisi emzirmek isteyen annenin bu konusunda desteklenmesini ve emzirmenin devam ettirilmesi gerektiğini belirtmektedir. Ayrıca ilk bir saat enfekte anne ile yenidoğanın ten temasından ve emzirmeden kaçınılması gerektiği eğer asemptomatik bir anne ve yenidoğan söz konusu ise iki metrelik bir mesafe olması koşulu ile aynı odada kalmaları tavsiye edilmektedir. Anne emzirme konusunda kendine güvenmiyorsa meme sağılır ve sağılan sütün bebeğe verilmesi önerilmektedir (Puopolo ve ark., 2020).

COVID - 19 olan bir annenin ancak sıkı enfeksiyon kontrol önlemleri altında doğrudan emzirmesi gerektiği önerilmektedir. Eğer COVID - 19 olan bir anne yenidoğana bakamayacak kadar şiddetli semptomlar gösteriyorsa anne ve yenidoğanı ayrı ayrı değerlendirip ve anne sütünün sağıldıktan sonra yenidoğana verilmesini önerilmektedir (Davanzo ve ark., 2020).

Covid-19 şüphesi olan veya doğrulanan anneler, gerekli tüm bilgileri aldıktan sonra, yenidoğanı emzirmeyi seçebilir, anne sütünü sağılabilir ve profesyonel veya sağlıklı bir anneden yenidoğanın beslenmesini istenebilir veya hatta anne emzirmenin gerçekleşmemesini isteyebilir. Annenin seçim ne olursa olsun, yargılamadan saygı gösterilmelidir. Puerperal kadınlar genellikle çok zor bir dönemden geçiyor, kırılgan, teşhislerinden ve bunun doğurabileceği sonuçlardan korkuyorlar. Her zaman çocukları için en iyi olanı seçeceklerdir. Bu nedenle, seçimleri onların ruh halini yansıtır ve ne olursa olsun dikkate alınmalıdır (Tuma Calil ve ark. 2020). Mevcut bilimsel belirsizlik karşısında, anne-bebek ayrılığı ve emzirme gibi perinatal yönetim kararları, ebeveynleri ortak karar alma sürecine dahil etmelidir (Pissarra ve ark., 2020).

Yapılan çalışmalar; COVID-19'un anne sütü yoluyla bulaşmadığını gösteriyor. Emzirmenin faydaları, COVID-19 salgını sırasında olası risklerden ağır basar ve hatta bebeği ve anneyi koruyabilir (Lubbe ve ark., 2020). Çin'de yapılan bir çalışmada, sezaryen doğum yapan COVID-19'lu annelerin dikey

bulaş ile bebeklerinin enfekte olmadığını ayrıca yenidoğanların amniyon sıvısı, göbek kordonu kanı ve nazofaringeal sürüntü örneklerinde virüsün her zaman negatif olduğu belirtilmiştir (Chen ve ark. 2020).

Çalışmalar genel olarak; anne veya yenidoğanın sağlık durumu birlikte değerlendirilmesini, gerekmedikçe ayrılmamalarını bir arada olmasını ve uygun solunum hijyen önlemleriyle doğrudan emzirmeyi tavsiye etmektedir (Ritu Cheema ve ark., 2020). Annenin sağlığı doğrudan emzirmeye izin vermiyorsa, anne sütü önceden sağılmalı ve pastörize edilmeden saklanmalıdır. Ayrıca yenidoğanın beslenmesini sağlamak için süt bankaları da önerilmektedir (Fernández-Carrasco ve ark., 2020).

Kaynakça

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim considerations for infection prevention and control of coronavirus disease 2019 (COVID19) in inpatient obstetric healthcare settings. 25.10.2020 Erişim tarihi. https://coronavirus.dc.gov/sites/default/files/dc/sites/coronavirus/publication/attachments/Guidance%20for%20Pregnant%20Women%20 COVID19%20%281%29.pdf
2. Cheema R., Partridge E., Kair L.R., Kuhn-Riordon K.M., Silva A. I., Bettinelli M. E., Chantry C. J., Underwood M. A., Lakshminrusimha S., Blumberg D., Protecting Breastfeeding during the COVID-19 Pandemic, Am J Perinatol., 2020 Jul 21. doi: 10.1055/s-0040-1714277.
3. Chen H. Guo J. Wang C. Luo F., Yu X., Zhang W., Li J., Zhao D., Xu D., Gong Q., Liao J., Yang H., Hou W., Yuanzhen ZhangClinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. Lancet. 2020; https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3
4. Clinical Management for Pregnant Women and Newborns with Novel Coronavirus Pneumonia in Tongji Hospital, China. CURR MED SCI 40, 285–289 (2020). https://doi.org/10.1007/s11596-020-2174-4
5. Cochrane Pregnancy and Childbirth,2020 COVID-19 Review of national clinical practice guidelines for key questions relating to the care of pregnant women and their babies. . 26.10.2020, Erişim tarihi: https://pregnancy.cochrane.org/sites/pregnancy.cochrane.org/files/public/uploads/covid_pcg_powerpoint_results_final_0.pdf .
6. Davanzo R, Moro G, Sandri F, Agosti M, Moretti C, Mosca F. Breastfeeding and coronavirus disease-2019: Ad interim indications of the Italian Society of Neonatology endorsed by the Union of European Neonatal & Perinatal Societies, , First published:03 April 2020, Citations: 3. https://doi.org/10.1111/mcn.13010
7. Deshmukh V., Tripathi S.C., Pandey A., Deshmukh V., Vykoukal J., Patil A., Sontakke B., COVID-19: a conundrum to decipher, Eur Rev Med Pharmacol Sci 2020; 24 (10): 5830-5841, DOI: 10.26355/eurrev_202005_21378
8. Fernández-Carrasco F. J., Vázquez-Lara J. M., González-Mey U., Gómez-Salgado J., Parrón-Carreño T., Rodríguez-Díaz L., Coronavirus Covid-19 infection and breastfeeding: an exploratory review, Rev Esp Salud Pública. 2020; Vol. 94: 27 de mayo e1-9. Erişim tarihi 26.10.2020, https://www.mscbs.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/VOL94/REVISIONES/RS94C_202005055.pdf.
9. Kimberly A Lackey 1, Ryan M Pace 1, Janet E Williams 2, Lars Bode 3, Sharon M Donovan 4, Kirsi M Järvinen 5, Antti E Seppo 5, Daniel J Raiten 6, Courtney L Meehan 7, Mark A McGuire 2, Michelle K McGuire (2020). SARS-CoV-2 and human milk: What is the evidence? Matern Child Nutr, 2020 May 30;16(4):e13032. doi: 10.1111/mcn.13032
10. Lubbe W., Botha E., Niela-Vilen H., Reimers P., Breastfeeding during the COVID-19 pandemic – a literature review for clinical practice, Lubbe et al. International Breastfeeding Journal (2020) 15:82, https://doi.org/10.1186/s13006-020-00319-3
11. Mariani Neto, C. Nótula complementar sobre COVID-19 e aleitamento materno. FEBRASGO, 18 Março 2020. 25.10.2020. Erişim tarihi: https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/949-notula-complementar-sobre-covid-19-e-aleitamento-materno
12. Mei Ng Y.P., Low Y.F., Goh X.L., Fok D., Amin Z., Breastfeeding in COVID-19: A Pragmatic Approach, Am J Perinatol. 2020 Nov;37(13):1377-1384. doi: 10.1055/s-0040-1716506. Epub 2020 Sep 8.

13. Organização Mundial de Saúde. COVID 19: recomendações da OMS para assegurar o contato mãe-bebê depois do parto e no aleitamento materno -Instituto Europeu de Saúde Mental Perinatal. 25.10.2020. Erişim tarihi: https://saudementalperinatal.com/covid-19-recomendacoes-daoms-para-assegurar-o-contato-mae-bebe-depois-do-parto-e-no-aleitamento-materno/.
14. Pissarra S., Rosário M., Moucho M., Soares H. (2020). Perinatal management of SARS-CoV-2 infection in a level III University Hospital, The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine Latest Articles, https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1786526
15. Pereira, A., Cruz-Melguizo, S., Adrien, M., Fuentes L., Marin E., Forti A., Perez-Medina T., Breastfeeding mothers with COVID-19 infection: a case series. Int Breastfeed J 15, 69 (2020). https://doi.org/10.1186/s13006-020-00314-8
16. Puopolo KM, Hudak ML, Kimberlin DW, Cummings J. Initial guidance: management of infants born to mothers with COVID-19. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn, Section on Neonatal Perinatal Medicine, Committee on Infectious Diseases, 25.10.2020.Erişimtarihi:https://downloads.aap.org/AAP/PDF/COVID%2019%20Initial%20Newborn%20Guidance.pdf
17. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Coronavirus (COVID-19) infection in pregnancy. Information for healthcare professionals. Version 1: Published Monday 25.10.2020. Erişim tarihi. https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/coronavirus-covid-19-virus-infection-in-pregnancy-2020-03-09.pdf
18. Giuliani C., Volsi P.L., Brun E., Tonutti L., Bartolo P.D., Napoli A., Breastfeeding during the COVID-19 pandemic: Suggestions on behalf of woman study group of AMD, Full Length Artıcle| Volume 165, 108239, JULY 01, 2020, DOI:https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108239.
19. Tuma Calil V.M.L., Jornada Krebs V.L, Brunow de Carvalho W., Guidance on breastfeeding during the Covid-19 pandemic, REV ASSOC MED BRAS 2020; 66(4):541-546, http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.66.4.541
20. Wang L., Shi Y., Xiao T., Fu J., Feng X., Mu D., Q. Feng, Hei M., Hu X., Li Z., Lu G., Tang Z., Wang Y., Wang C., Xia S., Xu1 J., Yang Y., Yang J., Zeng M., Zheng J., Zhou W., Zhou X., Zhou X., Du L., Lee S. K., Zhou W. , Working committee on perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection (First Edition) Ann Transl Med, 8 (3) (2020), p. 47, 10.21037/atm.2020.02.20, doi: 10.21037/atm.2020.02.20
21. Wang, S., Zhou, X., Lin, X., Wang S., Zhou X., Lin X., Liu Y., Wu J., . Sharifu L.M, Hu X., Rong Z., Liu W., Luo X., Chen Z., Zeng W., Chen S., Ma D., Chen L., Feng L., Experience of
22. World Health Organization, Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020., Erişim tarihi 10.10.2020 Available at: https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196
23. Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J, et al. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Pediatr. 2020;E1-E3. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.0878

Presentation ID/Sunum No= 73

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Hemşirelik Öğrencilerinin Dijital Okuryazarlık Düzeylerinin Tamamlayıcı ve Alternatif Tıbba Karşı Tutumlarına Etkisi

Aslı AKDENİZ KUDUBEŞ[1], Murat BEKTAŞ[2], Dijle AYAR[3], İlknur BEKTAŞ[4]

[1]Öğr. Gör. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği AD, İzmir, Türkiye, asliakdeniz@hotmail.com, 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
[3]Dr. Öğretim Üyesi, Dokuz Eylül Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği AD, İzmir, Türkiye, dijleozer87@gmail.com
[4]Öğr. Gör. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği AD, İzmir, Türkiye, ilknurbektas23@gmail.com

Özet

Amaç: Hemşirelik öğrencilerinin dijital okuryazarlık düzeylerinin tamamlayıcı ve alternatif tıbba karşı tutumlarına etkisini belirlemektir. Yöntem ve Gereçler: Çalışma 640 hemşirelik öğrencisi ile yürütülmüştür. Öğrencilere Hemşirelik Öğrencisi Bilgi Formu, Dijital Okuryazarlık Ölçeği ve Bütüncül Tamamlayıcı ve Alternatif Tıbba Karşı Tutum Ölçeği doldurtulmuştur. Verilerin analizinde, ortalama ve yüzdelik hesaplamalar, Pearson korelasyon analizi, doğrusal regresyon analizi, VIF ve tolerans analizi ile değerlendirilmiştir. Bulgular: Çoklu regresyon analizinde değişkenler arasındaki ilişkiye göre beş model oluşturulmuştur. Dijital Okuryazarlık Ölçeğindeki alt boyutlarının her biri ayrı bir model olarak belirtilmiştir. Son modelde ise dijital okuryazarlık ölçeği toplam puanın tamamlayıcı ve alternatif tıbba karşı (TAT) tutumlarına etkisi belirlenmiştir. Birinci model TAT tutumlarını 0,139, ikinci model 0,107, üçüncü model 0,130, dördüncü model 0,098 ve son model 0,232 kat etkilediği belirlenmiştir. Sonuç: Hemşirelik öğrencilerinin dijital okuryazarlık düzeylerinin TAT tutumlarını etkilediği belirlenmiştir. Teknolojik gelişmelere açık olan hemşirelik adaylarının TAT yöntemlerine yönelik bilgi ve tutumlarının birçok faktörden etkilendiği için bu faktöreleri inceleyen çalışmaların yapılması önemlidir.

Anahtar Kelimeler: hemşirelik, hemşirelik öğrencisi, dijital okuryazarlık, tamamlayıcı ve alternatif tıp

The Effect of Digital Literacy Levels of Nursing Students on Complementary and Alternative Medicine Attitudes

Abstract

Purpose: This study was to determine the effect of digital literacy levels of nursing students on complementary and alternative medicine attitudes. Methods: The study was carried out with 640 nursing students. Nursing Student Information Form, Digital Literacy Scale, and Integrative and Alternative Medicine Scale were completed. In the analysis of the data, mean and percentage calculations were evaluated by Pearson correlation analysis, linear regression analysis, VIF and tolerance analysis. Results: In the multiple regression analysis, five models were formed according to the relationship between the variables.

Each of the sub-dimensions of the Digital Literacy Scale has been identified as a separate model. In the last model, the effect of total score on digital literacy scale was determined to be complementary and against alternative medicine (TAT). First model TAT attitudes were determined as 0.139, second model 0.107, third model 0.130, fourth model 0.098 and final model 0.232 fold. Discussion and Conclusion: It was determined that digital literacy levels of nursing students affect TAT attitudes. Since the knowledge and attitudes of nursing candidates who are open to technological developments are affected by many factors, it is important to conduct studies that examine these factors.

Keywords: nursing, nursing student, digital literacy, complementary and alternative medicine

Giriş

Günümüzde kablosuz internet teknolojileri ve mobil teknolojileri içeren birçok farklı teknoloji kullanılmaktadır. Özellikle internet teknolojileri sayesinde bireyler çok sayıda web sayfası aracılığı ile farklı bilgilere kolaylıkla ulaşmaktadır. Son zamanlarda eğitim, sağlık, iş ve özel sektör alanında bireysel internet kullanımı artmaktadır. Bireylerin sağlık sistemleri ile ilgili bilgilenmek, haberleri okumak, görüşleri dile getirmek gibi farklı amaçlar için interneti kullandığı görülmektedir [1]. İnternet sayfalarının tümü aynı düzeyde güvenilir olma özelliğine sahip olmayabilir. İnternet ortamında çeşitli amaçlara hizmet etmekte olan farklı kullanıcı profilleri yer almaktadır. Bu profiller nedeniyle kişiler, dolandırılma, yanlış yönlendirilme, sanal zorbalık, kişisel bilgilerin korunmaması, zararlı yazılımlar gibi bazı olumsuz davranışlara uğrayabilmektedir [1]. Bu nedenle kişilerin; internet teknolojilerini kullanarak bilgiye ulaşmada dikkat etmeleri ve dijital okuryazarlık becerilerine sahip olmaları gerekmektedir [2,3].

Dijital okuryazarlık, doğru bilgilere ulaşmak, paylaşımda bulunabilmek, eğitim sürecine teknolojiyi dâhil etmede farklı teknolojilerin doğru kullanılabilmesi için becerilere sahip olmaktır [4]. Literatürde yükseköğretimde dijital okuryazarlığın incelendiği çalışmalarda, dijital okuryazarlığın öneminin arttığı ve kişilerin karşılaştıkları dijital sorunları çözümleyebilmek için, dijital okuryazarlık bilişsel becerilerine sahip olmaları gerektiği vurgulanmaktadır [5]. Özellikle sağlıkla ilgili bilgiye ulaşmada digital okuryazarlık becerilerinin gelişmiş olması, güvenilir kaynaklara ulaşma açısından önem taşımaktadır [6].

Bireyler bir sağlık problemi ile karşılaştıklarında çözüm arama çabasına girmektedirler. Bu çözüm önerileri için modern tıbba ya da tamamlayıcı alternatif tıp uygulamalarına başvurmaktadırlar [6]. Tamamlayıcı ve alternatif tıp (TAT), mevcut sağlık sisteminin dışındaki tüm sağlık uygulama ve yöntemlerini, değer ve inançlarını kapsayan bir alan olmakla birlikte, aromaterapi, masaj, akupunktur gibi bir çok yöntemi içermektedir [7]. Günümüzde sağlığı korumak, hastalıkları iyileştirmek, mevcut tıbbi tedaviyi desteklemek gibi çeşitli nedenlere bağlı olarak TAT yöntemlerine başvurulmaktadır [8]. Sağlık sisteminin bir üyesi olan hemşirelerin, bakım verdikleri bireylerin kullandıkları TAT yöntemlerinin kullanım amaçlarının, etkilerinin, risklerinin doğru anlatılmasında sorumlulukları vardır [9]. Bu önemli görevleri nedeniyle hemşirelerin ve eğitim sürecinde olan hemşire adaylarının bu yöntemlere yaklaşımını belirlemeye yönelik bilgi ve tutumlarının araştırılması gerekmektedir [10]. Teknolojik gelişmelere açık olan hemşirelerin ve hemşirelik adaylarının TAT yöntemlerine yönelik bilgi ve tutumları birçok faktörden etkilenmektedir. Bu faktörlerden biri de TAT'a yönelik bilgiye kolaylıkla ulaşmalarını sağlayan dijital teknolojilerin kullanımı ve digital okuryazarlık durumudur. Sağlık profesyonellerinin digital okuryazarlığı arttıkça doğru ve etkili TAT yöntemlerinin yer aldığı kaynaklara ulaşma şansı artmakta ve bakım verdiği hastaları doğru şekilde yönlendirmektedir [10].

Günümüzde bilgi hızzlı bir şekilde yayılmakta, güvenilir olmayan, doğruluğu ispatlanmayan yanlış bilgilendirilmeler kişiler için yanıltıcı sonuçlar ortaya çıkarabilmektedir. Özellikle sağlık alanına yönelik ulaşacakları yanlış bilgiler bireyler için olumsuz durumlar yaratabilmektedir. Bu nedenle, sağlık alanında çalışan profesyonellerin dijital okuryazarlık becerilerinin geliştirilmesi, yaşanabilecek olumsuzların önüne geçebilmek adına önem taşımaktadır [11]. Sağlık profesyonellerinin dijital okuryazarlık ve TAT kullanımı durumlarını ayrı ayrı inceleyen birkaç çalışmanın var olduğu [11,12], ancak hem dijital okuryazarlık durumu hem de TAT kullanımını inceleyen ve hemşirelik öğrencilerine yönelik yapılan çalışmaların olmadığı görülmektedir. Bu nedenle hemşirelik adaylarının dijital okuryazarlık düzeylerinin tamamlayıcı ve alternatif tıbba karşı tutumlarına olan etkisinin incelendiği araştırmalara gereksinim duyulmaktadır.

Yöntem

Araştırmanın Amacı

Hemşirelik öğrencilerinin dijital okuryazarlık düzeylerinin tamamlayıcı ve alternatif tıbba karşı tutumlarına etkisini incelemek amacıyla yapılmıştır.

Araştırmanın Tipi

Bu çalışma tanımlayıcı-kesitsel olarak yapılmıştır.

Araştırmanın Örneklemi

Bu çalışma, bir üniversitenin hemşirelik fakültesi öğrencileri ile Kasım 2018-Ocak 2019 tarihleri arasında yürütülmüştür. Çalışma için gerekli olan örneklem hesaplaması GPOWER 3,0 istatistik analiz programında anlamlılık düzeyi 0,05, gücü %80 ve 0,02 etki büyüklüğünde iki değişken baz alınarak çok boyutlu doğrusal regresyon analizi için gerekli olan örneklem büyüklüğü 485 hemşirelik öğrencisi olarak belirlenmiştir. Çalışma değişkenlerinin daha net belirlenebilmesi için toplam 640 hemşirelik öğrencisi çalışmaya dâhil edilmiştir. Araştırmaya katılmaya gönüllü olan, 18 yaş üzerinde olan ve hemşirelik fakültesi öğrencisi olan kişiler araştırma kapsamına alınmıştır.

Veri Toplama Araçları

Çalışma verilerinin toplanmasında; Hemşirelik Öğrencisi Bilgi Formu, Dijital Okuryazarlık Ölçeği ve Bütüncül Tamamlayıcı ve Alternatif Tıbba Karşı Tutum Ölçeği kullanılmıştır.

Hemşirelik Öğrencisi Bilgi Formu: Altı sorudan oluşmaktadır, ilk üç soru öğrencilerin sosyo-demografik (yaş, cinsiyet, eğitim durumu) özelliklerini içermekte, diğer sorular ise öğrenim gördükleri yıl, hemşirelik yapma durumları ve tamamlayıcı ve alternatif tıp kullanma durumlarına yönelik sorular içermektedir.

Dijital Okuryazarlık Ölçeği (DOYÖ): Ng (2012) tarafından geliştirilen ve Hamutoğlu ve arkadaşları (2017) tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenirlilik çalışması yapılan 17 maddeden ve 4 alt boyuttan oluşan 5'li Likert tipi bir derecelendirme kullanılan bir ölçektir. Ölçğin; tutum, teknik, bilişsel ve sosyal olmak üzere dört alt boyutu bulunmaktadır. DOYÖ'den alınan puanın artması, yüksek dijital okuryazarlık düzeyini göstermektedir. Ölçeğin Cronbach Alpha kat sayısı 0,93'tür. Tutum, Teknik, Bilişsel ve Sosyal alt boyutlarının Dijital okuryazarlık örtük değişkenin anlamlı birer yordayıcısı olması nedeniyle Bütüncül Tamamlayıcı ve Alternatif Tıbba Karşı Tutum Ölçeği üzerinde etkisi bulunmaktadır. DOYÖ tutum alt boyutundan yüksek puan alan öğrenciler uygun kaynaklara yönelme tutumu sergilemekte ve etkili olmayan TAT uygulamalarının farkında olabilmektedir. DOYÖ teknik alt boyutundan yüksek puan alan öğrenciler teknolojinin teknik yönlerine ilgi duymakta, yeni teknolojileri takip etmekte böylelikle yeni TAT uygulamalarını takip edebilmektedir. DOYÖ bilişsel alt boyutundan yüksek puan alan öğrenciler teknolojik etkinliklerle işbirliği içerisinde olabilmekte ve gelişmekte olan TAT uygulamalarına ulaşabilmektedir. DOYÖ sosyal alt boyutundan yüksek puan alan öğrenciler ise siber güvenlik, yanlış içerikler ve araştırma konularına yönelik farkında olmakta böylelikle uygun olmayan TAT uygulamalarının bilincinde olmaktadır [3,13].

Bütüncül Tamamlayıcı ve Alternatif Tıbba Karşı Tutum Ölçeği: Hyland ve arkadaşları (2003) tarafından geliştirilmiş ve Erci (2007) tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenirliliği yapılan ölçek 11 sorudan oluşmaktadır. 6'lı likert tipte bir ölçektir. Ölçeğin Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp (TAT) ve Bütüncül Sağlık (BS) olmak üzere iki alt boyutu bulunmaktadır. Ölçekten en az 11, en fazla 66 puan alınabilmektedir. Ölçeğin puanı azaldıkça tamamlayıcı ve alternatif tıbba karşı pozitif tutum artmaktadır. Ölçeğin Cronbach Alpha kat sayısı 0,72'dir [14,15].

Araştırmanın Etik Yönü

Bu çalışma bir üniversitenin Girişimsel Olmayan Etik Kurulundan alınan onay sonucunda 4348-GOA-2018/28-03 karar numarası ile yapılmıştır. Hemşirelik öğrencilerinden çalışmayı katılmayı kabul ettiklerine dair sözlü ve yazılı onam alınmıştır. Ayrıca çalışmada kullanılan ölçeklerin yazarlarından izin alınmıştır.

Verilerin Analizi

Tanımlayıcı verilerin değerlendirilmesinde ortalama ve yüzdelik hesaplamalar kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir. Normal dağılım için Shapiro Wilks testi kullanılmıştır. Dijital

okuryazarlık ile bütüncül tamamlayıcı ve alternatif tıbba karşı tutum arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile, dijital okuryazarlık durumunun bütüncül tamamlayıcı ve alternatif tıbba karşı tutumunu yordama düzeyi doğrusal regresyon analizi ile, Dijital okuryazarlık ile bütüncül tamamlayıcı ve alternatif tıbba karşı tutum arasında çoklu bağlantının olup olmadığı VIF ve tolerans analizi ile değerlendirilmiştir. korelasyon analizi sadece bir değişkende artış/azalma olurken diğerinde artış/azalma olup olmadığını göstermektedir. Ancak bir değişkendeki artışın/azalışın diğerindeki artış/azalışa neden olup olmadığını göstermemektedir. Bir değişkendeki değişimin diğer değişkende değişime neden olduğunu gösteren analizin regresyon olması nedeniyle kullanılmıştır.

Bulgular

Öğrencilerin tanımlayıcı özellikleri incelendiğinde, yaş ortalamasının 21,52+1,20 olduğu, %79,2'sinin kadın olduğu ve %58,6'sının birden çok kez tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulaması kullandığı belirlenmiştir (Tablo 1). Dijital Okuryazarlık Ölçeği ve Bütüncül Tamamlayıcı ve Alternatif Tıbba Karşı Tutum Ölçeği puan ortalamaları arasında cinsiyet, eğitim durumu ve TAT kullanma durumu gibi değişkenlere göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p>0,05$), Dijital Okuryazarlık Ölçeği ile öğrenim gördüğü yıl arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 1. Hemşirelik Öğrencilerinin Sosyodemografik Özelliklerinin Dijital Okuryazarlık Düzeylerinin Tamamlayıcı Ve Alternatif Tıbba Karşı Tutumlarına Etkisi

Hemşirelik Öğrencilerinin Sosyodemografik Özellikleri	**Dijital Okuryazarlık Düzeyi**				**Tamamlayıcı Ve Alternatif Tıbba Karşı Tutum**			
	n	**Ort + SD**	**t**	**p**	**n**	**Ort + SD**	**t**	**p**
Cinsiyet								
Kadın	507	63,89 + 8,85			507	27,32 + 5,83		
Erkek	133	64,57 + 11,49	0,628	0,531	133	28,01 + 6,86	1,168	0,243
TAT Kullanma Durumu								
Hiç kullanmadım	184	64,04 + 9,81			184	27,82 + 5,90		
Bir kez kullandım	81	64,16 + 9,72	0,008	0,992	81	27,54 + 5,67	0,512	0,600
Birden çok kez kullandım	375	64,01 + 9,25			375	27,27 + 6,22		
Öğrenim gördüğü yıl								
3.sınıf	55	65,98 + 6,15	2,305	0,024	55	26,41 + 5,34	1,345	0,179
4.sınıf	585	63,85 + 9,70			585	27,56 + 6,12		
Eğitim Durumu			**U**	**p**			**U**	**p**
Anadolu Lisesi	636	64,05 + 9,48			636	27,49 + 6,07		
			867,000	0,278			686,000	0,111
Sağlık Meslek Lisesi	4	61,00 + 2,00			4	24,00 + 2,00		

Çoklu regresyon analizinde değişkenler arasındaki ilişkiye göre beş model oluşturulmuştur. Dijital Okuryazarlık Ölçeğindeki alt boyutların her biri ayrı bir model olarak belirtilmiştir. Son modelde ise dijital okuryazarlık ölçeği toplam puanın tamamlayıcı ve alternatif tıbba karşı (TAT) tutumlarına etkisi belirlenmiştir. Dijital okuryazarlık ölçeğinden alınan toplam puan arttıkça dijital okuryazarlık durumu artmakta ve TAT tutum ölçeğinden alınan toplam puan azaldıkça TAT'a yönelik pozitif tutum artmaktadır.

Birinci modelde dijital okuryazarlık ölçeği tutum alt boyutu hemşirelik öğrencilerinin TAT tutumlarının %1,9'unu etkilerken, dijital okuryazarlık tutumunun artmasının TAT tutumlarını 0,139 (β=-0,139) kat arttırdığı belirlenmiştir. İkinci modelde dijital okuryazarlık ölçeği teknik alt boyutu hemşirelik öğrencilerinin TAT tutumlarının %1,1'ini etkilerken, teknik bilgilerinin artmasının TAT tutumlarını 0,107 (β=-0,107) kat arttırdığı belirlenmiştir. Üçüncü modelde dijital okuryazarlık ölçeği bilişsel alt boyutu hemşirelik öğrencilerinin TAT tutumlarının %1,7'sini etkilerken, bilişsel durumun artmasının TAT tutumlarını 0,130 (β=-0,130) kat arttırdığı belirlenmiştir. Dördüncü modelde dijital okuryazarlık ölçeği sosyal alt boyutu hemşirelik öğrencilerinin TAT tutumlarının %1,0'ini etkilerken, sosyal durumun artmasının TAT tutumlarını 0,098 (β=0,098) kat azalttığı belirlenmiştir. Beşinci Modelde dijital okuryazarlık ölçeği tutum, teknik, bilişsel ve sosyal alt boyutları ile birlikte TAT tutumlarının %5,4'ünü etkilediği belirlenmiştir. Tüm faktörlerin TAT tutumlarını istatistiksel olarak anlamlı şekilde etkilediği bulunmuştur (p<0,05).

Tablo 2. Hemşirelik Öğrencilerinin Dijital Okuryazarlık Düzeylerinin Tamamlayıcı Ve Alternatif Tıbba Karşı Tutumlarına Etkisi

Dijital Okuryazarlık Düzeyi	**Tamamlayıcı Ve Alternatif Tıbba Karşı Tutum**				
	Model 1	**Model 2**	**Model 3**	**Model 4**	**Model 5**
	β	β	β		β
Tutum boyutu	-0,139*				-0,088
Teknik boyut		-0,107*			-0,066
Bilişsel boyut			-0,130*		-0,115**
Sosyal boyut				0,098**	0,208*
R	**0,139**	**0,107**	**0,130**	**0,098**	**0,232**
R^2	**0,019**	**0,011**	**0,017**	**0,010**	**0,054**
F	**1,494**	**7,334**	**10,969**	**6,161**	**8,958**
p	**0,000**	**0,007**	**0,001**	**0,013**	**0,000**
DW (1.5-2.5)	**1,748**	**1,760**	**1,762**	**1,785**	**1,776**

* p<0.01 düzeyinde anlamlı ** p<0,05 düzeyinde anlamlı

Tartışma

Bu çalışmanın bulguları, hemşirelik öğrencilerinin dijital okuryazarlık düzeylerinin tamamlayıcı ve alternatif tıbba karşı tutumlarına etkisini göstermektedir.

Bu çalışmada cinsiyet, eğitim durumu ve TAT kullanma durumu gibi değişkenlere ile DOYO ve Bütüncül Tamamlayıcı ve Alternatif Tıbba Karşı Tutum Ölçeği puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken (p>0,05), DOYO ile öğrenim gördüğü yıl arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p<0,05). Çalışmaya katılan 3. sınıf hemşirelik öğrencilerinin DOYO puanlarının 4. sınıf öğencilerine oranla daha yüksek olduğu bulunmuştur. 4. sınıf öğrencilerinin daha yoğun tempoda öğrenim görmeleri ve intörnlük uygulamaları nedeniyle aktif olarak kliniklerde zaman geçirmeleri nedeniyle teknolojik uygulamalara ulaşmak için zamanlarının az olduğu, bu nedenle dijital okuryazarlık durumlarının daha düşük çıktığı düşünülmektedir.

Bu çalışmada değişkenler arasındaki korelasyonlar göz önünde bulundurularak beş model oluşturulmuştur. Model 1; DOYO tutum alt boyutu puanları arttıkça TAT'a yönelik pozitif tutumun arttığı göstermektedir (β=-0,139). Tutum alt boyut puanı yüksek olan öğrencilerin öğrenme aktivitelerini elektronik ortamda yapmaktan daha fazla hoşlandıkları, elektronik ortamı kullandıkları için bilgiye daha hızlı ve kolay ulaştıkları belirtilmektedir. Tutum puanı yüksek olan öğrenciler bilgi ve iletişim teknolojilerini kullanarak öğrenmeyi ilgi çekici olarak görmektedirler [16]. Tutum puanı yüksek olan öğrencilerin kendi kendine öğrenme

istekleri daha fazla olmakta, bu platformları daha fazla kullanmakta ve daha fazla bilgiye ulaşmaktadır [16]. Bu durum TAT ve kullanımı konusunda tutum puanları yüksek olan öğrencilerin olmayanlara göre daha fazla öğrenmeye merak duymalarına, daha fazla araştırmalarına ve daha fazla bilgiye ulaşmalarını sağlamaktadır. Sonuçta dijital okuryazarlık tutum alt boyut puanı yüksek olan öğrencilerin tat kullanımı konusundaki bilgileride daha fazla olmaktadır. Bu durum tutum alt boyutunun sağlık okuryazarlığı için çok güçlü bir yordayıcı olduğunu ortaya koymaktadır [15]. Doğru sağlık uygulamalarının öğrenilmesinde ve uygulanmasında dijital okuryazarlık ve sağlık okuryazarlığı arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır [17]. Dijital okuryazarlık düzeyinin artmasının sağlıklı ve sağlıksız davranışların belirlenmesinde önemli bir değişken olduğunu belirlenmiştir [17]. Dijital okuryazarlık kapsamında bilgi ve iletişim teknolojilerini kullanma durumunun ve istekliliğin artması doğru kaynaklara ulaşmayı sağlamaktadır. Böylelikle, doğru kaynaklara nasıl ulaşacağını bilen öğrenciler güvenirliği düşük olan bazı tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamalarının farkında olmasını sağlayarak TAT uygulamalarına yönelik pozitif tutumun artmasını sağladığı düşünülmektedir.

Model 2; DOYO teknik alt boyutu puanları arttıkça TAT'a yönelik pozitif tutumun arttığını göstermektedir (β=-0,107). Öğrencilerin sağlıkla ilgili yeni bilgiler öğrenmede dijital platformları kullanmak için gerekli olan teknik becerilere sahip olması teknik alt boyut düzeylerini arttırmaktadır [16,17]. Bu platformlardan biri olan mobil teknolojilerin (Cep telefonları, PDAs, Ipadler, akıllı telefonlar..vb) TAT uygulamalarına yönelik bilgilere ulaşırken sıklıkla kullanıldığı görülmektedir [3]. İnternetten doğru bilgiyi elde etmeye yönelik araştırma ve değerlendirme becerilerine sahip olan hemşirelik öğrencileri güvenli TAT uygulamalarına ulaşma konusunda da yeterli olmaktadır [16]. Böylelikle yanlış bilgileri ayırtedicilik düzeyi yüksek olan öğrencilerin TAT uygulamalarına yönelik pozitif tutum geliştirdikleri düşünülmektedir.

Model 3; DOYO bilişsel alt boyutu puanları arttıkça TAT'a yönelik pozitif tutumun arttığını göstermektedir (β=-0,130). Bilgi ve iletişim teknolojileri öğrenme etkinliklerinde öğrencilerin eğitici ve akranları ile işbirliği içerisinde çalışmasını destekleyen bir sistemdir. Ders anlatırken bilgi ve iletişim teknolojilerini daha çok kullanan eğiticilerle çalışan hemşirelik öğrencilerinin bilişsel alt boyut düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır [16]. Çalışmanın yürütüldüğü üniversitenin hemşirelik lisans eğitiminde bilgi ve iletişim teknolojilerinin sıklıkla kullanılmasının öğrencilerin bilişsel alt boyut düzeylerini arttırarak TAT uygulamalarına yönelik doğru bilgilere ulaşmalarını sağladığı ve TAT uygulamalarına yönelik pozitif tutum geliştirilmesine neden olduğu düşünülmektedir.

Model 4; DOYO sosyal alt boyutu puanları arttıkça TAT'a yönelik pozitif tutumun azaldığını göstermektedir (β=0,098). Literatürde dijital okuryazarlığın ve sosyal medyanın bilinçsiz şekilde kullanımının sağlığı tehdit eden bir unsur hale gelebileceği vurgulanmaktadır. Sosyal medyada kişilerin hiçbir denetim mekanizması olmaksızın sağlıkla ilgili bilgi paylaşmaları, kişilerin bu bilgilerden etkilenerek yanlış karar vermelerine, yanlış tedavi uygulamalarına veya doğru tedaviyi reddetmelerine sebep olabilmektedir [16,17]. Bunun yanı sıra kişiler TAT uygulamalarına yönelik ilk olarak sosyal medyaya danışarak ona aslında bir sağlık danışmanı görevi yüklemektedir. Günümüzde dijital okuryazarlık kadar sosyal medya kullanımının da artması nedeniyle, hemşirelik öğrencilerinin sosyal medya aracılığıyla TAT uygulamalarına yönelik güvenli olmayan bilgilere ulaşmalarının TAT'a yönelik negatif tutum geliştirmelerine neden olduğu tahmin edilmektedir.

Model 5, DOYO puanları arttıkça TAT'a yönelik pozitif tutumun azaldığını göstermektedir (β=0,232). Bu çalışmada, dijital okuryazarlık ölçeği toplam puan ortalamasının, TAT tutumlarını %5,4 etkilediği saptanmıştır. TAT kullanım durumu ve tutumlarını etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Bu faktörler arasında kullanıcı kişinin özellikleri, TAT uygulamalarına bakış açısı, sosyal çevresi, sağlık okuryazarlığı, dijital okuryazarlığı gibi faktörler yer almaktadır [15–17]. Bu nedenle, çok farklı değişkenlerden etkilenen TAT tutumlarının dijital okuryazarlıktan etkilenme oranının %5 oranlarında olmasının oldukça iyi olduğu düşünülmektedir.

Sonuç

Hemşirelik öğrencilerinin dijital okuryazarlık düzeylerinin TAT tutumlarını etkilediği belirlenmiştir. Öğrencilerin dijital okuryazarlık düzeyinin TAT kullanımına yönelik tutumlarının %5,4'ünü etkilediği saptanmıştır. Dijital okuryazarlığın TAT kullanımını etkileyen birçok faktör arasında tek başına %5,4'ünü açıklaması, TAT kullanımına yönelik tutumların önemli bir yordayıcısı olduğunu ortaya koymuştur. Teknolojik gelişmelere açık olan hemşirelik adaylarının TAT yöntemlerine yönelik bilgi ve tutumlarının birçok faktörden etkilendiği için bu faktöreleri inceleyen çalışmaların yapılması önemlidir. Ayrıca, bu faktörlerden biri olan dijital okuryazarlığı arttırmaya yönelik girişimsel çalışmaların yapılması önerilmektedir.

Kaynakça

1. Akman I, Mishra A. Gender, age and income differences in internet usage among employees in organizations. *Comput Human Behav*. 2010;26(3):482-490. doi:10.1016/j.chb.2009.12.007
2. Koltay T. The media and the literacies: media literacy, information literacy, digital literacy. *Media, Cult Soc*. 2011;33(2):211-221. doi:10.1177/0163443710393382
3. Ng W. Can we teach digital natives digital literacy? 2012. doi:10.1016/j.compedu.2012.04.016
4. Meyers EM, Erickson I, Small R V. Digital literacy and informal learning environments: An introduction. *Learn Media Technol*. 2013;38(4):355-367. doi:10.1080/17439884.2013.783597
5. Prior DD, Mazanov J, Meacheam D, Heaslip G, Hanson J. Attitude, digital literacy and self efficacy: Flow-on effects for online learning behavior. *Internet High Educ*. 2016;29(April):91-97. doi:10.1016/j.iheduc.2016.01.001
6. Mackert M, Mabry-Flynn A, Champlin S, Donovan EE, Pounders K. Health literacy and health information technology adoption: The potential for a new digital divide. *J Med Internet Res*. 2016;18(10). doi:10.2196/jmir.6349
7. Harris PE, Cooper KL, Relton C, Thomas KJ. Prevalence of complementary and alternative medicine (CAM) use by the general population: A systematic review and update. *Int J Clin Pract*. 2012;66(10):924-939. doi:10.1111/j.1742-1241.2012.02945.x
8. Xu H, Chen KJ. Complementary and alternative medicine: Is it possible to be mainstream? *Chin J Integr Med*. 2012;18(6):403-404. doi:10.1007/s11655-012-1126-7
9. Trail-Mahan T, Mao CL, Bawel-Brinkley K. Complementary and alternative medicine: Nurses' attitudes and knowledge. *Pain Manag Nurs*. 2013;14(4):277-286. doi:10.1016/j.pmn.2011.06.001
10. Yildirim Y, Parlar S, Eyigor S, et al. An analysis of nursing and medical students' attitudes towards and knowledge of complementary and alternative medicine (CAM). *J Clin Nurs*. 2010;19(7-8):1157-1166. doi:10.1111/j.1365-2702.2009.03188.x
11. George PP, Papachristou N, Belisario JM, et al. Online eLearning for undergraduates in health professions: A systematic review of the impact on knowledge, skills, attitudes and satisfaction. *J Glob Health*. 2014;4(1). doi:10.7189/jogh.04.010406
12. Hennemann S, Beutel ME, Zwerenz R. Ready for eHealth? Health Professionals' Acceptance and Adoption of eHealth Interventions in Inpatient Routine Care. *J Health Commun*. 2017;22(3):274-284. doi:10.1080/10810730.2017.1284286
13. Hamutoğlu NB, Canan Güngören Ö, Kaya Uyanık G, Gür Erdoğan D. Dijital Okuryazarlık Ölçeği: Türkçe 'ye Uyarlama Çalışması. *Ege Eğitim Derg*. 2017;18(1):408-429. doi:10.12984/egeefd.295306
14. Hyland ME, Lewith GT, Westoby C. Developing a measure of attitudes: The holistic complementary and alternative medicine questionnaire. *Complement Ther Med*. 2003;11(1):33-38. doi:10.1016/S0965-2299(02)00113-9
15. Erci B. Attitudes towards holistic complementary and alternative medicine: A sample of healthy people in Turkey. *J Clin Nurs*. 2007;16(4):761-768. doi:10.1111/j.1365-2702.2006.01655.x
16. Button D, Harrington A, Belan I. E-learning & information communication technology (ICT) in nursing education: A review of the literature. *Nurse Educ Today*. 2014;34(10):1311-1323. doi:10.1016/j.nedt.2013.05.002
17. Fetter MS. Baccalaureate Nursing Students' Information Technology Competence--Agency Perspectives. *J Prof Nurs*. 2009;25(1):42-49. doi:10.1016/j.profnurs.2007.12.005

Presentation ID/Sunum No= 97

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Olgu Sunumu: Özofagus Varis Kanamalı Bireyin Marjoy Gordon'un Fonksiyonel Sağlık Örüntüleri Modeli'ne Göre Değerlendirilmesi

[1]İlknur YÜCEL, [2]Aylin AYDIN SAYILAN, [3]Meryem SALHAOĞLU

[1/3]İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilimdalı Gastrohepatoloji Servisi
[2]Kırklareli Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu Hemşirelik Bölümü

Özet

Özofagus, yutak ile mide arasındaki bağlantıyı sağlayan 25-30 cm uzunluğunda, 2 cm çapında musküler bir borudur. Özofagus varisleri kompanse sirozların%30'u,dekompanse sirozların %60-70'inde gelişmekte olup, üst gastrointestinal sistem kanamalarının %10'undan sorumludur. Özofagus kanamalarında tedavi, sıvı elektrolit dengesinin sağlanması, kanamanın durdurulması ve komplikasyonların önlenmesine yöneliktir. Hekim tarafından önerilen medikal tedavin yanı sıra profesyonel bakımdan hemşirenin de hastayı bir bütün olarak ele alması oldukça önemlidir. Bakımın bütüncül olarak verilmesi sırasında hasta; fiziksel, ruhsal , sosyal ve zihinsel yönden bir bütün olarak alınmalıdır. 71 yaşındaki erkek hasta karın ağrısı, mide bulantısı, özofagusta yanma şikayetleri ile bir eğitim ve araştırma hastanesine başvurmuştur. Özofagus varis kanaması tanısı ile kliniğe yatırılmıştır. Olguya sağlığı algılama-sağlığın yönetimi, beslenme-metabolik durum, boşaltım, aktivite-egzersiz, bilişsel -algısal, uyku-dinlenme, kendini algılama, rol ilişki, cinsellik-üreme, başetme-stres toleransı, değer-inanç gibi 11 başlıktan oluşan Fonksiyonel Sağlık Örüntüleri Modeli'ne göre hemşirelik bakımı verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Özofagus varis kanaması, M.Gordon, Fonksiyonel Sağlık Örüntüleri Modeli, Hemşirelik Bakımı

Abstract

The esophagus is a muscular tube of 25-30 cm in length and 2 cm in diameter that provides the connection between the pharynx and stomach. Esophageal varices develop in 30% of compensated cirrhosis and 60-70% of decompensated cirrhosis, and are responsible for 10% of upper gastrointestinal system bleeding. Treatment in esophageal bleeding is aimed at maintaining fluid-electrolyte balance, stopping the bleeding and preventing complications. In addition to the medical treatment recommended by the physician, it is very important for the nurse to take the patient as a whole in professional care. It should be taken as a whole in physical, spiritual, social and mental aspects. A 71-year-old male patient was admitted to a training and research hospital with complaints of abdominal pain, nausea, and burning in the esophagus. He was admitted to the clinic with the diagnosis of esophageal varicose hemorrhage. Nursing care was provided according to the Functional Health Patterns Model consisting of 11 headings such as sleep-rest, self-perception, role relationship, sexuality-reproduction, coping-stress tolerance, value-belief.

Keywords: Esophageal varicose bleeding, M.Gordon, Functional Health Patterns Model, Nursing Care

GİRİŞ

Özofagus, yutak ile mide arasındaki bağlantıyı sağlayan 25-30 cm uzunluğunda, 2 cm çapında müsküler bir borudur (Koçak,2010;Yaraş ve ark.,2013). Özofagus varisleri kompanse sirozların %30'u, dekompanse sirozların %60-70'inde gelişmekte olup, üst gastrointestinal sistem kanamalarının %10'undan sorumludur.

Çoğu özofagus kanaması özofagusun alt ucundaki perforan venlerdeki tübüler akımın bozulması sonucu görülmektedir (Koçak,2010). Özofagus varis kanamaları özellikle ileri yaş,NSAİİ kullanımı ve buna bağlı komplikasyonlar sonucunda oluşmaktadır (Kayaçetin & Polat,2003; Çelik ve ark.,2011; Öcal ve ark.,2011). Özofagus kanamalarında tedavi, sıvı elektrolit dengesinin sağlanması, kanamanın durdurulması ve komplikasyonların önlenmesine yöneliktir (Koçak.,2010). Hekim tarafından önerilen medikal tedavin yanı sıra profesyonel bakımdan hemşirenin de hastayı bir bütün olarak ele alması oldukça önemlidir. Bakımın bütüncül olarak verilmesi sırasında hasta; fiziksel, ruhsal, sosyal ve zihinsel yönden bir bütün olarak alınmalıdır (Soydan ve ark.,2020).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından sağlığın tanımı 'sadece hastalık ve sakatlığın olmayışı değil kişinin kendisini fiziksel, sosyal ve ruhsal yönden tam bir iyilik halinde hissetmesidir.'şeklindedir (WHO,2019). Hemşirelik bakımının verilirken hastanın bir bütün olarak verilmesi ve bu konuda teorisyenlerden yararlanılması önemlidir (Velioğlu, 2012; Soydan ve ark.,2020). 1987 yılında M.Gordon yapmış olduğu bilimsel çalışmalar ışığında sağlığı algılama-sağlığın yönetimi, beslenme-metabolik durum, boşaltım, aktivite-egzersiz, bilişsel -algısal, uyku-dinlenme, kendini algılama, rol ilişki, cinsellik-üreme, başetme-stres toleransı, değer-inanç gibi 11 başlıktan oluşan Fonsiyonel Sağlık Örüntüleri adlı görüşü oluşturmuştur (Velioğlu,2012; Temel&Kutlu,2015;Bertocchi,2017). Bu olgu sunumunda 'Özofagus Varis Kanaması' tanısı almış olan bir hasta, Marjory Gordon'un 'Fonksiyonel Sağlık Örüntüleri' baz alınarak incelenmiş olup, Kuzey Amerika Hemşireler Birliği (NANDA) sınıflama sistemindeki hemşirelik tanıları kullanılarak hemşirelik bakım planı yapılması amaçlanmaktadır. Hastadan bilimsel açıdan verilerinin kullanacağı konusunda sözel onam alınmıştır.

OLGU SUNUMU

Sosyodemografik Özellikler

A.G.,71 yaşında, erkek, evli ve bir çocuk babasıdır. Lise mezunu ve emekli olan hasta büyükşehirde yaşamakta, sigara ve alkol yaşamı boyunca kullanmamıştır.

Sağlık Hikayesi

Geçmiş Sağlık Hikayesi

AG 2015 yılında Kronik Hepatit B'ye bağlı sekonder karaciğer sirozu tanısı almış olup 2016 yılında özefagus varis kanması nedeni ile bir eğitim ve araştırma hastanesine başvurmuştur. Beloc 50 mg tb oral 1*1 ve Nexium 40 mg tb oral 1*1 ilaçları kullanmaktadır. AG'nin geçirdiği ameliyat ve kaza mevcut değildir. Olgunun bilinen ilaç ve besin alerjisi yoktur.

Şimdiki Sağlık Hikayesi

Bilinen ve süre gelen bir hastalığı olmayan AG karın ağrısı, mide bulantısı, özefagusta yanma şikayetleri ile bir eğitim ve araştırma hastanesine başvurmuş. Hastanın detaylı laboratuvar sonuçları detaylı (Tablo 1) incelendi. Hastanın yaşam bulguları kalp atımı: 120/dk, kan basıncı: 90/60 mm/hg, vücut sıcaklığı: 36.2C (timpanik bölge) olarak kaydedildi. Özofagostokopi, Gastroskopi, Duedonoskopi yapılmış olup özofagial varisler grade 2, antral millimetrik multiple ülserlerin olduğu gözlemlendi. Ve hastanın Gastrohepatoloji Servisi'ne yatışı gerçekleştirildi.

Tablo 1:Hastanın detaylı laboratuvar değerleri

ESR 40 mm/saat	TSH/f T4 :1.2/12
CRP 37 mg/dl	Ferritin 20
PNL 2250/mm^3	Fe/FEBK 15/350
Lenfosit 1020 /mm^3	**T bil 0.6 mg/dL**
Hb 5.4 g/dL MCV 100 fL	**D bil 0.4 mg/dL**
Hct % 27	**AST 48 IU/L**
Plt 40.000 /mm^3	**ALT 86 IU/L**
Glikoz 98 mg/dL	ALP 120 IU/L
BUN 42 mg/dL	GGT 26 IU/L
Kreatinin 1.4 mg/dL	Albumin2.3 g/dL
Na 132 mEq/L	**Gama globulin2.2 g/dL**
K 4 mEq/L	**INR 2**

Uygulanan tedavi: Endoskopide ön kesicilerden itibaren 20 cm'den başlayıp Z çizgisi 40 cm'den (kanama nedeniyle tam değerlendirilemiyor) uzanan aralarında normal mukozanın olmadığı aktif kanayan Grade 3 özofagus varisleri görüldü. 5 adet bant ligasyonu uygulandı. Mide lümeni içinde taze kan izlendi bu nedenle lümen net değerlendirilemedi. Hastaya somostatin tedavisi (250 mikrogram/IV bolus 250 mikrogram/saat infüzyon), Proton Pompa İnfüzyon tedavisi, Seftriakson 1*2 gram tedavisi başlandı. Hasta laboratuar bulgularına uygun olarak Eritrosit ve Taze Donmuş Plazma replasmanı uygulandı. Endoskopi tedavisi ve medikal tedavi ile birlikte takiplerinde kanama kontrol altına alındı.

Olgunun Fonksiyonel Sağlık Örüntülerine Göre Değerlendirilmesi

1.Sağlığı Algılama-Sağlığın Yönetimi

AG hastalığı hakkında yeterli bilgisinin olmadığını ifade etmektedir. AG hastalığı hakkında tedaviye uyumda zorluk çıkarmamaktadır.

Hemşirelik Tanısı 1: Hastalığı hakkında Bilgi Eksikliği

Amaç: Hastanın hastalığı hakkında bilgi sahibi olmasının sağlanması

Girişimler:

*Hastaya hastalığı anlaşılabilir bir dille anlatıldı ve kendine yapılan girişimler anlatıldı. Her girişim öncesi hastaya bilgi verildi.

*Hastaya tedavisi hakkında bilgi verildi.

*Hasta soru sorması konusunda desteklendi. Hastanın serviste yattığı süre zarfında diğer ekip üyelerine hastalığı ve tedavisi hakkında soru sorduğu gözlemlendi.

2.Beslenme-Metabolik Durum

AG isimli hastanın oral alımı kapalıdır. Ağız değerlendirme rehberi puanı 9'dur.

Hemşirelik Tanısı 2: Oral alamamaya bağlı Beden Gereksinimden Az Beslenme Riski

Amaç: Hastanın yeterli düzeyde beslenmesinin sağlanması

Girişim:

*Hastanın günlük kilo takibi yapıldı. Servise ilk yattığında hasta 74 kg 1,65 cm boyundadır (BKİ:27,20 kg/m2). Serviste yattığı süre boyunca 74-75.2 kg arasındır.

*Hastaya hekim istemi ile %0,9 İzotonik Sodyum Klorür 1000 ml 1*1 intravenöz ve %5 Dextroz %0,45 Sodyum Klorür 500 ml 1*1 intravenöz olarak sıvı replasmanı yapıldı. Oral kapalı olarak hasta takip edildi.

*Hastanın sıvı-elektrolit değerleri izlendi.

*Hastaya foley katater takılarak aldığı-çıkardığı takibi yapıldı.

*Hasta defakasyon yönünden gözlemlendi.

**Günlük olarak ödem takibi yapıldı. Hastanın ilk servise yatışında ödem +3 olup serviste süre boyunca ödem +1 olarak bulunmuştur.

*Hastaya NG takıldı.

Hemşirelik Tanısı 3: Özofagus varis kanamasına bağlı Sıvı-Elektrolit Dengesizliği Riski

Amaç: Kanama ile oluşabilecek sıvı-elektrolit dengesizliğinin ortadan kaldırılması, kaldırılamıyorsa da riskin minimal düzeyde seyretmesinin sağlanması

Girişimler:

*Hastanın günlük kilo takibi yapıldı. Serviste yattığı süre boyunca 74-75.2 kg arasındır.

*Hastanın aldığı-çıkardığı takibi düzenli olarak yapıldı.

*Günlük olarak ödem takibi yapıldı. Hastanın ilk servise yatışında ödem +3 olup serviste süre boyunca ödem +1 olarak bulunmuştur.

*Kusma ve defakasyon durumundan hasta takip edildi.

*Düzenli aralıklar ile hastanın laboratuvar bulguları izlendi.

*Hastaya hekim istemi ile %0,9 İzotonik Sodyum Klorür 1000 ml 1*1 intravenöz ve %5 Dextroz %0,45 Sodyum Klorür 500 ml 1*1 intravenöz olarak sıvı replasmanı yapıldı.

Hemşirelik Tanısı 4: Oral alamamaya bağlı Oral Mukoz Membranda Değişiklik Riski

Amaç: Oral kavitenin bütünlüğünün korunması ve riskin minimal düzeye indirgenmesi

Girişimler:

*Oral mukoz membran ağız değerlendirme rehberi kullanılarak 3*1 olarak değerlendirildi (Ağız değerlendirme rehberi puanı 8-24 arasındadır. Puan 8 ise 3*1,9-19 6*1, > 20 puan ise 12*1 olarak ağız bakımı planlanmalıdır.). AG serviste yattığı süre boyunca ağız değerlendirme rehberi puanı 8-10 arasındaydı.

*Hastaya uygulanan oksijen tedavi seansları arasında oral mukoz membran 1/1 serum fizyolojik ile temizlendi.

*Hastaya takılı olan NG tüp bakımı her gün yapıldı.

3.Boşaltım

Hastanın hastaneye yatmadan önceki yaşamındaki defakasyon alışkanlığı 1/gündür. Bağırsak sesleri 4/dk'dir.

Hemşirelik Tanısı 5: Oral alamamaya bağlı Konstipasyon Riski

Amaç: Hastanın eliminasyonunun normal düzeyde devam etmesinin sağlanması

Girişimler:

*Hastanın günlük defakasyon süreci izlendi.

*Hastaya yatak içi egzersizleri öğretildi ve yapması konusunda teşvik edildi.

*Hastaya günlük kilo takibi yapıldı.

*Hastaya yeterli sıvı replasmanı yapıldı.

*Hastanın bağırsak sesleri düzenli aralıklar ile dinlendi ve kaydedildi.

*Hastaya planlanan tıbbi tedavi içerisindeki ilaçların kontrendikasyonlarında konstipasyon belirtisi olanlara dikkat edildi.

*Gerekli olacağı takdirde hekim tarafından onaylanan lavman ve laksatif ilaçlar hazır bulunduruldu. Hastanın serviste yattığı süre zarfında konstipe olmadığı gözlemlendi.

4.Aktivite-Egzersiz

AG hastaneye yatmadan önceki yaşamında düzenli egzersiz yapmadığını ifade etti. Kanamaya ve ileri yaşa bağlı olarak kendini güçsüz hissetmekte ve günlük yaşam aktivitelerini yerine getirmek için eşinden destek almaktadır.

Hemşirelik Tanı 6: İleri yaş ve Hastalık ile ilişkili güçsüzlüğe bağlı Fiziksel Mobilitede Bozulma

Amaç: Fiziksel mobilitenin devamlılığının sağlanması

Girişimler:

*Hastaya iki saatte bir pozisyon değiştirildi.

*Hastaya uygun pozisyon verildi.

*Hastaya yatak içi egzersizler (ROM) öğretildi.

*Hastaya yeterli sıvı replasmanı yapıldı.

Hemşirelik Tanı 7: İleri yaş ve hastalığa bağlı Düşme Riski

Amaç: Hastanın travmalardan korunarak düşme riskinin minimal düzeye indirilmesi

Girişimler:

*Düşme riskinin belirlenmesi konusunda düzenli aralıklar ile hastaya 'İtaki Düşme Riski Ölçeği' uygulandı. Hastanın ilk yatışındaki itaki düşme riski ölçek puanı 8 olup serviste yattığı süre boyunca itaki düşme riski ölçek puanı 8-10 arasındadır (İtaki düşme riski ölçeği toplam 51 puandır. 5'in altı düşük risk 5 ve üzeri yüksek risk olarak kabul edilmektedir.). Hastanın yatak başına düşme riski olduğunu belirten 'Dört Yapraklı Yonca' sembolü takıldı.

*Sağlık ekibi hastanın düşme riskinin bulunduğu yönünde uyarıldı.

*Hastanın yatak korkuluklarının çalışma durumu kontrol edildi ve hasta yattığı süre zarfında kapalı olarak bulunduruldu.

*Hastanın çevresinde minimal düzeyde eşya bırakıldı ve hasta için güvenli çevre sağlandı. Serviste takip edildiği süre zarfında hasta da düşme gözlemlenmedi.

Hemşirelik Tanısı 8: Özofagus varis kanamasına bağlı Aspirasyon Riski

Amaç: Hastada gelişebilecek aspirasyon riskinin minimum düzeye indirgenmesi

Girişimler:

*Hastanın ağız içi düzenli aralıklar ile kan birikintisi yönünden gözlemlendi.

*Hastaya semi-fawler pozisyonu verildi.

*Nazogastrik sonda hastane protokolüne uygun hastaya takıldı. Tespiti düzenli aralıklar ile yapıldı.

*Hastanın serviste yatış süresi boyunca başında ambu ve aspirasyon cihazı hazır bulunduruldu.

5.Uyku-Dinlenme

AG hastanede yatmadan önceki yaşamında 8 saat/gün uyuduğunu ve gündüzleri 30-45 dakika arasında kısa uykularının olduğunu ifade etti. Hasta hastanede kalmaya başladığından beri uyku düzeninin bozulduğunu uykusunun 6 saat/gün olduğunu ifade etti. Ve AG'nin gündüz uyuduğunu geceleri uyuyamadığı gözlemlendi.

Hemşirelik Tanı 9: Hastalığına ve hastane kalış sürecine bağlı Uyku Düzeninde Bozulma

Amaç: Hastanın uykusunu verimli olarak almasının sağlanması

Girişimler:

*Hastanın uyku saatleri düzenlendi. Gündüz uyumaları kısıtlanarak gece uyuması konusunda hasta desteklendi.

*Hastanın uyuması için sakin, sessiz ve loş ışıklı ortamda sağlandı.

*Hastaya uygulanacak tıbbi tedavisinin uyku saatlerine uygun olarak planlandı.

6.Bilişsel Algılama

AG yer, zaman ve kişi oryantasyonu mevcut olup Glaskow Koma Skalası puanı 15 olarak bulundu (Glaskow Koma Skalası motor cevap, sözel cevap ve göz açma durumlarının değerlendirildiği 3-15 puan arasında puanlanan bir ölçektir.).

7.Kendini Algılama-Benlik Kavramı

Hastanın serviste yatış süresi boyunca hastalığı ile ilgili yapılan tüm işlemlere olumlu olarak tepki verdiği gözlemlendi.

8.Rol İlişki

AG eşi ile birlikte yaşamaktadır. Aynı şehirde yaşamakta olan oğlu ailesi ile birlikte sık sık ziyarete etmektedir. AG'nin eşi hastanın kendisi ve oğlu ile arasının iyi olduğunu, onlar ile sık sık sosyal yaşamında planlar yaptığını ve aktiviteler düzenlediğini ifade ederken AG'nin sadece kendisine değil çevresi ile de olumlu ilişkiler içinde olduğunu söyledi. AG'nin serviste yatışı boyunca tedavisine uyum sağladığı gözlemlendi.

9.Cinsellik-Üreme

AG eşi ile birlikte yaşamakta olup aktif bir cinsel yaşamı mevcuttur.

10.Baş Etme-Stres Toleransı

Hastanın hastalığa bağlı anksiyetesi mevcut olup, durum hakkında kendisi ile ilgilenen sağlık çalışanlarına sık sık hastalığı ile ilgili sorunlar sorduğu gözlemlendi.

11.Değer ve İnanç

AG hastalığın tanrıdan geldiğini ve içinde bulunduğu sürecinde bir gün biteceğini ifade etmektedir. Hastanın sık sık dua ettiği ve dinsel kitaplar okuduğu gözlemlendi.

VAKA ANALİZİ

AG'ye 'Bilgi Eksikliği' hemşirelik tanısına yönelik yapılan girişimler sonucunda hastanın serviste yattığı süre zarfında hastalığı ve tedavisi hakkında sorular sorduğu gözlemlendi.'Beden Gereksiniminden Az Beslenme Riski''ne yönelik hemşirelik girişimleri uygulandı. Özofagus varis kanması kontrol altına alınana kadar hasta oral kapalı olarak gözlemlendi. Özofagus varis kanaması kontrol altına alındıktan sonra hastanın beslenmesi rejim 1 olarak başlatıldı. Hastanın beden kitle indeksi 27.20 kg/m2 olarak optimal aralıklarda

seyretti. ‘Sıvı-Elektrolit Dengesizliği Riski’’ne yönelik yapılan girişimler sonucunda hastanın +3 ödeminin +1 olarak gerilediği, hastaya sıvı-elektrolit dengesinin sürdürülmesine yönelik sıvı replasmanlarına devam edildi. ‘Oral Mukoz Membranda Değişiklik Riski’’ne yönelik yapılan girişimler sonucunda ağız değerlendirme rehberi ölçeği puan aralığı 8-10 arasında seyretti. Serviste yatışı sürecinde oral kavitede bozulma gözlemlenmedi. ‘Konstipasyon Riski’’ne yönelik girişimler hastaya uygulandı. Bağırsak sesleri 4/ dk olup defakasyon sıklığı 1/gün olarak devam etti. AG’nin hastanede yatışı süreci boyunca konstipe olmadığı gözlemlendi. ‘Fiziksel Mobilitede Bozulma’’ya yönelik hemşirelik girişimleri uygulandı. Hastanın yatak içi egzersizlerini öğretildiği doğrultuda yaptığı ve 2 saatte bir yatak içerisinde pozisyon değiştirdiği gözlemlendi. ‘Düşme Riski’’ne yönelik girişimler uygulandı, serviste yattığı süre zarfında hastada düşme gözlemlenmedi. ‘Uyku Düzeninde Bozulma’’ya yönelik hemşirelik girişimleri uygulandı. Fakat hastanın uykusuzluğa yönelik yaptığı şikayetler devam etmektedir.

SONUÇ

Hemşirelik mesleğinde hasta bakımı oldukça önemlidir. M.Gordon’un Fonksiyonel Örüntüleri Modeli’ne göre hastanın bakımının planlanması ve modelin alt boyunlarına göre veri analizi yapılmasının hastanın sorunlarını kısa sürede çözüme kavuşturduğu ve hastaya verilen hemşirelik bakımının sistematik bir şekilde olduğu gözlemlenmiştir.

KAYNAKÇA

Bertocchi, L., Sambo, L., Bradaschia, S., Cimolino, M., Szymska, K. ve Tumia, P. (2017). V23 Breast unit and caring, gordon nursing model and NNN taxonomies: the nursing care planning from efficacy in trials to effectiveness in clinical practice. Annals of Oncology, 28(suppl_6).

Çelik M.,Alper E.,Buyraç Z.,Arabul M.,Kandemir A.,Aslan F.,Yazıcıoğlu N.,Ünsal B.(2011).Aktif Özofagus Varis Kanamasının Kontrolünde Farmakolojik Tedavi ve Endoskopik Bandligasyonu Komplikasyonun Etkinliği.Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği,İzmir,19(1):09-11

Dünya Sağlık Örgütü (WHO). Erişim adresi: https://www.who.int/about/who-we-are/constitution (Erişim Tarihi: 10.10.2020)

Kayaçetin E.,Polat H.(2003). Üst gastrointestinal sistem kanamaları: 52 vakanın incelenmesi. Genel Tıp Dergisi,13(3):119-122

Koçak E.(2010).Özofagus’un Acil Problemleri. Ankara E¤itim Araflt›rma Hastanesi, Gastroenteroloji Klini¤i, Ankara, 18(2): 46-51

Temel M.,Kutlu F Y.(2015). Gordon's model applied to nursing care of people with depression. 62(4):563-72.doi: 10.1111/inr.12217

Soydan D.,Çam Yanık T.,Çelebioğlu A.(2020). Akciğerde Kitle ve Pnömoni Tanılı Bireyin Bakım-Öz-Tedavi Modeli’ne Göre Hemşirelik Bakımı: Olgu Sunumu, Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi, 9(2): 127-132

Öcal O.,Kaya B.,Demirhan R.,Özüçelik D N.(2011). Acil Tıp Kliniği’nde “Ust Gastrointestinal Kanaması’’ Tanısı Alan 342 Olgunun Değerlendirilmesi.Akademik Acil Tıp Dergisi,69-72

Velioğlu P.(2012).Hemşirelikte Kavram ve Kuramlar.Akademi Basın ve Yayıncılık,İstanbul,50-62

Yaraş S, Ateş F, Sarıtaş B.(2013). Comparison of results in the short- and long-term

treatment of somatostatin infusion for esophageal variceal hemorrhage. Endoscopy

Gastrointestinal,21:72-4.

Presentation ID/Sunum No= 301

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Synthesis, Cytotoxic Activity, and Molecular Modelling of Some Novel Benzoxazole Derivatives

Mehmet Abdullah Alagöz [1], Suat Sarı [2]

Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, İnönü University, Malatya, Turkey
Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Hacettepe University, Ankara, Turkey

Abstract

Glioma is a glial cell tumor causing cancers of the CNS, which are among the deadliest diseases in the world. Prostate cancer is common among men and it is the second deadliest cancer type. Multiple drug resistance is a major factor that limits the efficacy of currently available chemotherapeutics, which also have serious issues such as side effects and toxicity. Therefore, new, potent, and tolerable antiproliferative agents are urgently needed. Benzoxazole core is frequently used for design of antimicrobial agents. Lately, some benzoxazole derivatives with promising anticancer effects were reported. In this study, a series of benzoxazole derivatives were synthesized according to the literature methods and tested for their cytotoxic activity against human glioma (C6) and prostate (DU-145) cell lines, as well as healthy mouse fibroblasts (L929) using XTT assay. The compounds were found cytotoxic to cancer cell lines with IC_{50} values ranging within 10-17 μM, which was comparable to 5-fluorouracil (IC_{50} C6 = 5.8 μM, IC_{50} DU-145 = 16.4 μM). They were also less cytotoxic to heathy cells than 5-fluorouracil (IC_{50} = 22-24 μM and 7.6 μM, respectively) In order to obtained insights into possible antiproliferative mechanisms of the compounds, a similarity search was performed in ChEMBL database, which yielded several similar compounds acting through targets such as CXCR2, IDO1, PNP, CA, cathepsin B, and MAO-B. To evaluate the possibility of these targets being potential mechanism of action for our compounds, a molecular docking campaign using FRED (Open Eye Scientific Software, Santa Fe, NM) was performed. Valuable insights regarding molecular mechanisms of target interactions for the active compounds were obtained.

Keywords: benzoxazole, glioma, prostate, anticancer, cytotoxicity, molecular docking

1. Introduction

Cancer is one of the major health problems worldwide ranking the second among the causes of death. It is a fatal disease characterized by uncontrolled cell proliferation, gaining invasive properties and metastasis (spreading) and subsequent cell mass or tumor forming. According to the data from the World Health Organization (WHO), approximately 9.6 million deaths occurred due to cancer in 2018, and 1 out of every 6 deaths worldwide is caused by cancer (Perez-Herrero & Fernandez-Medarde, 2015; WHO, 2020).

Gliomas are among the most common tumors of the central nervous system (CNS) originating from glial cells. CNS cancers are the third most deadly diseases among adults and the second among children. Glioblastoma multiforme (GBM) is the most aggressive glioma tumor with a mean survival of 1-2 years and poor prognosis, depending on the isocitrate dehydrogenase (IDH) status. Glioblastomas exhibit high growth rate and high vascularization, and gliablastomas are considered to be highly infiltrative. In recent years, efforts to develop effective compounds against gliomas have paced up but with no success yet (Giakoumettis, Kritis, & Foroglou, 2018).

Prostate cancer is the second most common cancer type in men and the fifth leading cause of death among all diseases. According to GLOBOCAN 2018 estimates, 1,276,106 new prostate cancer cases were reported

worldwide in 2018 (Bray et al., 2018; Ferlay et al., 2019). Prostatectomy, brachytherapy, hormone therapy, surgery and chemotherapy are used in the treatment of early and advanced stage prostate cancer. These treatments can cause mild or severe complications and fatal adverse reactions. Therefore, new approaches for treatment and especially new active and less toxic compounds in chemotherapy are needed (Siegel et al., 2012).

Lately, 2-substitutes benzoxazole and benzothiazole derivatives gained popularity due to their antimicrobial, antiviral, and antitumor effects. Antiproliferative benzoxazole derivatives with hydrazine were reported in the literature (Figure 1) (Ersan, Nacak, Berkem, & Ozden, 1997; Hall et al., 1999; Mosula, 2009). Therefore, in this study we synthesized a series of 2-(2-oxobenzo[*d*]oxazol-3(2*H*)-yl)-*N*'-substituted acetohydrazide derivatives and tested for their cytotoxic effects against glioma and prostate cancer cells, as well as against healthy fibroblasts to evaluate their anticancer potential and selectivity. Molecular modelling studies were performed to predict their possible anticancer mechanisms of action.

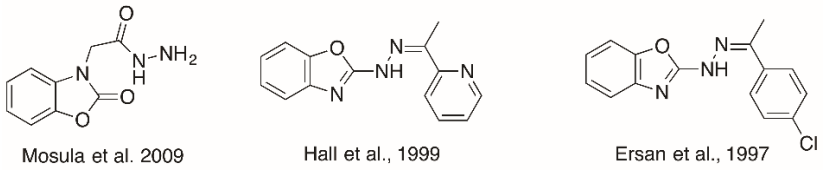


Figure 1. Benzoxazole derivatives with antitumor effects.

2. Materials and methods

2.1. Chemistry

All the chemicals used in this study were obtained from Sigma-Merck and Fluka. All reactions were monitored by analytical thin-layer chromatography (TLC) using Merck pre-coated silica gel plates with F254 indicator using chloroform-methanol (90:10) as mobile phase. TLC plates were inspected under 254 nm UV light. Melting points (mp) were recorded on a Thomas-Hoover capillary melting point apparatus (USA) and uncorrected. ^{1}H NMR spectra were recorded Brucker Avonce Ultrashield FT-NMR spectrometer (USA) in DMSO-d_6 at 300 MHz. Tetramethylsilane was used as internal reference and the chemical shifts are reported as δ (ppm) values with splitting patterns described as s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet), and dd (doublet of doublet). The HRMS spectra were obtained from the methanol solutions with positive ion (ESI+) and negative ion (ESI-) electrospray ionization techniques using Waters LCT Premier XE UPLC/MS TOFF system and MassLynx 4.1 software. Elemental analyses were performed by LECO 932 CHNS elemental analysis apparatus (USA) and the results are reported as percentages (%).

2.1.1. General synthetic procedures of the starting material

Compounds were synthesized according to the scheme in Figure 2.

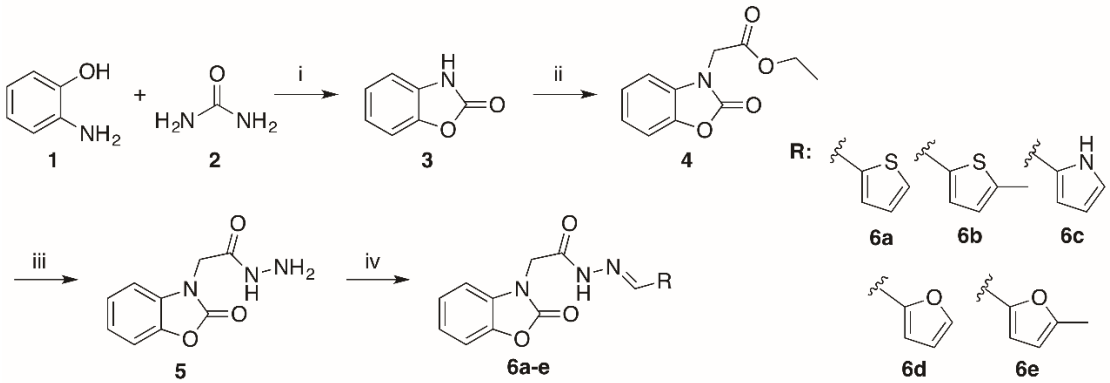


Figure 2. Synthesis of the compounds. Reagents and conditions: (i) MW, 140 °C, 400 W, 15 min.; (ii) KCO_3, $ClCH_3COOH$, acetone, ref., 6 h; (iii) $NH_2NH_2.H_2O$ (85%), EtOH, ref., 24 h; (iv) RCOH, CH_3COOH, EtOH, MW, 76-78 °C, 400 W for 15 min.

Benzo[d]oxazol-2(3*H*)-one (3): 0.1 mol 2-aminophenol (1) and 0.2 mol urea (2) are mixed in the flask in the microwave device at 140 °C, 400 W, for 15 minutes. After the reaction is complete, the reaction medium is cooled to room temperature and the solid dissolved in 5% sodium hydroxide solution. Concentrated HCl is added onto the mixture (Eren et al., 2010).

Ethyl 2-(2-oxobenzo[*d*]oxazol-3(2*H*)-yl)acetate (4): 0.1 mol **3** and 0.1 mol potassium carbonate are mixed in 180 ml acetone. 0.011 mol chloroacetate is added dropwise to the mixture, which is stirred under reflux for 6 hours. The reaction medium is cooled and poured into ice water. The solid formed is filtered, dried and crystallized from ethanol (Weng, Liu, Huang, Tan, & Chen, 2012).

2-(2-oxobenzo[d]oxazol-3(2*H*)-yl)acetohydrazide (5): 0.01 mol **4** and 0.2 mol hydrazine hydrate (85%) are stirred in 100 ml ethanol for 24 hours under reflux. The reaction medium is cooled to room temperature. The precipitate formed is filtered, washed with water, dried and the substance is obtained as pure solid (Weng et al., 2012).

2.1.2. General synthetic procedures of the (*E*)-2-(2-oxobenzo[*d*]oxazol-3(2*H*)-yl)-*N*'-(substituted)acetohydrazide derivatives (6a-e)

A mixture of 0.01 mol **5,** 0.01 mol substituted aldehyde, and three drops of acetic acid is taken in 20 ml ethanol. The mixture is taken into the microwave device and the reaction is carried out at 76-78 °C, 400 W for 15 minutes. After the reaction is completed, ethanol is removed from the environment and the crude product is crystallized from proper solvents (Önkol, 2008).

2-(2-Oxobenzo[d]oxazol-3(2*H*)-yl)-*N*'-(thiophen-2-ylmethylene)acetohydrazide (6a): Yield 88%, mp 170-1 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ=11.60 (1H, d, NH), 7.70-7.60 (4H, m, benzene), 7.10-7.40 (3H, m, thiophene), 7.60 (1H, d, =CH), 5.10 (2H, s, CH_2). HRMS (ESI): m/z calculated for $C_{14}H_{11}N_3O_3S$ $[M+H]^+$ 302.0599, found 302.0591. Elemental analysis calculated for $C_{14}H_{11}N_3O_3S$: C 55.81, H 3.68, N 13.95, O 15.93, S 10.64; found: C 55.80, H 3.68, N 13.95, O 15.93, S10.64.

***N*'-((5-methylthiophen-2-yl)methylene)-2-(2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-yl)acetohydrazide (6b):** Yield 90%, mp 274-5 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ=11.79 (1H, d, NH), 7.45-7.65 (4H, m, benzene), 7.25-7.40 (3H, m, thiophene), 8.30 (1H, s, =CH), 5.10 (2H, s, CH_2), 1.90 (3H, s, CH_3). HRMS (ESI): m/z calculated for $C_{15}H_{14}N_3O_3S$ $[M+H]^+$ 316.0756, found 316.0742. Elemental analysis calculated for $C_{15}H_{14}N_3O_3S$: C 57.13, H 4.16, N 13.33, O 15.22, S 10.17; found: C 57.13, H 4.16, N 13.33, O 15.22, S 10.17.

***N*'-((1*H*-pyrrol-2-yl)methylene)-2-(2-oxobenzo[*d*]oxazol-3(2*H*)-yl)acetohydrazide (6c):** Yield 63%, mp 244-6 °C, ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ=11.50 (1H, d, NH), 11.41 (1H, s, NH), 7.10-7.50 (4H, m, benzene), 6.90-7.20 (3H, m, thiophene), 7.90 (1H, s, =CH), 5.10 (2H, s, CH_2). HRMS (ESI): m/z calculated for $C_{14}H_{12}N_4O_3$ $[M+H]^+$ 285.0977, found 316.0742. Elemental analysis calculated for $C_{14}H_{12}N_4O_3$: C 59.15, H 4.26, N 19.71, O 16.88; found: C 59.15, H 4.25, N 19.71, O, 16.88.

***N*'-(furan-2-ylmethylene)-2-(2-oxobenzo[*d*]oxazol-3(2*H*)-yl)acetohydrazide (6d):** Synthesis and characterization of **6d** was previously reported by Verma et al., which was in agreement with our data (Verma, 2015).

***N*'-((5-methylfuran-2-yl)methylene)-2-(2-oxobenzo[*d*]oxazol-3(2*H*)-yl)acetohydrazide (6e):** Yield 40%, mp 278-280 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ=11.70 (1H, d, NH), 7.10-7.40 (4H, m, benzene), 6.90-7.10 (3H, m, thiophene), 8.10 (1H, s, =CH), 5.00 (2H, s, CH_2), 2.30 (3H, s, CH_3). HRMS (ESI): m/z calculated for $C_{15}H_{13}N_3O_4$ $[M+H]^+$ 300.0984, found 300.0094. Elemental analysis calculated for $C_{15}H_{13}N_3O_4$: C 60.20, H 4.38, N 14.04, O 21.38; found: C 60.20, H 4.38, N 14.04, O 21.38.

2.2. Biological Activity

Anticancer activities of the synthesized compounds were studied in DU-145, C6 and L929 cell lines. The medium used in our study was DMEM medium containing 10% fetal bovine serum (FBS), 1% L-glutamine, 100 IU/ml penicillin and 10 mg/ml streptomycin. Cell lines produced with DMEM medium were grown in an oven at 37 ºC with 95% humidity and 5% CO_2. The compounds were administered to cell lines at seven different concentrations (100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.125, 1.56 µg/ml) for a 24-hour incubation period and XTT was tested. 5-Fluorouracil (5-FU) was used as positive control. Activity results were calculated as IC_{50} value, which refers to the concentration required to kill 50% of target population. IC_{50} values of the compounds were determined by the XTT test using "Cell Proliferation Kit". XTT kit contains XTT (2,3-bis (2-methoxy-4-nitro-5-sulphophenyl)-5-[(phenylamino) carbonyl] -2H-tetrasolium hydroxide) agent and activation agent. Reagents were compared as 50/1 XTT agent (activation agent) and XTT solution was prepared. Depending on the orange color intensity formed at the end of the incubation period, cell viability was determined by measuring the microplate reader at 450 nm wavelength and 630 nm reference range. At the end of the

experiment, the average value was taken. Statistical calculations were made with SPSS program (Gezegen, Tutar, Hepokur, & Ceylan, 2019).

2.3. Molecular modelling

Compounds were sketched and their molecular descriptors were calculated using MarvinSketch (version 2020, ChemAxon Ltd., Hungary). 3D models of the compounds were built and optimized using MacroModel (version 2020-2, Schrödinger LLC, New York NY) and conjugate gradients algorithm according to the OPLS3e force field parameters (Harder et al., 2016). Similarity search for compound 5 in ChEMBL data base was performed using Electroshape (Armstrong et al., 2010) and Spectrophores (Gladysz et al., 2018) through SwissSimilarity server (www.swisssimilarity.ch) (Zoete, Daina, Bovigny, & Michielin, 2016). The compound swere checked for non-specşfşv reactive moieties using SwissADME server (http://www.swissadme.ch) (Daina, Michielin, & Zoete, 2017). Crystal structure of human indoleamine 2,3-dioxygenagse 1 (IDO1) (PDB id: 5EK3 (Peng et al., 2016), resolution: 2.13 Å), purine nucleoside phosphorylase (PNP) (PDB id: 3BGS (Rinaldo-Matthis et al., 2008), resolution: 2.10 Å), carbonic anhydrase (CA) 1 (PDB id: 6I0J (Bozdag et al., 2019), resolution: 1.35 Å) and 2 (PDB id: 3V2J, resolution: 1.70 Å) were downloaded from the RCSB protein data bank (www.rcsb.org) (Berman et al., 2000) and prepared for docking using the Protein Preparation Wizard (version 2020-2, Schrödinger LLC, New York NY) by removing unwanted residues, adding hydrogen atoms, setting bond orders, ionization and tautomeric states of certain residues (Sastry, Adzhigirey, Day, Annabhimoju, & Sherman, 2013). Active site grids of the proteins were prepared using Make Receptor (version 3.3.1.2, Open Eye Scientific Software, Santa Fe, NM) with 8000 $Å^3$ volume and by taking the central coordinates of the co-crystallized ligand of each protein and extending toward solvent. Molecular docking was performed by FRED (version 3.3.1.2, Open Eye Scientific Software, Santa Fe, NM) at high resolution with 50 runs per ligand. Binding interactions were evaluated using Vida (version 3.3.1.2, Open Eye Scientific Software, Santa Fe, NM) to determine best docking pose and FRED Chemgauss4 score was assigned for each compound, accordingly (McGann, 2012).

3. Results and discussion

3.1. Chemistry

The title compounds were obtained through condensation of 5 with the aldehyde derivatives. Compound 5 was afforded from its respective ester derivative with hydrazine hydrate through a nucleophilic addition-elimination reaction. The title compounds were synthesized with good yields except for **6e**.

Conventional heating method combined with microwave irradiation were used for synthesis of the designed compounds. Conventional heating was used primarily in the synthesis of compounds **3** and **6a-e**. However, in this method, the reactions took more than 24 hours for completion and the reaction yields were also very low. With the microwave irradiation method, the reaction time was reduced to 15 minutes and the efficiency increased considerably. Best yields were reached for **6a** and **6b** (88-90%), which have thiazole and 2-methylthiazole ring, respectively.

3.2. Anticancer activity

Anticancer activities of the title compounds against C6 and DU-145 cell lines were determined. In addition, cytotoxicity studies were conducted against L929 cell line (Table 1). The title compounds were found to show cytotoxic effect against C6 and Du-145 at low micromolar level. Compound **6d** and **6c** had single-digit micromolar IC_{50} values against C6 cell line. Against DU-145, most of the derivatives showed better or similar potency compared to 5-FU. More importantly, all the title compounds had much higher IC50 values than 5-FU against L929, indicating considerably selective activity towards cancer cells over healthy cells. According to the results, the most promising derivative was **6d** against both glioma and prostate cancer cells.

Table 1. IC_{50} (μg/mL) values of compounds

Compound	C6	DU-145	L929
6a	10.63±0.85	16.99±0.87	22.58±1.96
6b	11.90±0.57	17.51±0.74	24.60±2.34
6c	10.90±0.68	12.92±1.03	23.09±0.87
6d	9.37±0.46	12.16±0.74	24.36±1.06
6e	9.63±0.53	14.94±0.89	24.09±1.64
5-FU	5.80±0.85	16.39±0.97	7.60±0.67

3.3. Molecular modelling

A set of pharmaceutically relevant molecular descriptors (molecular weight (MW), number of rotatable bonds (RB), H bond donor and acceptor count (HD and HA), logP, and polar surface area (PSA)) were calculated for the compounds to evaluate drug-likeness since chemical entities in drug design are expected to be within the drug-like chemical space to prevent attritions in later drug design stages due to poor pharmacokinetics and toxicity profile (Sari, 2020). Lipinski's rule of 5 suggests that orally available drugs must have a MW < 500 daltons, HD ≤ 5, HA ≤ 10, and LogP ≤ 5 (Table 2) (Lipinski, Lombardo, Dominy, & Feeney, 2001). Also, Veber's rule suggests RB ≤10 and PSA ≤ 140 (Veber et al., 2002). We also checked these compounds for nonspecific reactive species, which are known to interact with the test medium nonspecifically to give false positive results (Baell & Walters, 2014). We found that all the compounds complied with the Lipinski's rule of five and Veber's rule, none of them were identified as pan-assay interference compounds (PAINS).

Table 2. Molecular descriptors and PAINS check results for **6a-e**

Compound	MW	RB	HD	HA	LogP	PSA	PAINS
6a	301.3	4	1	4	1.92	71.0	No
6b	315.4	4	1	4	2.56	71.0	No
6c	298.3	4	2	4	1.21	86.8	No
6d	285.3	4	1	4	1.07	84.1	No
6e	299.3	4	1	4	1.27	84.1	No

Compound **5** sets the main core of the title compounds and is known to have antitumor effects (Mosula, 2009). We identified ChEMBL-indexed compounds with IC_{50} < 10 μM against any known target, which show high similarity (similarity score ≥ 0.90) to compound **5** using Electroshape and Spectrophores methods, which use 1D descriptors consisting of vectors to define 3D shape and several molecular properties. These vector methods enable similarity screens for very large libraries within a short time by compressing the conformational data to vectors. The similar compounds thus identified were active against targets associated with glioma and prostate cancer such as CXCR2, IDO1, PNP, CA1, CA2, CA9 (Figure 3).

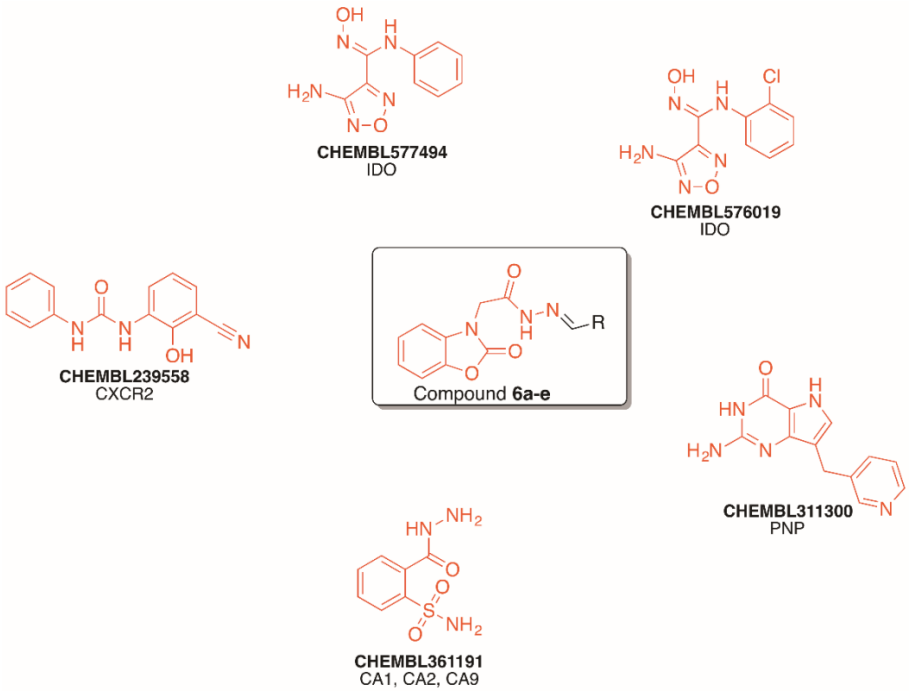


Figure 3. Compounds similar to the 2-(2-oxobenzo[*d*]oxazol-3(2*H*)-yl)acetohydrazide core with IC_{50} less than 10 μM.

In order to evaluate the possibility of these targets being responsible for the antiproliferative activity of our title compounds we performed a docking campaign for **6a-e** with the available crystal structures (human IDO, PNP, CA1 and CA2). Docking scores showed strong affinity for IDO1 and mild for other targets (Table 3).

Table 3. Docking scores (FRED Chemgauss4 score, kcal/mol)

Compound	IDO	PNP	CA1	CA2
6a	-11.4	-7.5	-7.2	-6.7
6b	-12.1	-7.2	-7.3	-5.3
6c	-11.8	-8.1	-7.2	-6.4
6d	-9.9	-7.8	-5.9	-6.4
6e	-10.5	-6.4	-6.6	-4.1

Good scores for IDO is accounted for very good orientation of the compounds regarding the heme co-factor in IDO active site stabilized through interactions with Tyr126 and the nearby residues (Figure 4). The benzoxazolone oxygen appears to have engaged with the heme ring. In this respect the title compounds assume similar binding mode as the co-crystallized selective IDO inhibitor.

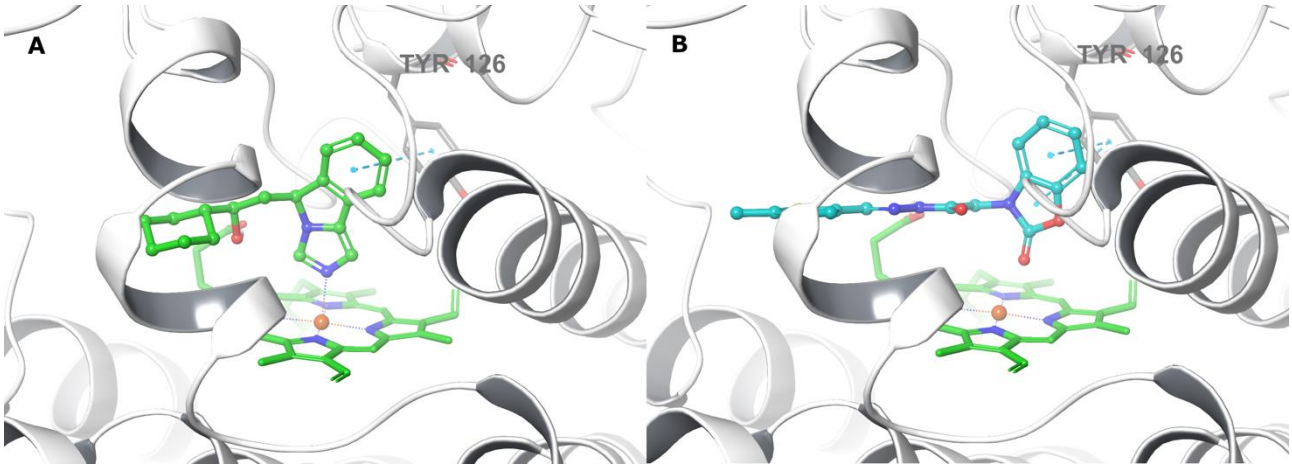


Figure 4. Binding interactions 5PK, an NLG919 analogue (A), and **6b** (B) with the IDO active site residues. Ligands are represented as stick-balls, residues as sticks, and the protein back bone as ribbons.

In the case of PNP, the compounds show good fit in the active site although interactions with some key residues such as Tyr88 and Asn243 were missing (Figure 5).

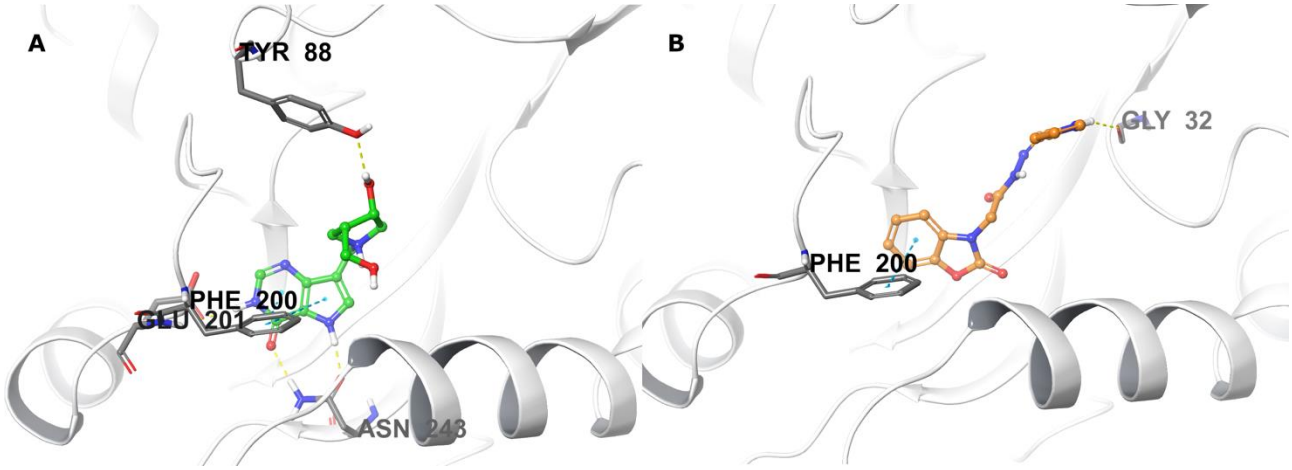


Figure 5. Binding interactions L-DADMe-ImmH (A), and **6c** (B) with the PNP active site residues. Ligands are represented as stick-balls, residues as sticks, and the protein back bone as ribbons.

Carbonic anhydrases include a zinc co-factor in their active sites, which makes three coordination with the nearby histidine residues and one with substrate/inhibitor. Potent CA inhibitors are known to coordinate with the zinc. The title compounds were not able to make such coordination with CA1 and CA2 cofactors (Figure 6 and 7). However, the benzoxazolone core was in π-π interactions with one of the histidine ligands of the zinc.

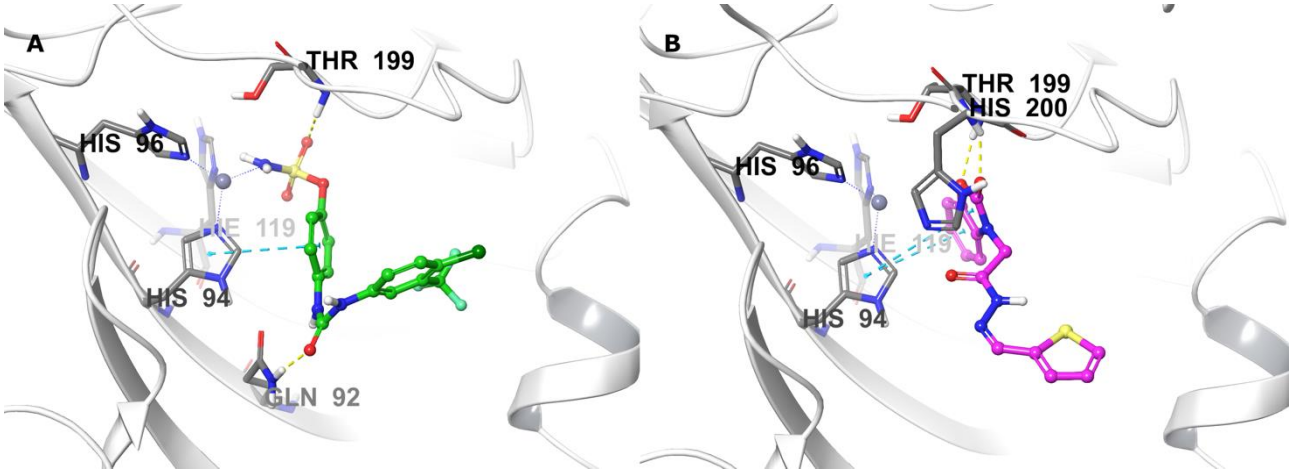


Figure 6. Binding interactions GZE, a sorafenib analogue (A), and **6a** (B) with the CA1 active site residues. Ligands are represented as stick-balls, residues as sticks, and the protein back bone as ribbons.

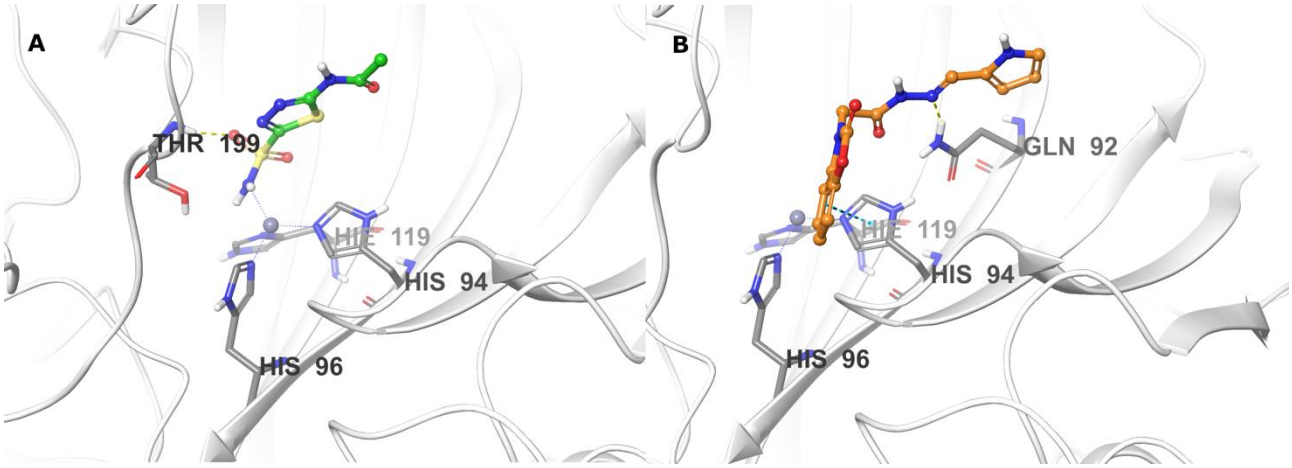


Figure 7. Binding interactions acetazolamide (A), and **6c** (B) with the CA2 active site residues. Ligands are represented as stick-balls, residues as sticks, and the protein back bone as ribbons.

According to these results, it is highly possible that the title compounds inhibit IDO. Inhibition of PNP, CA1 and CA2 is also likely, albeit weak probably.

4. Conclusion

A series of benzoxazole derivatives with hydrazine linker were synthesized and test for their cytotoxic effect against glioma and prostate cancer cell lines. The compounds were afforded at high yields and in short periods thanks to MW irradiation. The compounds showed highly promising and selective activity. Similar compounds were reported to inhibit human IDO, CXCR2, PNP, and CA isoforms. Molecular docking studies showed that the title compounds could inhibit human IDO enzyme, thus IDO inhibition studies of the compounds are planned for future projects.

References

Armstrong, M. S., Morris, G. M., Finn, P. W., Sharma, R., Moretti, L., Cooper, R. I., & Richards, W. G. (2010). ElectroShape: fast molecular similarity calculations incorporating shape, chirality and electrostatics. *J Comput Aided Mol Des, 24*(9), 789-801. doi:10.1007/s10822-010-9374-0

Baell, J., & Walters, M. A. (2014). Chemistry: Chemical con artists foil drug discovery. *Nature, 513*(7519), 481-483. doi:10.1038/513481a

Berman, H. M., Westbrook, J., Feng, Z., Gilliland, G., Bhat, T. N., Weissig, H., . . . Bourne, P. E. (2000). The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Res, 28*(1), 235-242. doi:10.1093/nar/28.1.235

Bozdag, M., Ferraroni, M., Ward, C., Carta, F., Bua, S., Angeli, A., . . . Supuran, C. T. (2019). Carbonic anhydrase inhibitors based on sorafenib scaffold: Design, synthesis, crystallographic investigation and effects on primary breast cancer cells. *Eur J Med Chem, 182*, 111600. doi:10.1016/j.ejmech.2019.111600

Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin, 68*(6), 394-424. doi:10.3322/caac.21492

Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci Rep, 7*, 42717. doi:10.1038/srep42717

Eren, G., Unlu, S., Nunez, M. T., Labeaga, L., Ledo, F., Entrena, A., . . . Sahin, M. F. (2010). Synthesis, biological evaluation, and docking studies of novel heterocyclic diaryl compounds as selective COX-2 inhibitors. *Bioorg Med Chem, 18*(17), 6367-6376. doi:10.1016/j.bmc.2010.07.009

Ersan, S., Nacak, S., Berkem, R., & Ozden, T. (1997). Synthesis and antimicrobial activities of 2-[(alpha-methylbenzylidene)-hydrazino]benzoxazoles. *Arzneimittelforschung, 47*(8), 963-965.

Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Mathers, C., Parkin, D. M., Pineros, M., . . . Bray, F. (2019). Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer, 144*(8), 1941-1953. doi:10.1002/ijc.31937

Gezegen, H., Tutar, U., Hepokur, C., & Ceylan, M. (2019). Synthesis and biological evaluation of novel indenopyrazole derivatives. *J Biochem Mol Toxicol, 33*(5), e22285. doi:10.1002/jbt.22285

Giakoumettis, D., Kritis, A., & Foroglou, N. (2018). C6 cell line: the gold standard in glioma research. *Hippokratia, 22*(3), 105-112.

Gladysz, R., Dos Santos, F. M., Langenaeker, W., Thijs, G., Augustyns, K., & De Winter, H. (2018). Spectrophores as one-dimensional descriptors calculated from three-dimensional atomic properties: applications ranging from scaffold hopping to multi-target virtual screening. *J Cheminform, 10*(1), 9. doi:10.1186/s13321-018-0268-9

Hall, I. H., Peaty, N. J., Henry, J. R., Easmon, J., Heinisch, G., & Purstinger, G. (1999). Investigations on the mechanism of action of the novel antitumor agents 2-benzothiazolyl, 2-benzoxazolyl, and 2-benzimidazolyl hydrazones derived from 2-acetylpyridine. *Arch Pharm, 332*(4), 115-123. doi:10.1002/(sici)1521-4184(19994)332:4<115::aid-ardp115>3.0.co;2-g

Harder, E., Damm, W., Maple, J., Wu, C., Reboul, M., Xiang, J. Y., . . . Friesner, R. A. (2016). OPLS3: A Force Field Providing Broad Coverage of Drug-like Small Molecules and Proteins. *J Chem Theory Comput, 12*(1), 281-296. doi:10.1021/acs.jctc.5b00864

Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev, 46*(1-3), 3-26.

McGann, M. (2012). FRED and HYBRID docking performance on standardized datasets. *J Comput Aided Mol Des, 26*(8), 897-906. doi:10.1007/s10822-012-9584-8

Mosula, L. Z., B.; Havrylyuk, D.; Missir, A. V.; Chirita, I. C.; Lesyk, R. . (2009). Synthesis and antitumor activity of novel 2-thioxo-4-thiazolidinones with benzothiazole moieties. *Farmacia, 57*(3), 321-330.

Önkol, T. G., M.; Tosun, A. U.; Polat, S.; Serin, M. S.; Tezcan, S. (2008). Microwave synthesis and antimicrobial evaluation of 5-Chloro-2(3 h)benzoxazolinone-3- acetyl-2-(p-substituted benzal)hydrazone and 5-Chloro-2(3 h)-benzoxazolinone-3-acetyl-2-(p-substituted acetophenone) hydrazone derivative. *Turk J Pharm Sci, 5*, 155-166.

Peng, Y. H., Ueng, S. H., Tseng, C. T., Hung, M. S., Song, J. S., Wu, J. S., . . . Wu, S. Y. (2016). Important Hydrogen Bond Networks in Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1 (IDO1) Inhibitor Design Revealed by Crystal Structures of Imidazoleisoindole Derivatives with IDO1. *J Med Chem, 59*(1), 282-293. doi:10.1021/acs.jmedchem.5b01390

Perez-Herrero, E., & Fernandez-Medarde, A. (2015). Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *Eur J Pharm Biopharm, 93*, 52-79. doi:10.1016/j.ejpb.2015.03.018

Rinaldo-Matthis, A., Murkin, A. S., Ramagopal, U. A., Clinch, K., Mee, S. P., Evans, G. B., . . . Schramm, V. L. (2008). L-Enantiomers of transition state analogue inhibitors bound to human purine nucleoside phosphorylase. *J Am Chem Soc, 130*(3), 842-844. doi:10.1021/ja710733g

Sari, S. (2020). Molecular Modelling and Computer-Aided Drug Design: The Skill Set Every Scientist in Drug Research Needs and Can Easily Get. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy, 40*(1), 34-47.

Sastry, G. M., Adzhigirey, M., Day, T., Annabhimoju, R., & Sherman, W. (2013). Protein and ligand preparation: parameters, protocols, and influence on virtual screening enrichments. *J Comput Aided Mol Des, 27*(3), 221-234. doi:10.1007/s10822-013-9644-8

Siegel, R., DeSantis, C., Virgo, K., Stein, K., Mariotto, A., Smith, T., . . . Ward, E. (2012). Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin, 62*(4), 220-241. doi:10.3322/caac.21149

Veber, D. F., Johnson, S. R., Cheng, H. Y., Smith, B. R., Ward, K. W., & Kopple, K. D. (2002). Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *J Med Chem, 45*(12), 2615-2623.

Verma, P. G., S.; Yadav V. S. (2015). Catalyst-free and facile green synthesis of some novel oxazepine derivatives. *Der Chemica Sinica, 6*(5), 86-89.

Weng, J. Q., Liu, X. H., Huang, H., Tan, C. X., & Chen, J. (2012). Synthesis, structure and antifungal activity of new 3-[(5-aryl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]benzo[d]thiazol-2(3H)-ones. *Molecules, 17*(1), 989-1001. doi:10.3390/molecules17010989

WHO. (2020). Cancer. Retrieved from https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1. Accessed: 17.09.2020

Zoete, V., Daina, A., Bovigny, C., & Michielin, O. (2016). SwissSimilarity: A Web Tool for Low to Ultra High Throughput Ligand-Based Virtual Screening. *J Chem Inf Model, 56*(8), 1399-1404. doi:10.1021/acs.jcim.6b00174

Presentation ID/Sunum No= 217

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Rotator Kılıf Patolojilerine İkincil Gelişen Skapular Diskinezi Tedavisinde Rijit ve Kinezyo Bantlamanın Ağrı Şiddeti, İşlevsellik ve Eklem Pozisyon Hissi Üzerine Etkisi

Kübra ÖNER[1], Mahmut ÇALIK[2], Defne KAYA[3]

[1]Uzman Fizyoterapist, Cadde Tıp Merkezi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye
[2] Öğr. Gör. Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İstanbul, Türkiye
[3] Prof. Dr. Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Bursa, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışma, rotator kılıf yırtığına ikincil gelişen skapular diskinezili hastalarda kinezyotape ve rijit bantlamanın ağrı şiddeti, işlevsellik ve eklem pozisyon hissi üzerine anlık etkisini incelemek amacı ile planlandı. Yöntem: Çalışmaya skapular diskinezisi olan 23 hasta dâhil edildi. Hastalarda skapular diskinezi varlığı Lateral Skapular Kayma Testi (LSKT) ve Skapular Diskinezi Testi (SDT) ile, ağrı şiddeti Görsel Analog Skalası (GAS) ile, omuz işlevsel seviyesi Üst Ekstremite Y- Denge Testi (YDT-ÜE) ve ASES ölçeği ile, eklem pozisyon hissi omuz elevasyonun 45° ve 100° hedef açılarında aktif açı tekrarlama testi ile değerlendirildi. Çalışmaya dâhil edilen hastalara kinezyotape ve rijit bantlama yapılarak anlık değerler kaydedildi. Bulgular: Kinezyotape uygulaması sonrası eklem pozisyon hissinin, 100° hedef açıda mutlak hata ve gerçek değerin azaldığı görüldü ($p<0.05$). Rijit bant uygulaması sonrası eklem pozisyon hissinin 100° hedef açıda mutlak hata değerlerinde artış görüldü ($p<0.05$). Üst Ekstremite Y- Denge testinde, kinezyotape uygulaması sonrası medial ($p<0.05$) ve inferolateral yönde ($p<0.05$) uzanma mesafesinde artış görüldü. Rijit bant uygulaması sonrası ise inferolateral yönde ($p=0.001$) uzanma mesafesinde artış görüldü. Sonuçlar: Kinezyotape uygulamasının eklem pozisyon hissi üzerine etkisi olabileceği görüldü. Rotator kılıf patolojilerine ikincil gelişen skapular diskinezili hastalarda 45° omuz elevasyonu içeren egzersizler sırasında kinezyotape ve rijit bant uygulamalarının her ikisi ağrı şiddetini azaltmak ve inferolateral yönde uzanma mesafesini artırmak için, 100° omuz elevasyonu içeren egzersizler sırasında ise kinezyotape uygulaması eklem hissi ve işlevsel seviyeyi geliştirmek için tercih edilebilir. Rotator kılıf yırtığı olan hastalarda, skapular diskinezi değerlendirilmeli, rehabilitasyon programlarına propriyoseptif duyu eğitimi, çalışılan açıya göre kinezyotape uygulaması eklenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Skapular diskinezi, eklem pozisyon hissi, işlevsel seviye, kinezyotape, rijit bantlama

The Effects of Rigid and Kinesio Taping on Pain Intensity, Functionality, and Joint Position Sense on Secondary Scapular Dyskinesia Treatment for Rotator Cuff Pathologies

Abstract

Purpose: This study was planned to evaluate the immediate effect of kinesiotape and rigid tape on the pain intensity, functionality, and joint position sense in the patients with scapular dyskinesia which was developed secondary to rotator cuff tear. Materials and methods: Twenty-three patients who suffered scapular dyskinesia were included in the present study. The scapular dyskinesia was evaluated by using the Lateral Scapular Slide Test (LSKT) and Scapular Dyskinesia Test (SDT), the pain intensity was measured by using the visual analog scale (VAS), the shoulder functional level was determined by using Upper Extremity

Y- Balance Test (YBT-UE) and ASES, the joint position sense of shoulder was assessed by using active reproduction test at 45° and 100° target angles. Kinesiotape and rigid tapes were applied to the individuals included in the study. Results were recorded as instantaneous values before and after the application of Kinesiotape and rigid tapes. Results: It was seen that the absolute error and actual value of joint position sense decreased at 100° target angle after kinesiotape application ($p<0.05$). An increase in the absolute error values of joint position sense at 100° target angle after rigid taping ($p<0.05$). After kinesiotape, there was an increase in the reaching distance of medial angle ($p<0.01$) and inferolateral angle ($p<0.05$) in the Upper Extremity Y- Balance test. After rigid taping, there was an increase in the reaching distance of inferolateral angle ($p=0.001$). Conclusion: It has been seen that kinesiotape application may have an effect on joint position sense. Kinesiotape and rigid tape applications are not preferred when studying at 45° angle rehabilitation programs of patients with scapular dyskinesia secondary to rotator cuff pathologies, yet kinesiotape application can be included in the treatment program when studying at 100° angle. In patients with rotator cuff rupture, scapular dyskinesia should be evaluated; proprioceptive sensory training and kinesiotape application should be added to rehabilitation programs according to the studied angle.

Keywords: Scapular dyskinesis, joint position sense, functionality level, taping

Giriş

Skapula hareketleri, normal omuz kinematiğinde kilit rol oynar. Skapulanın görevleri, rotator kılıf ve deltoid ile glenohumeral eklemdeki hareketlere destek yüzeyi oluşturmak, pozisyon değişikliği ile koordineli kas kontraksiyonunu sağlamak ve üst ekstremitede oluşan kuvvetin kinetik zincire aktarılmasını sağlamaktır (Warth& Millett, 2015). Omuz değerlendirmesinde skapulanın göz ardı edilmemesi önerilir. Omuz patolojilerinde ağrının kontrol altına alınabilmesi için skapular değerlendirme büyük önem taşır.

Skapular diskinezi, skapulanın hareket paterni ve pozisyonunun toraksa göre görünür şekilde değişmesi olarak tanımlanır (Kibler& McMullen, 2003). Ancak hala literatürde skapular diskinezinin herhangi bir patolojiye ikincil olarak mı oluştuğu yoksa omuz patolojilerine neden mi olduğu ile ilgili bir görüş birliği yer almamaktadır (Larsen, Juul-KristensenLund &Søgaard, 2014; Ludewig &Reynolds, 2009). Skapular diskinezinin, rotator kılıf patolojileri, glenohumeral osteoartriti, adeziv kapsülit, instabilite ve omuz artroplastisi gibi çok sayıda omuz patolojisine ikincil olarak geliştiği söylenmektedir (Kibler, Ludewig, McClure& Michener, 2013).

Subakromiyal sıkışma ve rotator kılıf yırtığında, omuzun maksimal kas gücü, duyusal ve motor kontrolü etkilenir. Omuz patolojilerinde, mekanik reseptörlerin bozulması eklemin deafferentasyonuna neden olur (Bandholm, Rasmussenv& Aagaad, 2006). Tekrarlayıcı travmalar ve eklemin ilerleyici etkilenimi, normal nöromüsküler stabilizasyonunu engeller (Borsa, Lephart& Kocher, 1994). Histolojik çalışmalar, omuz ekleminin propriyosepsiyonunda yüksek önem taşıyan periartüküler mekanoreseptörlerin kapsülde, bursada ve korokoakromial bağda olduğunu göstermiştir (Borsa, Lephart& Kocher, 1994; Ide, Shirai& Ito, 1996). Çok sayıda çalışmada, omuz eklemindeki propriyoseptif bozukluğun kapsül, glenoid labrum, ligament veya perikapsüler kaslarda hasar ile ilişkili olduğu görülmüştür (Dilek, Gulbahar, Gundogdu, Ergin, Manisali, Ozkan& Akalin, 2016; Lephart, Warner &Borsa, 1994; Smith &Brunolli, 1989). Bu propriyoseptif bozukluğun rotator kılıf patolojilerinde ve omuz instabilitelerinde daha çok görüldüğü belirtilmektedir (Anderson &Wee, 2011; Dilek vd., 2016). Yapılan çalışmalarda rotator kılıf yırtığı olan bireylerin, propriyosepsiyon ölçümlerinde defisit görülmektedir (Janwantanakul, Magarey &Jones, 2001). Anderson ve ark. (2011) yaptığı bir çalışmada özellikle 100º hedef açıda propriyoseptif kaybın daha cok olduğu vurgulanmıştır (Anderson vd., 2011).

Rotator kılıf yırtığı ve skapular diskinezi ile ilgili güncel yaklaşımlar incelendiğinde, mobilizasyon ve bantlamanın önce çıkan tedavi yöntemleri arasında olduğu görülmektedir (Macdonald, 2009). Bantlama teknikleri son zamanlarda nöromuskuloskeletal yaralanmaların yönetimi, tedavisi ve önlenmesinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Kinezyolojik bantlama (KT) ve rijit bantlama (RB) omuz patolojilerinin tedavisinde farklı amaçlar doğrultusunda uygulanmaktadır. Kinezyolojik bantlama teknikleri ile eklem çevresi kas dokusunu desteklenerek eklem hareketleri kolaylaştırılabilir ve eklem stabilitesi sağlanabilir. Kas, bağ, tendon, sinir gibi yapılar üzerindeki stres ve basınç azaltılarak bu dokularda bir tür inhibisyon oluşturulabildiği ve bu sayede eklem pozisyon hissini geliştirdiği vurgulanmıştır (Chen& Lou, 2008; Slupik, Dwornik, Bialoszewski& Zych, 2007).

Bu çalışma, rotator kılıf yırtığına ikincil gelişen skapular diskinezili hastalarda kinezyotape ve rijit bantlamanın bantlamanın ağrı şiddeti, işlevsellik ve eklem pozisyon hissi üzerine anlık etkisini incelemek amacı ile planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Eylül 2018-Haziran 2019 tarihleri arasında Özel Cadde Tıp Merkezine rotator kılıf yırtığı ile başvuran 40 hasta davet edildi. Çalışmaya omuzda dislokasyon geçiren veya travmatik yaralanma öyküsü olan, üst ekstremiteye yönelik cerrahi geçirmiş olan, en az 6 ay içinde fizik tedavi almış olan, herhangi bir nörolojik bulgu veya hastalık varlığı, herhangi bir bilişsel, mental ve psikolojik problem varlığı olan, santral ve periferal sinir sistemini tutan hastalığı olan, sigara kullanan ve vücut kütle indeksinin 30 kg/m^2'nin üzerinde olan hastalar dâhil edilmemiştir. Çalışmanın amaç ve içeriği hastalara anlatıldı. Çalışmaya dâhil olmayı kabul eden hastalara onam formu okutularak imzaları alındı.

Çalışmaya alınan hastaların cinsiyetleri kadın ve erkek, yaşları yıl, boyları cm ve kiloları da kg olarak kaydedildi. Hastalara ait vücut kütle indeks skorları kg/m^2 olarak hesaplandı. Hastalarda skapular diskinezi varlığı, çalışmaya dâhil etme ölçütüdür. Skapular diskinezi, skapular hareketin hem statik hem de dinamik olarak değerlendirilmesi ile belirlendi. Statik skapular hareket, Lateral Skapular Kayma Testi (LKST) ile değerlendirildi. Test, hasta ayakta iken uygulandı. Kol nötral pozisyonda, omuz 45° adüksiyonda ve omuz 90° abdüksiyonda ölçüm yapıldı. T3 vertebranın spinöz çıkıntısı ile spina skapulanın içyan köşesi arasındaki mesafe ve T7 vertebranın spinöz çıkıntısı ile skapulanın alt ucu arası mesafe mezura yardımıyla santimetre cinsinden kaydedildi. İki taraf arasında 1,5 cm'den yüksek bir fark olması skapular diskinezi varlığı olarak kabul edildi (Lange, Struyf, Schmitt, Lützner, Kopkow& Kopkow, 2017).

Dinamik skapular hareket, Skapular Diskinezi Testi (SDT) ile değerlendirildi. Bu testte hasta ayakta dururken her iki eline yarım kg'lık ağırlık verildi. Başlangıç pozisyonunda hastadan, kollarını yana dinlenme pozisyonuna alması istendi. Daha sonra skapular planda, başparmaklar yukarı pozisyondayken her iki kolunu 180° abduksiyona alması, son dereceye ulaştıktan sonra ise kollarını yavaşça aşağı indirmesi istendi. Test 3 kez terkrarlandı (Kibler, 1991; Kibler, Uhl, Maddux& Brooks, 2002; Kibler vd., 2003).

Ağrı şiddetinin değerlendirmesi için 100 mm'lik görsel analog skala (GAS) kullanıldı. Hastaya omuz ağrısının en şiddetli olduğu hareket soruldu ve hastadan o aktiviteyi yapması istendi. En ağrılı aktivite sonrası GAS skorlaması yapıldı. Hastalara 100 mm'lik yatay hat çizildi. Hattın sol uç kısmına yani 0mm noktasının altına "ağrı yok", sağ uç kısmına yani 100 mm noktasının altına "dayanılmaz ağrı" yazıldı. Hastaların ağrı şiddetleri (i)istirahat halinde, (ii) kinezyotape uygulanmasından hemen sonra ve (iii) rijit bant uygulamasından hemen sonra olacal şekilde kaydedildi. Hastanın işaretlediği nokta ile çizgi üzerindeki başlangıç noktası arasındaki mesafe cetvelle ölçülerek ağrı şiddeti mm cinsinden kaydedildi (Boonstra, Preupe, Reneman, Posthumus& Stewart, 2008).

Aktif eklem pozisyon hissi değerlendirmesi hedef tahtasında ve lazer işaretleyici kullanılarak yapıldı (Balke, Liem, Thorwesten, Poetzl& Marquardt, 2011). Değerlendirmeye başlamadan önce her hastanın omuz eklem açısına göre yüksekliği ayarlanabilen bir hedef tahtasında sıfır noktası belirlendi. Hedefe standart bir koordinat düzlemi çizildi. Ön kol nötral pozisyonda, dirsek ekleminin hemen üzerine velkro yardımıyla laser işaretleyici sabitlendi.

Aktif eklem pozisyon hissi testinde kullanılacak hedef açılar, literatürde sıklıkla tercih edilen ve günlük yaşam aktivitelerinde en çok kullanılan 45° ve 100° omuz elevasyonu seçildi (Anderson& Wee, 2011). Hastaya 45° omuz elevasyonu gözler açıkken üç kez tekrarla öğretildi. Ardından hastanın gözleri siyah bant ile kapatıldı. Hastadan 45° elevasyon hedef açısına gelerek 10 saniye beklemesi öğretildi. Hasta tarafından hareketin öğrenilmesi için 3 kez tekrarlaması istendi**.** Hastalardan öğrendikleri hedef açıyı bulmaları ve o hedef açıda 'burası' demeleri istendi. Ardından teste geçildi. Hastaların hedef açı olarak bulduğu 'tahmini açı' olarak kaydedildi. Hastalar 45° hedef açıyı 6 kez tekrarladı. Her tekrar arasında hasta 5 saniye dinlendirildi. Aynı test Resim 100° hedef açıda tekrarlandı. Her tekrar arasında hasta 5 saniye dinlendirildi. İki hedef açı arasında hastalar 2 dakika dinlendirildi. Ardından hastaya kinezyotape uygulaması yapılarak işlem test tekrarlandı. Kinezyotape çıkarıldıktan sonra hasta bantlamaların deri üzerinde oluşturduğu duyusal etkinin ortadan kalması için bantlamaların arasında bir saat hastalar dinlendirildi. Dinlenmenin ardından rijit bant uygulaması yapılarak test tekrarlandı. Hastaların eklem pozisyon hissi ölçümleri sırasıyla bantlama öncesi, kinezyotape uygulaması sonrası, rijit bant uygulaması sonrası 45° ve 100° hedef açıda yapılmıştır.

Skapular diskinezi varlığı, skapular hareketin hem statik hem de dinamik olarak değerlendirilmesi ile belirlendi. Statik skapular hareket Lateral Skapular Kayma Testi ile dinamik skapular hareket skapular diskinezi testi ile değerlendirilmiştir. Ağrı şiddetinin değerlendirmesi için 100 mm'lik görsel analog skala (GAS) kullanıldı. Omuz eklem pozisyon hissi, aktif açı tekrarlama testi ile değerlendirildi. Aktif eklem pozisyon hissi 45 ve 100 omuz elevasyonu sırasında değerlendirildi. Üst ekstremiteye ait işlevsel seviye, Üst Ekstremite Y Denge Testi kullanılarak değerlendirildi. Üst ekstremite ağrı ve işlevsel aktivite düzeyinin belirlenmesi amacıyla ASES (American Shoulder and Elbow Surgeons Shoulder Score) kullanıldı.

Verilerin analizinde istatistik programı olarak "Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Version 25.0 (SPSS Inc., Şikago, IL., ABD)" kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p<0.05$ kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya davet edilen hastaların, dâhil etme ve dışlanma ölçütlerine göre değerlendirmesi sonrasında, üst ekstremite cerrahisi geçiren (n=3), sigara kullanan (n=3), son 6 ayda fizik tedavi almış olan (n=2), rotator kılıf yırtığı olup skapular diskinezisi olmayan (n=6), değerlendirme esnasında omuz ağrısına bağlı çalışmaya devam etmek istemeyen (n=1) hastalar dâhil edilmediği için çalışmaya 23 hasta ile devam edildi. Çalışmaya dâhil olan hastaların %52,1'i kadın (n=12) idi. Kadınların yaş ortalaması 55,9±8,9 yıl, erkeklerin yaş ortalaması 53,3±11,3 yıl idi. Kadınların vücut kütle indeksi ortalaması 25,3±3,4 kg/m 2 , erkeklerin ortalaması 25±2,3 kg/m 2 idi.

Hastaların GAS ağrı skor ortalaması bantlama öncesi 50±18,15 mm iken kinezyotape uygulaması sonrası 45,2±21,2 mm rijit bantlama sonrası ortalama ise 40,8± 21,7 mm olduğu görüldü (p=0,497).

Hastaların 45° ve 100° hedef açıda aktif eklem pozisyon hissine ait verileri **Tablo 1**' de gösterilmiştir. Kinezyotape uygulaması sonrası omuz elevasyonunda 100° hedef açıda eklem pozisyon hissinin gerçek değerin azaldığı görüldü ($p<0,05$). Rijit bant uygulaması sonrası omuz elevasyonunda 100° hedef açıda eklem pozisyon hissinin mutlak değer ve gerçek değerde arttığı görüldü ($p<0,05$).

Hastaların omuz işlevselliğine ait veriler **Tablo 2**' de verilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların bantlama öncesi ASES skoru ile bantlama sonrası ASES skorunun benzer olduğu görüldü (p=0,655).

Üst Ekstremite Y Denge testi (YDT-ÜE)' ne ait veriler **Tablo 3**' de verilmiştir. Kinezyotape uygulaması sonrası medial (p=0,04) ve inferolateral yönde (p=0,02), rijit bant uygulaması sonrası inferolateral yönde (p=0,001) uzanma mesafelerinde artış olduğu görüldü.

Tartışma

Bu çalışma, rotator kılıf patolojilerine ikincil gelişen skapular diskinezili hastalara uygulanan farklı iki tip bantlamanın ağrı şiddeti, eklem pozisyon hissi ve işlevsellik üzerine etkisini araştırmak amacı ile yapıldı.

Skapular diskinezili hastalarda farklı iki tip bantlamanın eklem pozisyon hissi üzerine etkisini araştırdığımız çalışmada, aktif eklem pozisyon hissi ölçümleri 45° ve 100° omuz elavasyonu sırasında yapıldı. Omuz ekleminin 30°'ye kadar olan elevasyonu glenohumeral eklem tarafından yapılmaktadır (Lange vd., 2017). Skapulanın elevasyona katılımı bu açıdan sonra olmaktadır. Anderson ve ark. (2011) yaptığı bir çalışmada özellikle 100º' de propiyoseptif verilerde daha çok bozulma görmüştür (Anderson vd., 2011). Bu durum, 100º omuz elevasyonu sırasında artan ağrıya bağlı olarak hastaların hareket etmekten kaçındıkları düşündürtmektedir.

Literatüre uyumlu olarak çalışmamızda eklem pozisyon hissi ölçümünde 6,6°'nin üzerindeki mutlak hata değeri, patolojik propriyoseptif kesme değeri olarak kabul edildi. Çalışmamıza dahil edilen skapular diskinezili hastalarda 45° hedef açıda 6,6° üzerinde sapma gösteren 5 hasta varken, 100° hedef açı sonuçlarında 16 hasta vardı. Bu durum, hastaların ağrı nedeniyle baş üstü aktivitelerden kaçınmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Kinezyotape uygulaması sonrası omuz elevasyonu 100° hedef açı aktif eklem pozisyon hissi mutlak hata ve gerçek değer sonuçlarına ait sapmayı azalttığı, rijit bant uygulamasının ise arttırıldığı gösterildi. Bu durumun, rijit bant uygulamasınun genelde statik stabilizasyonu sağlamayı hedeflerken, (Thelen, Dauber& Stoneman, 2008), kinezyotape uygulaması dinamik hareketin stabilizasyonunu geliştirmek için kullanılmasına bağlı olabileceği düşünüldü (Karen, Jonathan, Michelle, John, Mita, Scott& Timothy, 2017).

Bischoff ve ark., (2018) ön çapraz bağ yırtığı olan hastalarda kinezyotape uygulamasının diz eklem pozisyon hissini geliştirdiği, yürüme paterninin iyileştirdiğini göstermiştir (Bischoff, Babisch, Babisch, Layher, Sander, Matziolis, Pietsch& Röhner, 2018). Çalışmamızda, kinezyotape uygulaması sonrası omuz elevasyonun 100° hedef açıda eklem pozisyon hissi ölçümünde, mutlak hata ve gerçek değerde sapma açısında azalma olduğu görüldü. Bu durumun, KT uygulamasının stabilizasyonu dinamik olarak sağladığı, hareketi tamamen değil kontrollü kısıtladığı ve bu nedenle de eklemin hareketi tamamen engellenmediği için propriyoseptif veri girişinin rijit bantlamaya oranla daha çok sağlayabildiği düşünülmüştür. Rijit bant uygulaması sonrası omuz elevasyonun 100° hedef açıda eklem pozisyon hissi ölçümünde, mutlak hatanın arttığı görüldü, bu durum rijit bant uygulamasının 100° hedef açıda eklem pozisyon hissini olumsuz etkilediği düşünüldü. Rijit bant uygulamasının daha çok ekleme destek vererek statik stabilizasyonu artırmaya yönelik bir yöntem olması, hareketin uyarılması ve desteklenmesinden daha çok, eklemin ve eklem çevresi yapıların korunmasını hedeflemesine bağlı fizyolojik temele sahip olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Rijit bant uygulaması ile mekanoreseptörlerin daha çok uyarılmış, eklem normalizasyonunun bozulmuş olduğu, bu nedenle hastaların omuz elevasyonunu daha çok yapmaya çalışmasına ile sapma açısının artığı düşünülmüşür.

Bdaiwi ve ark. (2017), sağlıklı bireylerde skapular rijit bantlama ile subakromial boşluk genişliği üzerine etkisini incelemiş ve 60° omuz abdüksiyonunda yapılan rijit bantlamanın genişliği arttırdığı göstermişlerdir (Bdaiwi, Mackenzie, Herrington, Horlsey & Cools, 2017). Leong ve Fu (2019), rotator kılıf tendinopatili sporculara omuz ekleminin anatomik pozisyonu ve 60° omuz abdüksiyonunda yaptıkları skapular riijit bantlamada, subakromiyal boşluk üzerine değişiklikleri incelemiş, çalışmaya göre anatomik pozisyonda yapılan bantlamanın subakromiyal alanda değişiklik oluşturmadığını bulmuşlardır (Leong & Fu, 2019). Çalışmamızda rijit bant uygulaması anatomik pozisyonda yapılmıştır. Rijit bant uygulamasının omuz elevasyonun 100° hedef açı eklem pozisyon hissindeki sapmayı artırmasının, bantlamanın omuz anatomik pozisyonda iken yapılması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Bantlamanın 60° omuz abdüksiyonunda yapılarak etkisinin inceleneceği yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünüldü.

Omuzun aktivite düzeyinin sübjektif değerlendirilmesi ASES ile yapılmıştır. Michener ve ark. (2002) tarafından, ASES skorlamasının 0-30 arasında olması maksimum işlevsel limitasyon, 31-60 arasında olması orta derecede işlevsel limitasyon, 61-90 arasında olması minimal işlevsel limitasyon olarak belirlenmiştir (24). Çalışmamızda skapular diskinezili hastalarda ASES skor ortalaması bantlama öncesi 52,93 iken bantlama sonrası 52,94 idi. Michener ve ark. (2002) belirlediği ölçüte göre skapular diskinezili hastalarda orta dereceli işlevsel limitasyon olduğu söylenebilir (Michener, McClure& Sennett, 2002). Bu durum, skapular diskinezinin bireylerin günlük yaşam aktivitelerini etkilediği, ağrıya bağlı bireylerin hareket etmekten çekindiği ve buna bağlı işlevsel kayıp yaşadıklarını düşündürmektedir.

Üst Ekstremite Y Denge Testi, literatürde sıklıkla sporcular ve sağlıklı bireylerin üst ekstremite stabilitesi ve fiziksel performansın değerlendirilmesi için kullanılmaktadır (Borms& Cools, 2018). Salo ve Chaconas (2017), sağlıklı bireylerde egzersiz öncesi ve sonrası Üst Ekstremite Y Denge Testi uzanma mesafesinin 3 kez tekrarlanıp ortalamasının alınması ile yapılmış, aktivite sonrası yorgunluğa bağlı bireylerin Üst Ekstremite Y Denge Testi uzanma mesafelerinde 2,04 – 12,16 cm arasında kayıp olduğu görülmüştür. (Salo& Chaconas, 2017). Çalışmamızda, skapular diskinezili hastaların Üst Ekstremite Y-Denge testinin uzanma mesafe ölçümleri 3 kez tekrarlanmış ve kesme değer 4 cm olarak alınmıştır (Borms vd., 2018; Plisky, Rauh, Kaminski& Underwood, 2006). Gülpınar ve ark. (2019), baş üstü atletlerde kısa dönem kinezyotape ve rijit bantlamanın omuz aktivitesi üzerine etkisini araştırmış, kinezyotape bantlamasının rijit bantlamaya kıyasla glenohumeral iç rotasyonu artırdığı ve posteriyor kapsül gerginliğini azalttığını göstermişlerdir (Gülpınar, Tekeli& Yesilyaprak, 2019). Üst Ekstremite Y Denge testi uzanma mesafeleri kinezyotape uygulaması sonrası medial ve inferolateral yönde rijit bantlama sonrası ise inferolateral yönde artış olduğu görülmüştür. KT ve RB sonrası uzanma mesafelerinde medial ve inferolateral yönde artış varken, superolateral yönde artış gözlenmemesinin nedeninin, hastaların günlük hayatta omuz elevasyonundan kaçınmalarına bağlı olabileceği düşünüldü. Rijit bantlama sonrası sadece inferolateral yönde uzanma mesafesinde artış gözlenmesinin ise medial ve superolateral pozisyonda omuz kapsül gerginliğinin daha fazla olmasına ve rijit bantın bu kapsüler gerginliği artırmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Sonuç ve Öneriler

Çalışmada elde ettiğimiz verilere göre, kinezyotape uygulamasının eklem pozisyon hissi üzerine olumlu etkisi olabileceği görülmüştür. Rotator kılıf patolojilerine ikincil gelişen skapular diskinezili hastalarda 45°

omuz elevasyonu içeren egzersizler sırasında kinezyotape ve rijit bant uygulamalarının her ikisi ağrı şiddetini azaltmak ve inferolateral yönde uzanma mesafesini artırmak için, 100° omuz elevasyonu içeren egzersizler sırasında ise kinezyotape uygulaması eklem hissi ve işlevsel seviyeyi geliştirmek için tercih edilebilir. Üst ekstremite uzanma miktarını inferolateral yönde artırmak için kinezyotape veya rijit bantlama, medial yönde uzanma miktarını artırmak için de kinezyotape uygulaması rehabilitasyon yaklaşımlarına eklenebilir. Rotator kılıf yırtığı olan hastalarda, mutlaka skapular diskinezi değerlendirilmeli, rehabilitasyon programlarına propriyoseptif duyu eğitimi, çalışılan açıya göre kinezyotape uygulaması eklenmelidir.

Kaynaklar

1. Warth RJ, Millett PJ. Physical Examination of the Shoulder: An Evidence-Based Approach. *New York: Springer*. 219-239. 2015.

2. Kibler WB, McMullen J, (2003). Scapular dyskinesis and İts Relation to Shoulder Pain. J Am Acad Orthop Surg.; 3: 142-51.

3. Ludewig PM, Reynolds JF. (2009). The Association of Scapular Kinematics and Glenohumeral Joint Pathologies. J Orthop Sports Phys Ther. 39(2):90-104.

4. Larsen CM, Juul-Kristensen B, Lund H, Søgaard K. (2014). Measurement Properties of Existing Clinical Assessment Methods Evaluating Scapular Positioning and Function. A systematic review. Physiother Theory Pract. 30(7):453-82.

5. Kibler WB, Ludewig PM, McClure PW, Michener LA. (2013). Clinical İmplications of Scapular Dyskinesis in Shoulder İnjury: The 2013 Consensus Statement From the 'Scapular Summit'. Br J Sports Med. 47(14):877-85.

6. Bandholm T, Rasmussen L, Aagaad P. (2006). Force Steadiness, Muscle Activity and Maximal Muscle Strength in Subjects With Subacromial İmpingement Syndrome. Muscle Nerve. 34: 631.

7. Borsa PA, Lephart SM, Kocher MS. (1994). Functional Assessment and Rehabilitation of Shoulder Proprioception for Glenohumeral İnstability. J Sports Rehabil. 3:84-104.

8. Ide K, Shirai Y, Ito H. (1996). Sensory Nerve Supply in the Human Subacromial Bursa. J Shoulder Elbow Surg. 5:371-82.

9. Dilek B, Gulbahar S, Gundogdu M, Ergin B, Manisali M, Ozkan M, Akalin E. (2016). Efficacy of Proprioceptive Exercises in Patients With Subacromial İmpingement Syndrome: A Single-Blinded Randomized Controlled Study. Am J Phys Med Rehabil. 95: 169-182.

10. Lephart SM, Warner JP, Borsa PA. (1994). Proprioception of the Shoulder Joint in Normal, Unstable and Surgical İndividuals. J Shoulder Elbow Surg. 3:371-80.

11. Smith RL, Brunolli J. (1989). Shoulder Kinesthesia After Anteriyor Glenohumeral Dislocation. Phys Ther. 69: 106-12.

12. Anderson VB, Wee E. (2011). Impaired Joint Proprioception at Higher Shoulder Elevations in Chronic Rotator Kılıf Pathology. Arch Phys Med Rehabil. 92: 1146-51.

13. Janwantanakul P, Magarey ME, Jones MA. (2001). Variation in Shoulder Position Sense at Mid and Extreme Range of Motion. Arch Phys Med Rehabil. 82: 840-4.

14. Macdonald, R. (2009). *Pocketbook of Taping techniques:* Elsevier Health Sciences. Park TS, Park DW, Kim SI, Kweon TH. (2001). Roentgenographic Assessment of Acromial Morphology Using Supraspinatus Outlet Radiographs. Arthroscopy. 17: 496-501.

15. Chen CY, Lou MY. (2008). Effects of the Application of Kinesio-Tape and Traditional Tape on Motor Perception. Br J Sports Med. 42:513-4.

16. Slupik A, Dwornik M, Bialoszewski D, Zych E. (2007). Effect of Kinesio Taping on Bioelectrical Activity of Vastus Medialis Muscle. Preliminary report. Ortop Traumatol Rehabil. 9:644-51.

17. Lange T, Struyf F, Schmitt J, Lützner J, Kopkow J, Kopkow C, (2017). The Reliability of Physical Examination Tests for the Clinical Assessment of Scapular Dyskinesis in Subjects With Shoulder Complaints: A Systematic Review. Phys Ther Sport. 26:64-89.

18. Kibler WB. (1991) Role of the scapula in the overhead throwing motion. Contemporary Orthopaedics. (525-532 ss.).

19. Kibler WB, Uhl TL, Maddux JW, Brooks PV. (2002). Qualitative clinical evaluation of scapular dysfunction: A reliability study. J Shoulder and Elbow Surg. 11(6):550-556.

20. Boonstra AM, Preupe, HRS, Reneman MF, Posthumus JB, Stewart RE. (2008). Reliability and Validity of the Visual Analogue Scale for Disability in Patients with Chronic Musculoskeletal Pain. Int J Rehabil Res. 31:165-9.

21. Balke M, Liem D, Thorwesten L, Poetzl W, Marquardt B. (2011). 'The Laser-Pointer Assiste Angle Reproduction Test for Evaluation of Proprioceptive Shoulder Function in Patients with instability. 1285-6.

22. Anderson VB, Wee E. (2011). Impaired Joint Proprioception at Higher Shoulder Elevations in Chronic Rotator Kılıf Pathology. Arch Phys Med Rehabil. 92: 1146-51.

23. Yang JL, Chen S, Jan MH, Lin YF, Lin JJ. (2008). Proprioception Assessment in Subjects with İdiopathic Loss Shoulder Range of Motion: Joint Position Sense and a Novel Proprioceptive Feedback İndex. J Orthop Res. 26: 1218- 24.

24. Massimini DF, Warner JJ, Li G. (2011). Non-invasive determination of coupled motion of the scapula and humerus– an in-vitro validation. J Biomech; 44:408–412.

25. Thelen MD, Dauber JA, Stoneman PD. (2008). The clinical efficacy of kinesio tape for shoulder pain: a randomized, doubleblinded, clinical trial. J Orthop Sports Phys Ther. 38: 389–395.

26. Karen AK, Jonathan A, Michelle V, John A, Mita L, Scott L, Timothy CS. (2017). Kinesiology tape does not alter shoulder strength, shoulder proprioception, or scapular kinematics in healthy, physically active subjects and subjects with Subacromial Impingement Syndrome. Phys Ther Sport. 24:60-66.

27. Bischoff L, Babisch C, Babisch J, Layher F, Sander K, Matziolis G, Pietsch S, Röhner E. (2018). Effects on Proprioception by Kinesio Taping of the Knee After Anterior Cruciate Ligament Rupture. Eur J Orthop Surg Traumatol. 28: 1157-1164.

28. Bdaiwi AH, Mackenzie TA, Herrington L, Horlsey I, Cools A. (2017). The Effects of Rigid Scapular Taping on Acromiohumeral Distance in Healthy Shoulders: An Observational Study. J Sport Rehabil. 26(1):51-56.

29. Michener LA, McClure PW, Sennett BJ. (2002). American Shoulder and Elbow Surgeons Standardized Shoulder Assessment Form, patient self-report section: reliability, validity, and responsiveness. J Shoulder Elbow Surg. 11(6):587-94.

30. Borms D, Cools A. (2018). Upper-Extremity Functional Performance Tests: Reference Values For Overhead Athletes. Int J Sports Med. 39: 433-441.

31. Salo TD, Chaconas E. (2017). The effect of fatigue on upper quarter Y-balance test scores in recreational weightlifters: a randomized controlled trial. Int J Sports Phys Ther. 12:199-205.

32. Plisky PJ, Rauh MJ, Kaminski TW, Underwood FB. (2006). Star Excursion Balance Test as a predictor of lower extremity injury in high school basketball players. J Orthop Sports Phys Ther. 36(12):911-9.

33. Gülpınar D, Tekeli Ozer S, Yesilyaprak SS. (2019) Effects of Rigid and Kinesio Taping on Shoulder Rotation Motions, Posterior Shoulder Tightness, and Posture in Overhead Athletes: A Randomized Controlled Trial. J Sport Rehabil. 1;28(3):256-265.

Tablo 1. Aktif klem pozisyon hissi sonuçlarının (mutlak hata- gerçek değer) bantlama öncesi ve sonrasım karşılaştırılması

Aktif Eklem Pozisyon Hissi (Mutlak Hata) (°)	**Bantlama Öncesi Ort± SS (n=23)**	**KT sonrası Ort± SS (n=23)**	**RB sonrası Ort± SS (n=23)**	**p***	**p****	**p****
100°	7.37±2.20	6.23±2.64	10.70±5.29	0.139	**0.009**¥	**0.001**¥
45°	5.55±3.64	4.23±2.36	5.31±3.96	0.151	0.829	0.268
Aktif Eklem Pozisyon Hissi (Gerçek Değer) (°)						
100°	114.98±6.35	110.7±4.0	18.4±5.84	**0.006**¥	**0.013**¥	**0.001**¥
45°	60.8±9.62	58.9±2.36	58.6±5.03	0.362	0.704	0.974

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, °: Derece, *: Wilcoxon Testi, , ***: Mann-Whitney U Testi, n: Katılımcı sayısı, p: Anlamlılık Değeri (<0.05), *; Kinezyotape Öncesi-Sonrası Karşılaştırılması, **; Rijit Bant Öncesi-Sonrası Karşılaşrılması, ***; Kinezyotape ve Rijit Bant Karşılaştırılması

Tablo 2. ASES ölçeğine ait verilerin bantlama öncesi ve sonrası karşılaştırılması

ASES Ölçeği (Etkilenen taraf)	**Bantlama Öncesi Ort±SS (n=23)**	**Bantlama Sonrası Ort±SS (n=23)**	**p***
	52.93±14.39	**52.94±14.30**	0.655

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, ***:*** Bağımsız Örneklem T Testi, n: Katılımcı sayısı, p: Anlamlılık Değeri (<0.05)

Tablo 3. Üst Ekstremite Y- Denge Tesi Sonuçları

ÜE-YDT Hareket Yönü	Uygulama Öncesi Ort±SS (n=23)	KT sonrası Ort±SS (n=23)	RB sonrası Ort±SS (n=23)	**p***	**p****
Medial	1.26±0.20	1.34±0.22	1.34±0.48	**0.04**¥:	0.42
İnferolateral	1.07±0.22	1.19±0.23	1.25±0.25	**0.02**¥:	**0.001**¥:
Superolateral	1.09±0.24	1.14±0.23	1.14±0.26	0.25	0.35

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, n: Katılımcı sayısı, Mann-Whitney U Testi, p*: Kinezyotape Öncesi-Sonrası Karşılaştırılması, p**: Rijit Bantlama Öncesi-Sonrası Karşılaştırılması ,¥: p<0.05

Presentation ID/Sunum No= 3

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Çoklu Seviye Servikal Spondilotik Myelopatili ve Osteoporozlu Hastalarda Servikal Pediküler Enstrümantasyon ve Dekompresyon Uygulaması Sonuçları

Semih Kıvanç Olguner[1]

[1]*SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin Cerrahi Kliniği, Adana, Türkiye*

Özet

Amaç: Servikal spondilotik myelopati (SSM) yaşlı popülasyonda hareket kısıtlılığı ve yaşam kalitesi düşüklüğüne neden olan spinal kord hastalığıdır. SSMP' li ve osteoporozun eşlik ettiği hastalarda pediküler enstrümantasyon ve dekompresyon yapılan hastaların sonuçlarını paylaşmayı amaçladık. Materyal-metod: Bu çalışmada 2012-2018 yılları arasında çoklu seviye SSM ve osteoporoz nedeniyle posterior servikal pediküler enstrümantasyon ve dekompresyon yapılan 23 erişkin hasta incelendi. Hastaların demografik verilerinin yanısıra servikal sagittal vertikal aksis (cSVA) and C2-7 servikal lordoz açıları yan servikal grafi üzerinde preoperatif ve postoperatif olarak ölçüldü. Yaşam kalite indekslerinden boyun özürlülük ölçütü (NDI), modifiye Japanese Orhtopedic Association (mJOA) skoru ve vizuel ağrı skoru (VAS) preoperatif ve postoperatif olarak hesaplandı. Komplikasyonlar not edildi ve sonuçlar istatistiki olarak incelendi. Bulgular: Yedi kadın (30.4%), 16 erkek (69.6%) toplam 23 hasta incelendi. Ortalama yaş 60.5±5.6, ortanca takip süresi 25 ay olarak bulundu. Femur boyun kemik mineral yoğunluğu T skoru -2.7 olarak bulundu. Çalışma grubunda operasyon sonrası tüm parametrelerde cSVA, CL, mJOA, NDI ve VAS skorlarında anlamlı iyileşme saptandı. Komplikasyonlar içerisinde vida gevşemesi, vida kırığı veya rod kırığı izlenmedi. 2 hastada postoperatif dönemde C5 palsy izlendi. 1 hastada yüzeyel yara yeri enfeksiyonu nedeniyle debritman uygulandı. İmplant ilişkili revizyon cerrahisi uygulanmadı. Vertebral arter yaralanması yada spinal kord direk injurisine rastlanmadı. Sonuçlar: Çoklu seviye SSM si olan hastalarda pedinküler enstrümantasyon yöntemi radyografik parametreler ve yaşam kalitesi ölçekleri yönünden değerlendirildiğinde başarılı bulunmuştur. Mekanik herhangi bir komplikasyon görülmemesi dikkat çekmiştir. 2 hastada geçici C5 palsy gelişmiş, takip eden 3 ay içerisinde kendiliğinden düzelme saptanmıştır. Servikal pedinküler enstrümantasyon yönteminin çoklu seviye SSM tedavisinde osteoporotik hastalarda iyi eğitimli deneyimli klinisyenler tarafından uygulanabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: Servikal spondilotik myelopati**;** servikal pediküler enstrümantasyon; yaşam kalite indeksi

Giriş

Servikal spondilotik myelopati (CSM) yaşlı popülasyonda hareket kısıtlılığı ve yaşam kalitesi düşüklüğüne neden olan spinal kord hastalığıdır. Eklem ve ligaman hipertrofisine sekonder gelişen omurilik basısı genellikle progresif seyrederken klinik kötüleşmeyi durdurmak amacıyla şiddetli myelopatisi olan olgularda cerrahi tedavi önerilmektedir[1]. Osteoporoz bu hasta grubunda önemli bir komorbidite nedenidir ve cerrahi kararı verilirken bu durum her zaman akılda tutulmalıdır. Multilevel spinal kordu tutan (3 seviye ve üstü) ve aksiyal boyun ağrısı olan hastalarda genellikle laminektomi ile dekompresyon + posterior fiksasyon ve füzyon önerilmektedir[2]. Posterior fiksasyon için 2 seçenek yaygın olarak uygulanmaktadır; Lateral mass

vidalama (LMS) ve pedikül vidalama (PS). Her 2 yönteminde avantajları ve dezavantajları mevcuttur. LMS ilk olarak 1979 yılında Roy-Camille tarafından uygulanmış ve omurga camiasında kısa sürede yaygın popülarite kazanmıştır[3]. Etkili bir fiksasyon sağlaması ve düşük nörovasküler yaralanma oranı en önemli avantajıdır[3–5]. Ancak lateral mass 'a yerleştirilen vidanın kısa bir kemik-implant tutunma yüzeyine sahip olması ve eşlik eden düşük kemik kalitesi klinisyenleri implant failure açısından endişelendirmektedir[6–8]. Servikal PS ilk kez Abumi ve ark. tarafından travma cerrahisinde 1990 da uygulanmıştır[9]. Bu yöntemle vertebranın en sağlam bölgesi pediküllere vida yerleştirerek torakal ve lomber bölgede olduğu gibi güçlü tutunma yüzeyi oluşturulmaktadır. Cerrahları en çok tedirgin eden nokta ise vertebral arter yaralanması ve kök hasarı riskidir[10,11]. Bu nedenle LMS kadar yaygın tercih edilmemektedir.

Bizim çalışmamızda osteoporozlu multilevel CSM' li hastalarda pediküler fiksasyon yönteminin klinik sonuçları araştırılmıştır. Amacımız edindiğimiz bilgileri meslektaşlarımızla paylaşmak ve literatüre katkı sunmaktır.

Materyal-metod

Bu çalışmada çoklu seviye servikal spondilotik myelopatisi ve eşlik eden osteoporozu olan hastalar retrospektif olarak incelendi. 2012-2018 yılları arasında opere olan erişkin hastalar çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil olma kriteri; en az 3 seviye ardışık omurilik basısı ve onunla uyumlu T2 sekansta myelopati ile uyumlu hiperintens değişiklikler, nötral yada lordotik servikal curvatür, eşlik eden boyun ağrısı, myelopati ile uyumlu 1. motor nöron bulguları olarak belirlendi. 18 yaş altı, kifotik boyun yapısı, geçirilmiş anterior yada posterior servikal cerrahi öyküsü ve motor nöron hastalığı düşündüren elektromyografi bulguları olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Minimum 2 yıllık takip süresi olan toplam 23 hasta çalışmaya alındı.

Cerrahi teknik

Pedikül vidaları free-hand tekniği ile floroskopi eşliğinde ve Abumi ve ark. nın tarif ettiği şekilde yapıldı.[12] Orta hat insizyon ve adele diseksiyonu ardından lateral mass'ın dış kenarında bulunan lateral vertebral notch'un 2-4 mm medialinden 2 mm yüksek hızlı drill ile 45° horizontal açı ile girilerek vertebra cisminin superior son plağına paralel olarak vida yerleştirildi. Pedikül vida (PIRON/ IZMIR/ TÜRKİYE) çapları 4mm, uzunlukları 24-38 mm ve Kobalt krom (Co-Cr) rodlar tercih edildi.

Çalışma grubunda C4-5 ve C5-6 seviyesinde profilaktik foraminotomi amacıyla iki seviye ponte osteotomi yapıldı[13]. Bu işlem postoperatif C5 palsy gelişimini engellemek amacıyla yapıldı.

Tüm hastalarda belirlenen seviyelere total laminektomi ile dekompresyon ve pedikül vidalama ile enstrümantasyon ve posterolateral otogreftleme yapıldı. Greft miktarının yeterli olmadığı düşünülürse oksipital kemikten otogreft elde edilerek posterolateral greftleme yapıldı[14].

İntraoperatif nöromonitorizasyon (somatosensoriel evoked potential, motor evoked potential and electromyography) çalışma grubunda cerrahi süre boyunca kayıt yaparak fizyolojik anlık değişiklikleri saptamada kullanıldı.

Radyolojik değerlendirme

Tüm hastaların tanısında manyetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı tomografi, direk grafi yan ve anterior-posterior görüntüler, preoperatif çekilen hiperfleksiyon ve hiperekstansiyon direk grafiler mevcuttu. Takip süresinin uzunluğu gözönünde bulundurularak hastaların ilk ve son takip görüntüleri değerlendirmeye alındı ve incelendi. Radyografik parametrelerden servikal sagital vertikal axis (cSVA) ve C2-7 servikal lordoz (CL) preoperatif ve son postoperatif değerlendirildi. cSVA; C2 merkezinden dik indirilen çizgi ile C7 posterior superior köşesi arasındaki mesafe, C2-7 lordoz ise Cobb ölçüm methodu ile C2 inferior endplate'i ile C7 inferior endplate arasındaki açıdır[15]. Hasta popülasyonun ileri yaş olduğu göz önünde bulundurularak tüm hastalara kemik mineral yoğunluğu (Siemens/ Germany) ölçümü yapıldı. Sol femur boyun ölçümü referans değer olarak kabul edildi.

Klinik değerlendirme

Modifiye Japanese Orhtopedic Association (mJOA) skoru, boyun özürlülük ölçütü (NDI) ve vizüel analog skalası (VAS) preoperatif ve postoperatif olarak değerlendirildi. Takip süresinin uzunluğu göz önünde bulundurularak preoperatif değerle son postoperatif değer incelenip karşılaştırıldı. Komplikasyonlar not edilip incelendi. Enfeksiyon, postoperatif yara yeri hematomu gibi cerrahi komplikasyonlar dışında implant bağımlı mekanik komplikasyonlar detaylı not edildi. Vida gevşemesi, vida kırılması, rod kırığı, vertebral

arter yaralanması ve nörolojik hasar araştırıldı. 2 yıl sonunda mekanik komplikasyonu olmayan olgularda füzyon başarılı olarak kabul edildi.

Bulgular

Araştırma grubu 7 kadın (30.4%), 16 erkek (69.6%) toplam 23 hasta incelendi. Ortalama yaş 60.5±5.6, ortanca takip süresi 25 ay olarak bulundu. (Tablo 1) Femur boyun kemik mineral yoğunluğu T skoru -2.7 olarak bulundu. Çalışma grubunda operasyon sonrası tüm parametrelerde cSVA, CL, mJOA, NDI ve VAS skorlarında anlamlı iyileşme saptandı. (Tablo2) ($p=0,006$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). Komplikasyon olarak vida gevşemesi, vida kırığı veya rod kırığı izlenmedi. 2 hastada postoperatif dönemde C5 palsy izlendi. 1 hastada yüzeyel yara yeri enfeksiyonu nedeniyle debritman uygulandı. İmplant ilişkili revizyon cerrahisi uygulanmadı. Vertebral arter yaralanması yada spinal kord direk injurisine rastlanmadı.

Tablo 1. Demografik ve klinik verilerin dağılımı

Değişkenler	Çalışma grubu n=23
yaş, yıl	
ort±SS	60.5±5.6
min-max	49-77
cinsiyet, n(%)	
Kadın	7(30.4)
erkek	16(69.6)
Takip süresi (ay)	
ortanca	25
min-max	17-33
Preoperatif	
CSVA (mm)	
ortanca	22
min-max	6-35
CL (°)	
ortanca	0
min-max	(-11)-7
MJOA	
ort±SS	9.3±1.4
min-max	7-13
VAS	
ort±SS	8.2±0.8
min-max	7-9
NDI	
ortanca	30
min-max	21-38

Normal dağılıma sahip sayısal değişkenler ortalama ± SS olarak gösterildi.

Normal dağılıma sahip olmayan sayısal değişkenler ortanca olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi

Tablo 2. Radyografik parametrelerin ve yaşam kalitesi indekslerinin postoperatif değişimi

Değişkenler	Çalışma grubu n=23		p
	Preoperatif	Postoperatif	
CSVA (mm)			
ortanca	22	15	0,006*
min-max	6-35	1-25	
CL (°)			
ortanca	0	12	<0,001*
min-max	(-11)-7	3-21	
MJOA			
ort±SS	9,3±1,4	13,3±1,3	<0,001*
min-max	7-13	11-16	
VAS			
ort±SS	8,2±0,8	3,3±1,3	<0,001*
min-max	7-9	2-6	
NDI			
ortanca	30	14	<0,001*
min-max	21-38	8-34	

Normal dağılıma sahip sayısal değişkenler ortalama ± SS olarak gösterildi.
Normal dağılıma sahip olmayan sayısal değişkenler ortanca olarak gösterildi.
* p <0.05 istatistiksel önemi gösterir

Tartışma

CSM spinal kord disfonksiyonuna neden olarak yürüme güçlüğü, üst ekstremitelerde güçsüzlük, beceriksizliğe neden olan ilerleyici bir hastalıktır. Medikal tedavinin etkin olmadığı bu durumda cerrahi stratejiler uygulanmaktadır. Cerrahi tedavinin asıl amacı progresyonu durdurmak ve etkili bir dekompresyon sağlamaktır. Dekompresyon cerrahisinde genel görüş; omuriliğin anteriordan basısı çoksa yaklaşım genellikle anteriordan, posteriordan bası çoksa posteriordan omurilik basısı kaldırılır. Ancak bu durum her zaman geçerli değildir. Çok seviyeli omurilik basısı olan durumlarda genellikle posterior yaklaşımlar tercih edilmektedir. Posterior yaklaşım kararı verilen bir hastada ise enstrümantasyon ihtiyacının ayrıntılı sorgulanması postlaminektomi kifozu gibi katastrofik bir komplikasyonu önlemek açısından önemlidir. Zaten spinal kord disfonksiyonu olan CSM'li hastalarda gelişebilecek bu komplikasyon ileri yaş ve komorbid patolojiler gözönüne alınırsa daha büyük sağlık sorunlarına neden olabilir. Özellikle kemik yoğunluğu düşük olan ileri yaş hastalarda dikkatli tercihlerin yapılması hastaları mükerrer ameliyatlardan koruyacaktır.

Servikal posterior enstrümantasyon yöntemlerinden biri olan laminoplasti servikal lordozun korunduğu olgularda kullanılabilir. Ancak eşlik eden nötral veya kifotik servikal kurvatürlü vakalarda, beraberinde boyun ağrısı da varsa ek olarak füzyon yapılması önerilmektedir[2]. Bu noktada en iyi bilinen ve etkili olan 2 yöntem LMS ve PS dir[2,6,16,17]. LMS spinal cerrahlar tarafından sık tercih edilen bir posterior enstrümantasyon yöntemidir. Servikal vertebranın lateral kütlesine yerleştirilen vidalarla fiksasyon sağlanmaktadır. Sinir kökü

hasarlanma ve vertebral arter yaralanma riski düşüktür. LMS ile ilgili temel endişe vidanın tutunma gücü ile ilgilidir. Özellikle osteoporotik hastalarda implant-kemik tutunma yüzeyinin yetersiz olduğu ile ilgili yayınlar mevcuttur[4,7,8,18]. Bu durum rijid fiksasyon gerektiren patolojilerde zaafiyete neden olmaktadır. PS ise pedikülden geçerek vertebranın anterioruna ulaşması ile güçlü tutunma gücü ve stabilizasyon sağlamaktadır. En büyük dezavantajı ise sinir kökü yaralanma ve vertebral arter yaralanma riskidir. Oysa ki literatür incelendiğinde vertebral arter yaralanma riski ve sinir kökü yaralanma riski açısından belirgin farklılık izlenmemektedir. Bu bilgiler ışığında kliniğimizde opere edilen hasta sonuçlarını inceledik ve sonuçları paylaştık. Radyolojik olarak hem cSVA hem de CL de istatistiki anlamlı artış sağladık. Yaşam kalite endeksleri olan mJOA ve NDI de istatistiki anlamlı artış sağlandı. VAS skoru preoperatif 8,2±0,8 den 3,3±1,3' e geriledi ve istatistiki olarak anlamlı bulundu.

Komplikasyonları mekanik olarak incelediğimizde vidaya bağlı yada roda bağlı mekanik komplikasyon görülmedi. 2 hastada postop 3. günde gelişen parsiyel C5 palsy saptandı. Bu 2 hastada fizik tedavi rehabilitasyon desteği ile c5 palsy postoperatif 3. ayda tamamen düzeldi. Bir hastada yüzeyel yara yeri enfeksiyonu nedeniyle uygun antibiyoterapi + debritman uygulandı. Bu hastada da tedavi başarı ile sağlandı. Çalışma grubu içerisinde hiçbir hastada vertebral arter hasarı yada vidaya bağlı nörolojik hasarlanma görülmedi. 2 hastada gelişen C5 palsy 3. günde ortaya çıkması direk omurilik hasarından çok omurilik yerdeğiştirmesine veya kök iskemisine bağlı olabilir. Nitekim 3. ay sonunda bu defisitin düzelmesini de bu durumun bir göstergesi olduğunu düşünüyoruz.

Sonuç olarak pediküler enstrümantasyon bir çok nöroşirurjiyen tarafından tehlikeli olarak tanımlansa da komplikasyon oranı 13% (3/23) olarak bulunmuştur. Özellikle implanta bağlı herhangi bir komplikasyon görülmemesi vidanın tutunma gücü ile ilgili olumlu kanaat oluşturmuştur. Bu bağlamda osteoporotik hastalarda ileri merkezlerde tecrübeli hekimler tarafından uygulanabilir olduğunu düşünüyoruz.

Referanslar:

1. Zileli M, Borkar SA, Sinha S, et al. Cervical Spondylotic Myelopathy: Natural Course and the Value of Diagnostic Techniques -WFNS Spine Committee Recommendations. *Neurospine*. 2019;16(3):386-402. doi:10.14245/ns.1938240.120
2. Bajamal AH, Kim SH, Arifianto MR, et al. Posterior Surgical Techniques for Cervical Spondylotic Myelopathy: WFNS Spine Committee Recommendations. *Neurospine*. 2019;16(3):421-434. doi:10.14245/ns.1938274.137
3. ROY-CAMILLE, R, Saillant G MC. Internal fixation of the unstable cervical spine by a posterior osteosynthesis with plates and screws. In: *The Cervical Spine*. Lippincott; 1989:390-403.
4. Yoshihara H, Passias PG, Errico TJ. Screw-related complications in the subaxial cervical spine with the use of lateral mass versus cervical pedicle screws :A systematic review. *J Neurosurg Spine*. 2013;19(5):614-623. doi:10.3171/2013.8.SPINE13136
5. Kwon BK, Vaccaro AR, Grauer JN, Beiner JM. The use of rigid internal fixation in the surgical management of cervical spondylosis. *Neurosurgery*. 2007;60(1 SUPPL.). doi:10.1227/01.NEU.0000249222.57709.59
6. Tukkapuram VR, Kuniyoshi A, Ito M. A review of the historical evolution, biomechanical advantage, clinical applications, and safe insertion techniques of cervical pedicle screw fixation. *Spine Surg Relat Res*. 2019;3(2):126-135. doi:10.22603/ssrr.2018-0055
7. Jones EL, Heller JG, Silcox DH, Hutton WC. Cervical pedicle screws versus lateral mass screws: Anatomic feasibility and biomechanical comparison. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1997;22(9):977-982. doi:10.1097/00007632-199705010-00009
8. Ito Z, Higashino K, Kato S, et al. Pedicle screws can be 4 times stronger than lateral mass screws for insertion in the midcervical spine: A biomechanical study on strength of fixation. *J Spinal Disord Tech*. 2014;27(2):80-85. doi:10.1097/BSD.0b013e31824e65f4
9. Abumi K, Itoh H, Taneichi H, Kaneda K. Transpedicular screw fixation for traumatic lesions of the middle and lower cervical spine: Description of the techniques and preliminary report. *J Spinal Disord*. 1994;7(1):19-28. doi:10.1097/00002517-199407010-00003

10. Abumi K, Shono Y, Ito M, Taneichi H, Kotani Y, Kaneda K. Complications of pedicle screw fixation in reconstructive surgery of the cervical spine. In: *Spine*. Vol 25. ; 2000:962-969. doi:10.1097/00007632-200004150-00011

11. Abumi K, Kaneda K. Pedicle screw fixation for nontraumatic lesions of the cervical spine. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1997;22(16):1853-1863. doi:10.1097/00007632-199708150-00010

12. Abumi K, Ito M, Sudo H. Reconstruction of the subaxial cervical spine using pedicle screw instrumentation. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012;37(5). doi:10.1097/BRS.0b013e318239cf1f

13. Ames CP, Smith JS, Scheer JK, et al. A standardized nomenclature zor cervical spine sozt-tissue release and osteotomy zor deformity correction. *J Neurosurg Spine*. 2013;19(3):269-278. doi:10.3171/2013.5.SPINE121067

14. Bauman JA, Hardesty DA, Heuer GG, Storm PB. Use of occipital bone graft in pediatric posterior cervical fusion: An alternative paramedian technique and review of the literature - Technical note. *J Neurosurg Pediatr*. 2011;7(5):475-481. doi:10.3171/2011.2.PEDS10331

15. Ames CP, Blondel B, Scheer JK, et al. Cervical radiographical alignment: Comprehensive assessment techniques and potential importance in cervical myelopathy. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013;38(22):S149-S160. doi:10.1097/BRS.0b013e3182a7f449

16. Coe JD, Vaccaro AR, Dailey AT, et al. Lateral mass screw fixation in the cervical spine a systematic literature review. *J Bone Jt Surg - Ser A*. 2013;95(23):2136-2143. doi:10.2106/JBJS.L.01522

17. Joaquim AF, Tan L, Riew KD. Posterior screw fixation in the subaxial cervical spine: a technique and literature review. *J Spine Surg*. 2020;6(1):252-261. doi:10.21037/jss.2019.09.28

18. Dunlap BJ, Karaikovic EE, Park HS, Sokolowski MJ, Zhang LQ. Load sharing properties of cervical pedicle screw-rod constructs versus lateral mass screw-rod constructs. *Eur Spine J*. 2010;19(5):803-808. doi:10.1007/s00586-010-1278-0

Presentation ID/Sunum No= 23

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Yeni Yaralanma Suçlarının Adli Tıp Açısından Değerlendirme Rehberinin Göğüs Cerrahisi Branşıyla İlgili Getirdiği Yenilikler

Doktor Öğretim Üyesi Hüseyin Fatih SEZER

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi A.D., Kocaeli, Türkiye

Özet

Çalışmamızda yeni Yaralama Suçlarının Adli Tıp Açısından Değerlendirilmesi Rehberi'nde yer alan göğüs cerrahisi branşı ile alakalı güncellemeler vurgulanmak istenmiştir. İlki 2005 yılında yayınlanan ve 2013, 2019 yıllarında güncellenen 'Türk Ceza Kanunu'nda Tanımlanan Yaralama Suçlarının Adli Tıp Açısından Değerlendirilmesi' rehberlerdeki göğüs cerrahisi branşını ilgilendiren hususlar kıyaslanmıştır. Göğüs cerrahisi branşı açısından bakıldığında yeni rehberde eski rehbere göre 2 konuda belirgin değişiklik göze çarpmaktadır. Bunlardan ilki toraks kontüzyonu konusu olup; Kontüzyon saptanan kişide kot fraktürü, minimal hemotoraks ya da pnömotoraks gibi eşlik eden toraks travması yoksa bir hafta sonra kontrol toraks tomografisi çekilip buradaki bulgulara göre hayati tehlike durumunun değerlendirilmesi gerektiğinin ifade edilmiştir. İkinci husus ise Tablo- 6 da yer alan özofagusta korozif madde yaralanmaları maddesinin değerlendirilmesinde kullanılmak üzere yaralanmanın derecelendirilmesidir. Toraks kontüzyonunun değerlendirilmesi amaçlı 1 hafta sonra toraks tomografisi çekilmesi günlük pratiklerimizde uygulanan bir yaklaşım değildir, başka bir endikasyon yoksa sıhhi açıdan gerekli bir durum olmayıp kişiye fazladan radyasyon verilmesine ve ek maliyete neden olacaktır. Ayrıca iç organ hasarına sekonder olduğu düşünülerek, sadece minimal kontüzyon değil minimal pnömotraks, minimal hemotoraks ile bu patolojilerinin geniş boyutluları aynı kavram (yaşamsal tehlike) içerisinde değerlendirilmektedir. Konu ile alakalı tıbbi tecrübeler ve güncel literatür ışığında bu patolojilerin sonuçlarını öngörebilecek, özofagus koroziv madde yaralanmalarına getirilen sınıflamalar gibi sınıflamalar getirilmesinin daha uygun bir yaklaşım olduğu düşünüldü. Toraks kontüzyonu ve özofagus koroziv yaralanmaları hususlarında adli rapor düzenlenirken güncel rehberin ilgili maddeleri dikkate alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Yeni Adli Tıp rehberi, göğüs cerrahisi, adli rapor

Giriş:

Adli rapor yargıya yansıyan olayların sağlık boyutunu ortaya koymak amaçlı hazırlanmış, hekimin görüş ve kanaatlerini bildiren rapordur. Adli rapor düzenlenirken sıklıkla 'Türk Ceza Kanunu'nda Tanımlanan Yaralama Suçlarının Adli Tıp Açısından Değerlendirilmesi' Rehberi (1,2) kullanılmaktadır. Bu rehber ilk olarak 2005 yılında yayınlanmış, 2013 ve 2019 yıllarında güncellenmiştir (1,2). Adli rapor hazırlanırken güncel rehberlerden yararlanılmalıdır. Güncel rehberlere göre hazırlanmayan adli raporlar yanlış yada eksikliklere yol açabilecektir. Bu durumda adli işleyişte aksaklıklara ve gecikmelere yol açabilecek ve hekim üzerinde de sorumluk yaratacaktır.

Çalışmamızda yeni değerlendirme rehberinde (2) yer alan göğüs cerrahisi branşı ile alakalı güncellemeler vurgulanmak istenmiştir.

Metod:

İlki 2005 yılında yayınlanan ve 2013, 2019 yıllarında güncellenen 'Türk Ceza Kanunu'nda Tanımlanan Yaralama Suçlarının Adli Tıp Açısından Değerlendirilmesi Rehberi' rehberlerdeki göğüs cerrahisi branşını ilgilendiren hususlar kıyaslanmıştır.

Sonuçlar:

2019 yılında yayınlanan güncel rehberde 2013'te güncellenen rehbere göre göğüs cerrahisi branşı açısından, kontüzyon ve koroziv özofagus yaralanmaları hususlarında güncelleme yapıldığı görülmüştür.

Tartışma:

Göğüs cerrahisi hekimleri branşlarının doğası gereği adli olgularla sık karşılaşılmakta ve bunun sonucu olarak sık sık adli rapor düzenlemektedir. Ceza Muhakemeleri Kanunu 62-72. maddeleri gereği hekimin tedavisini yaptığı kişi hakkında mahkemeden gelen uzmanlık alanı kapsamındaki sorulara cevap vermek ve adli rapor düzenlemek zorunluluğu bulunmaktadır (3).

1 Haziran 2005 tarihinde yürürlüğe giren Yeni Türk Ceza Kanunu ile 'müessir fiill' kavramı bırakılarak 'yaralanma' kavramı benimsenmiştir (4). Ayrıca yaralanma ağırlığı ile ilgili; Basit bir tıbbi müdahale ile giderilebilecek ölçüde hafif yaralanma, yaşamını tehlikeye sokacak derecede yaralanma, yaralamanın vücutta kemik kırılmasına neden olması gibi yeni kavramlar ortaya konulmuştur (5). Bu kavramlara yönelik, adli rapor düzenlerken kullanılan, hata yapmayı azaltan ve kullanışlı çizelgeler içeren rehberler, kılavuzlar yayınlanmıştır (1,2).

Adli rapor düzenlemede eksiklik ve yanlışlıkları gösteren pek çok çalışma vardır (3,6). Bundan dolayı hekimler konu ile ilgili bilgilerini güncel tutmalı, konu ile alakalı eksikliklerini giderme yoluna gitmeli ve en önemlisi adli rapor düzenler iken güncel rehber ve kılavuzlardan yararlanmalıdır. Güncel rehber ve kılavuzlara uygun adli rapor hazırlaması ile, adli süreçlerde raporlar nedeni ile meydana gelen aksama ve gecikmelerin önüne geçilebilecektir.

Göğüs cerrahisi branşı açısından bakıldığında yeni rehberde eski rehbere göre 2 konuda belirgin değişiklik göze çarpmaktadır. Bunlardan ilki toraks kontüzyonu konusu olup; Kontüzyon saptanan kişide kot fraktürü, minimal hemotoraks ya da pnömotoraks gibi eşlik eden toraks travması yoksa bir hafta sonra kontrol toraks tomografisi çekilip buradaki bulgulara göre hayati tehlike durumunun değerlendirilmesi gerektiğinin ifade edilmesidir (2). İkinci husus ise Tablo- 6 da yer alan özofagusta korozif madde yaralanmaları maddesinin değerlendirilmesinde kullanılmak üzere yaralanmanın derecelendirilmesidir (2). (Tablo 1)

Toraks kontüzyonunun değerlendirilmesi amaçlı 1 hafta sonra toraks tomografisi çekilmesi günlük pratiklerimizde uygulanan bir yaklaşım değildir, başka bir endikasyon yoksa sıhhi açıdan gerekli bir durum olmayıp kişiye fazladan radyasyon verilmesine ve ek maliyete neden olacaktır. Ayrıca iç organ hasarına sekonder olduğu düşünülerek, sadece minimal kontüzyon değil minimal pnömotraks, minimal hemotoraks ile bu patolojilerinin geniş boyutluları aynı kavram (yaşamsal tehlike) içerisinde değerlendirilmektedir. Konu ile alakalı tıbbi tecrübeler ve güncel literatür ışığında bu patolojilerin sonuçlarını öngörebilecek, özofagus koroziv madde yaralanmalarına getirilen sınıflamalar gibi sınıflamalar getirilmesinin daha uygun bir yaklaşım olduğu düşünüldü.

Sonuç:

Toraks kontüzyonu ve özofagus koroziv yaralanmaları hususlarında adli rapor düzenlenirken güncel rehberin ilgili maddeleri dikkate alınmalıdır. Adli rapor hazırlanırken kullanılan rehberlerin yeni güncellemelerinde minimal pnömotoraks, hemotoraks ve kontüzyon hususlarında sınıflamalara gidilebileceği düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Adli Tıp Kurumu (2013). Türk Ceza Kanunu'nda Tanımlanan Yaralama Suçlarının Adli Tıp Açısından Değerlendirilmesi. Gündoğmuş ÜN, Balcı Y, Akın HM (ed).

2. Adli Tıp Kurumu, Adli Tıp Uzmanları Derneği, Adli Tıp Derneği (2019). Türk Ceza Kanunu'nda Tanımlanan Yaralama Suçlarının Adli Tıp Açısından Değerlendirilmesi Rehberi. Balcı Y, Çolak B, Gürpınar K, Anolay NN (ed).

3. Çolak B. Toraks Travmasının Adli Yönü. Toraks Cerrahisi Bültesni. 2010; 1(1):1-11.

4. Tuğcu H, Toygar M, Can İÖ, Safali M. Hekimin Adli Ve Tıbbi Rapor Hazırlama Sorumluluğu. TAF Preventive Medicine Bulletin, 2006: 5 (6):466-475.

5. Türk Ceza Kanunu 12.10.2014. Erişim adresi: https://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.5.5237.pdf

6. Balcı Y, Eryuruk M. Adli Raporların Hazırlanmasında Temel Kurallar, Kavramlar; Hukuki ve Tıbbi Acıdan Hekim Sorumluluğu: Klinik Gelişim, Adli Tıp Ozel Sayısı, 2009; 22: 48-55.

Tablo 1: Özofagus kostik yaralanmalarının endoskopik evrelemesi

Yaralanma Derecesi	**Endoskopik Bulgu**
Evre 1	Hiperemi ve ödem ile görülen mukozal inflamasyon
Evre 2- a	Vezikül ve eksudalı yüzeyel mukozal ülserasyon, pseudomembran gelişimi
Evre 2-b	Derin ve çevresel ülserasyon ve nekroz, minimal kanamalar
Evre 3	Bütün organı tutan aşırı nekroz ve masif kanama
Evre 4	Evre 3 ile aynı endoskopik bulgular + metabolik asidoz veya dissemine intravasküler koagülasyon gibi sistemik bulguların eklenmesi

Temel ve Sistematik Cerrahi, Cilt 1, Editör, Prof. Dr. Hüseyin Gülay, İzmir Güven Kitabevi, Birinci Baskı, 2005

(Türk Ceza Kanunu'nda Tanımlanan Yaralama Suçlarının Adli Tıp Açısından Değerlendirilmesi Rehberi (Adli Tıp Kurumu, Adli Tıp Uzmanları Derneği, Adli Tıp Derneği (2019))'nden alınmıştır.)

Presentation ID/Sunum No= 29

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Evaluating Postoperative Hypocalcemia Frequency and Associated Factors in Patients Undergoing Thyroidectomy

Dr. Bayram Şahin[1]

[1]*Kocaeli Health Sciences University, Derince Training and Research Hospital, Department of Otorhinolaryngology & Head and Neck Surgery*

Introduction

Thyroidectomy, being one of the most frequently applied surgical procedures throughout the world, has a key role in treatment of both benign and malignant thyroid diseases. Much as serious complications like temporary or permanent recurrent laryngeal nerve paralysis, airway obstruction, bleeding or hematoma can be observed following thyroid surgery, hypocalcemia is the most widespread complication of thyroidectomy (1-3). The true incidence of postoperative hypocalcemia is debated due to considerable heterogeneity regarding how to study. This heterogeneity is due to reasons like monitoring calcium levels at different times subsequent to surgery, different electrolyte supplementation protocols, various thyroid surgeries conducted through surgeons with different indications, and different utilization of clinical (symptomatic and asymptomatic hypocalcemia) and biochemical criteria (serum PTH and/or calcium and/or ionized calcium). (4-6). The incidence of transient and permanent hypocalcemia subsequent to thyroidectomy ranges from 19% to 38% and from 0% to 3%, respectively (7) according to a meta-analysis performed through Edafe *et al*.

The frequency of hypocalcemia occurring subsequent to thyroid operation is accepted as an indicator revealing the quality of surgical technique. The frequency of postoperative hypocalcemia has been observed to be related with some factors like preoperative vitamin D level, surgical indication (benign or malignant diseases), the extent of surgery (subtotal or total thyroidectomy), the size of the thyroid gland, and if concurrent central neck dissection has been carried out or not (8-10). However, the most significant risk factors as regards postoperative hypocalcemia development include resection of the parathyroid glands during surgery, mechanical damage or impaired blood supply.

Different surgical strategies have been tried by surgeons in order to reduce the frequency of hypocalcemia which takes place following thyroidectomy for a long time. Some authors have utilized methods like intravenous methylene blue or fluorescent staining with a view to localize the parathyroid glands during operation (11), while others have worked on surgical approaches which will not impair the weak blood supply of the parathyroid glands (12). The superior and inferior parathyroid glands are supplied by the inferior thyroid artery in approximately 80-90% of the cases. As such, some authors reported that frequency of hypocalcemia may be decreased by ligation of the inferior thyroid artery more medial to the parathyroid glands and at the level of the secondary or tertiary branches (9,13,14). However, there are also studies reporting that there is no significant difference between this surgical technique which defined by Wade *et al*. (15) and other techniques with regard to decreasing postoperative hypocalcemia (16-20).

In this study, it was aimed to evaluate the frequency of postoperative hypocalcemia and associated risk factors in patients undergoing total or complementary thyroidectomy due to benign or malignant thyroid pathologies.

Materials and Methods

This retrospective study was carried out at the Otorhinolaryngology Department of a tertiary reference center through utilization of patient records between July 1, 2018 and September 30, 2020. All phases of the study were conducted in line with the principles of Helsinki Declaration.

Archive records of 84 patients who had thyroidectomy according to the results of free T3, free T4, thyroid stimulating hormone (TSH), thyroid ultrasonography, fine needle aspiration biopsy (FNAB) and/or thyroid scintigraphy, were examined. Parameters such as demographic data, comorbidities, preoperative parathyroid hormone (PTH) and calcium levels, surgical indications, size of thyroid gland (normal or increased), diameter of the dominant nodule, number of nodules, location of the nodule (upper pole, lower pole or isthmus) as well as central and/or lateral neck dissection presence were evaluated. The study comprised 50 patients who had total thyroidectomy due to benign or malignant thyroid diseases or who had complementary thyroidectomy due to malignant final pathology.

Patients who had unilateral thyroidectomy, concurrent parathyroid surgery, and who had a history of radiotherapy to their head and neck region were removed from the study. All surgeries were carried out through a single surgeon (corresponding author) utilizing the same standard surgical technique.

Surgical Technique

Head extension was obtained through placement of an under-shoulder pillow subsequent to orotracheal intubation with an electromyographic (EMG) endotracheal tube (Medtronic Xomed®, Jacksonville, Florida, USA). An approximately 5 cm horizontal skin incision, extending between the anterior margins of both sternocleidomastoid (SCM) muscles from the midpoint between the cricoid cartilage and jugular notch was marked. A local anesthetic with adrenaline (Jetokain®, 20 mg lidocaine hydrochloride and 0.0125 mg epinephrine) was injected in order to reduce bleeding from the incision line and postoperative pain. The platysma muscle was reached by passing the skin and subcutaneous tissues. The skin flaps were elevated in the subplatysmal plane to the thyroid notch superiorly, manubrium sterni inferiorly and bilateral SCM anterior border laterally. It was entered to the thyroid region by separating the strep muscles from the median raphe. The sternothyroid muscle was cut from the upper adhesion point and vision to surgical field was improved. Following the visualization of the superior laryngeal nerve, the upper thyroid pole was ligated. The upper pole was released medially by blunt dissection. After ligation of the middle thyroid vein, the thyroid gland was retracted towards the midline. Recurrent laryngeal nerve was found in Simon's triangle. Inferior parathyroid gland and inferior thyroid artery were seen. The main body of the artery was ligated, preserving the branches of the inferior thyroid artery leading to the parathyroid glands. The recurrent laryngeal nerve was followed by blunt dissection until it entered the larynx and the thyroid gland was dissected from the surrounding tissues. Following the visualization of the superior parathyroid gland lateral to the recurrent laryngeal nerve, the thyroid lobe was resected. The same procedures were repeated for the opposite side in patients who underwent total thyroidectomy. Following the bleeding control, a hemovac drain was placed in the surgical field. The cut sternothyroid muscle was sutured back to the attachment point. Subcutaneous and skin layers were duly closed.

All patients were closely followed up in the early postoperative period in terms of complications such as bleeding, hematoma and airway obstruction. Laryngoscopic examination was performed on the first postoperative day in all patients in order to evaluate vocal cord movements. Thyroid hormone replacement (100 µcg levothyroxine) and oral calcium-vitamin D combination therapy (3x1 in the 1st week, 2x1 in the 2nd week and 1x1 on the 3rd week) were initiated in all patients in the postoperative period. Serum PTH, calcium, total protein and albumin were measured in all patients on postoperative day 1. Since daily drainage was <30 cc, the drain was withdrawn. Serum PTH, calcium, total protein and albumin levels were measured again in the postoperative 1st week in all patients.

Statistical analysis

Descriptive statistics were utilized while calculating continuous variables (mean, standard deviation, minimum, median and maximum). Independent sample *t*-test was used to investigate the significant difference between the groups. While Chi-Square test was used to investigate the relationship between categorical variables, Pearson and Spearman correlation tests were utilized for correlation analysis. $p<0.05$ was considered significant. GraphPad Prism (version 8.2.0 for Windows, GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) was employed for statistical analysis.

Results

Thirty-two of the patients included in the study were women (64%) and 18 were men (36%). The mean age was 48.42±12.01 years (median: 47 and range: 20-80 years). There was multinodular goiter (MNG) in 23 patients (46%), Graves' disease in 14 patients (28%), papillary carcinoma in 9 patients (18%), toxic adenoma in 3 patients (6%) and follicular carcinoma (angioinvasive type) in 1 patient (2%). While total thyroidectomy was performed in 44 patients (88%), complementary thyroidectomy was performed in 6 patients (12%). Central neck dissection was performed in 7 of 10 patients (14%) operated for thyroid malignancy, while central and lateral neck dissection was performed in 1 patient (2%) with lateral neck metastasis. Eight patients (16%) had MNG showing retrosternal extension, but none of them required sternotomy.

Hematoma developed in one patient (2%) on the 2nd postoperative day due to the inoperative drainage. In this patient, hematoma was evacuated under local anesthesia and bleeding control was achieved. Seroma was detected in one patient on postoperative 5th day and was treated with repeated aspiration. Transient recurrent laryngeal nerve paralysis was detected in 3 patients (6%, 3/50 patients) who were operated for papillary carcinoma, but no permanent paralysis was found in any patient. It was observed intraoperatively in these 3 patients, that the recurrent laryngeal nerve was attached to the tumor capsule.

In postoperative follow-up, hypocalcemia was detected in 11 patients (22 %) as mild hypocalcemia (<8 mg/dL) in 9 patients (18%) and severe hypocalcemia (<7 mg/dL) in 2 patients (4%). There were no symptoms in 6 (66.7%) of mild hypocalcemia cases. Persistent hypocalcemia was not detected in any patient during long-term follow-up. When the patients with and without hypocalcemia were compared in terms of age and gender parameters, no significant difference was found (p> 0.05). The mean hospitalization time was 4.54±1.03 days in patients with hypocalcemia and 2.58±0.67 days in patients without hypocalcemia. The relationship between hypocalcemia and prolonged hospitalization was statistically determined to be significant (p<0.001). Increased thyroid gland size was found to be a risk factor for postoperative hypocalcemia (p<0.05). Seven of 11 patients (63.6%) who developed hypocalcemia were in the group in which central neck dissection was performed. Performing central neck dissection was also found to be a risk factor for postoperative hypocalcemia (p<0.05). No significant correlation was found between retrosternal extension, number of nodules, location of the nodule, FNAB and final pathology result and hypocalcemia (p>0.05). No significant difference was found between patients who had total thyroidectomy (9/44 patients) and who had complementary thyroidectomy (2/6 patients) in terms of postoperative hypocalcemia frequency (p>0.05).

Discussion

The most common complication of total or bilateral subtotal thyroidectomy is postoperative hypocalcemia (21). A corrected serum calcium level of <8 mg/dL (2 mmol/L) is generally accepted as hypocalcemia much as there is no definite consensus for the definition of hypocalcemia in the literature (22). Mild hypocalcemia cases are generally asymptomatic. These cases are usually determined in routine biochemical analysis. Symptoms usually take place 24 hours following surgery in cases of moderate and severe hypocalcemia. Extracellular calcium level is extremely important for normal maintenance of neuromuscular system functions. As such, the classic symptoms of hypocalcemia are characterized through a hypersensitivity of the neuromuscular system. Generally, numbness and tingling in the perioral region as well as upper and lower extremities and Carpopedal spasm are observed in the hands and feet (23,24). The vast majority of hypocalcemia cases are temporary hypoparathyroidism cases (parathyroid insufficiency) which occur because of impaired blood supply of the parathyroid glands. Only a small number of patients develop permanent hypocalcemia. Persistence of postoperative hypocalcemia for more than 6 months and insufficient PTH level to provide normal serum calcium level is considered as persistent hypoparathyroidism.

Numerous causes have been investigated in order to explain the high incidence of postoperative hypocalcemia following thyroid surgery. Vascular spasm secondary to surgical manipulation or direct damage to the glands are other possible causes much as devascularization of the parathyroid glands has been suggested as the most common cause. However, a reliable indicator which can be utilized in order to predict postoperative hypocalcemia has not yet been defined (25).

It is recommended to carry out a systematic investigation including identifying at least two parathyroid glands during operation and protecting their blood supply from deterioration with a view to reduce the frequency of postoperative permanent hypocalcemia (26,27). The parathyroid capsule should be carefully separated from the periglandular fatty tissues so as not to impair the blood supply to the glands after the

parathyroid glands are exposed. The parathyroid glands can be easily protected without the need for an additional procedure if they are anatomically well limited by their capsules. However, as in most cases, they should be carefully separated from the thyroid gland when they are associated with the thyroid capsule and pericapsular ligation of the inferior thyroid artery branches have to be done carefully (28-30).

Concurrent central neck dissection with thyroidectomy and increase in thyroid gland sizes were observed to be risk factors for postoperative hypocalcemia in this study. Minimum two parathyroid glands were detected and dissected from the thyroid gland with maximum care in order not to disturb their blood supply during operation in all patients included in the study. The absence of persistent hypocalcemia in any patient included the study was thought to be relevant with this condition. The lack of significant difference between patients who had total thyroidectomy and complementary thyroidectomy in terms of the frequency of postoperative hypocalcemia can be explained by the lower number of patients who had complementary thyroidectomy compared to the number of patients who had total thyroidectomy.

This study has several limitations, such as retrospective nature, single center study design and the smaller number of patients compared to similar studies. There is the requirement of for randomized controlled studies involving more patients to be carried out in more than one center.

Conclusion

Increase in size of the thyroid gland and concurrent central neck dissection are risk factors for postoperative hypocalcemia following total or complementary thyroidectomy. Recognition of at least two parathyroid glands and separating them from the thyroid gland carefully without impaired blood supply, will help reduce the risk of hypocalcemia development.

References

1. Harris AS, Prades E, Tkachuk O, Zeitoun H. Better consenting for thyroidectomy: who has an increased risk of postoperative hypocalcemia? Eur Arch Otorhinolaryngol. 2016;273:4437-43.

2. Bhattacharyya N, Fried MP. Assessment of the morbidity and complications of total thyroidectomy. Arch Otolaryngol. 2002;128:389-92.

3. Sitges-Serra A, Ruiz S, Girvent M, Manjon H, Dueñas JP, Sancho JJ. Outcome of protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy. Br J Surg. 2010;97:1687-95.

4. Stack BC Jr, Bimston DN, Bodenner DL, Brett EM, Dralle H, Orloff LA, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease State Clinical Review: Postoperative Hypoparathyroidism – Definitions and Management. Endocrine Practice. 2015;21:674-85.

5. Lorente-Poch L, Sancho JJ, Muñoz-Nova JL, Sánchez-Velázquez P, Sitges-Serra A. Defining the syndromes of parathyroid failure after total thyroidectomy. Gland Surgery. 2015;4:82-90.

6. Mehanna HM, Jain A, Randeva H, Watkinson J, Shaha A. Postoperative hypocalcemia – the difference a definition makes. Head Neck. 2010;32:279-83.

7. Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. British Journal of Surgery. 2014;101:307-20.

8. Abboud B, Sargi Z, Akkam M, Sleilaty F. Risk factors for postthyroidectomy hypocalcemia. J Am Coll Surg. 2002;195:456-61.

9. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Brauckhoff M, Dralle H. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients. Surgery. 2003;133:180-5.

10. Lang BH, Wong KP, Cowling BJ, Fong YK, Chan DK, Hung GK. Do low preoperative vitamin D levels reduce the accuracy of quick parathyroid hormone in predicting postthyroidectomy hypocalcemia? Ann Surg Oncol. 2013;20:739-45.

11. Tummers QR, Schepers A, Hamming JF, Kievit J, Frangioni JV, van de Velde CJ, et al. Intraoperative guidance in parathyroid surgery using near-infrared fluorescence imaging and lowdose Methylene Blue. Surgery. 2015;158:1323-30.

12. Park I, Rhu J, Woo JW, Choi JH, Kim JS, Kim JH. Preserving parathyroid gland vasculature to reduce post-thyroidectomy hypocalcemia. World J Surg. 2016;40:1382-9.

13. Schmauss AK, Zech U. Concentration of calcium and phosphorus in patients after thyroidectomy without ligation of the inferior thyroid arteries (author's transl) [in German]. Zentralbl Chir. 1981;106:1063-73.

14. Kalliomaki JL, Turunen M, Viikari SJ. Ligation of inferior thyroid arteries in thyroidectomy and the postoperative parathyroid function. Acta Chir Scand. 1961;122:57-9.

15. Wade JS, Goodall P, Deane L, Dauncey TM, Fourman P. The course of partial parathyroid insufficiency after thyroidectomy. Br J Surg. 1965;52:497-503.

16. Dolapci M, Doganay M, Reis E, Kama NA. Truncal ligation of the inferior thyroid arteries does not affect the incidence of hypocalcaemia after thyroidectomy. Eur J Surg. 2000;166:286-8.

17. Cakmakli S, Aydintug S, Erdem E. Post-thyroidectomy hypocalcemia: does arterial ligation play a significant role? Int Surg. 1992;77:284-6.

18. Maralcan G, Sayin Z, Baskonu I, Gokalp A, Aybasti N. Does truncal ligation of the inferior thyroid arteries during bilateral subtotal thyroidectomy affect serum calcium levels?. A prospective, randomized, controlled study. Int Surg. 2006;91:211-6.

19. Kebsch A, Settmacher U, Lesser T. Bilateral truncal ligation of the inferior thyroid artery during bilateral subtotal thyroidectomy causes a decrease in parathormone without clinically manifest hypoparathyroidism: a randomized clinical trial. Eur Surg Res. 2015;55:141-50.

20. Araujo Filho VJ, Silva Filho GB, Brandao LG, Santos LR, Ferraz AR. The importance of the ligation of the inferior thyroid artery in parathyroid function after subtotal thyroidectomy. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo. 2000;55:113-20.

21. Zambudio AR, Rodriguez J, Riquelme J, Soria T, Canteras M, Parrilla P. Prospective study of postoperative complications after total thyroidectomy for multinodular goiters by surgeons with experience in endocrine surgery. Ann Surg. 2004;240:18-25.

22. Uludag M. Hypocalcemia after thyroid and parathyroid surgery and its' treatment. SETB. 2014;48:161-75.

23. Marcocci C, Cianferotti L. The Parathyroids. In: Miccoli P, Terris DJ, Minuto MN, Seybt MW (eds). Thyroid Surgery. Preventing and Managing Complications. First ed. UK: John Wiley & Sons Ltd; 2013. p. 227-36.

24. Moe SM. Disorders involving calcium, phosphorus, and magnesium. Prim Care 2008; 35: 215-37.

25. Higgins KM, Mandell DL, Govindaraj S, Genden EM, Mechanick JI, Bergman DA, et al. The role of Intraoperative rapid parathyroid hormone monitoring for predicting thyroidectomy related hypocalcemia. Arch. Otoryngol. Head Neck Surg. 2004;130:63-7.

26. Pattou F, Combemale F, Fabre S, Carnaille B, Decoulx M, Wemeau JL, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome. World J. Surg. 1998:22;718-24.

27. Conzo G, Pasquali D, Bellastella G, Esposito K, Carella C, De Bellis A, et al. Total thyroidectomy, without prophylactic central lymph node dissection, in the treatment of differentiated thyroid cancer. Clinical retrospective study on 221 cases. Endocrine. 2013:44;419-25.

28. Rosato L, Avenia N, Bernante P, De Palma M, Gulino G, Nasi PG, et al. Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. World J. Surg. 2004:28;271-6.

29. Rosato L, De Toma G, Bellantone R, Avenia N, Cavallaro G, Dobrinja C, et al. Associazione delle Unitadi Endocrinochirurgia Italiana, Diagnostic, therapeutic and healthcare management protocols in thyroid surgery: 3rd Consensus Conference of the Italian Association of Endocrine Surgery Units (U.E.C. CLUB). Minerva Chir. 2012:67;365-79.

30. Bliss RD, Gauger PG, Delbridge LW. Surgeon's approach to the thyroid gland: surgical anatomy and the importance of technique. World J. Surg. 2000;24:891-7.

Presentation ID/Sunum No= 36

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Sezaryende Anestezi Uygulamaları Konusunda Bilgi Kaynağı Olarak Youtube

Uzm. Dr.Münire Babayiğit[1]

[1] *Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye*
e-posta: mnroksuz@hotmail.com

Özet

YouTube web sitesinde "sezaryen; doğum; anestezi" anahtar sözcükleri doğrultusunda Türkçe dilinde" arama yapıldı. İlk 120 sonuç içerisinden 1-20 dakika süreye sahip, tekrar etmeyen ve tamamen reklam içermeyen 42 video çalışmaya dahil edildi. Her bir video için bilgiyi veren kişi, video uzunluğu, görüntülenme sayısı, beğenilme ve beğenilmeme sayıları ve anestezi tipleri konusunda bilgi içerikleri kaydedildi. Sezaryende anestezi uygulamalarına yönelik *YouTube* paylaşımlarının % 61'i (n=26) kişisel paylaşım videoları iken, %19,0'u (n=8) TV sağlık programı, %19,0'u (n=8) ise hastane/sağlık merkezlerine ait paylaşımlardı. Videolarda bilgi verenlerin %35,7'si anesteziyoloji doktoru, %33,3'ü kadın hastalıkları ve doğum (KHD) doktoru iken, %31,0'i kendi düşüncelerini ifade eden hastaların paylaşımlarıydı. Videoların %45,2'sinde sezaryende anestezi uygulamalarının endikasyonlarından, %23,8'inde kontrendikasyonlarından, %38,1'inde komplikasyonlarından bahsedildiği saptandı. Videoların %47,6'sında uygulama ile ilgili olumlu bir yönlendirme yapıldığı, %47,6'sında uygulamanın olumlu ve olumsuz yönlerini ortaya koyan nötr bir sunum yapıldığı, %4,8'inde ise tamamen olumsuz bilgilendirme yapıldığı belirlendi. Hem KHD hem de anestezi doktorları tarafından yayınlanan videolarda genel kalite (GQS) puan ortalamalarının iyi olduğu [sırasıyla 3 (2-5) ve 4 (2-5)] görüldü. Hastalar tarafından hazırlanan videoların anlamlı şekilde daha uzun olduğu, daha az zamandır yayında olduğu, daha fazla görüntülendiği, daha fazla beğeni ve beğenilmeme aldığı tespit edildi. KHD doktorlarının daha çok spinal anestezi anlatımı yaptığı (%92,9) ve rejyonel anesteziye daha çok yönlendirme yaptığı (%64,3), buna karşın anestezi uzmanlarının daha ziyade nötr bir anlatım yaptığı saptandı (%80). KHD ve anestezi doktorları arasında endikasyon, kontrendikasyon komplikasyon, epidural anestezi ve genel anestezi anlatım yüzdeleri arasında anlamlı fark saptanmazken ($p>0.005$), Kadın doğum uzmanlarının daha çok spinal anestezi anlatımı yaptığı (%92,9) ve rejyonel anesteziye daha çok yönlendirme yaptığı (%64,3), buna karşın anestezi uzmanlarının daha ziyade nötr bir anlatım yaptığı saptandı (%80). Çalışmamız sonucunda hastaların daha çok deneyim sahibi kişilerin paylaşımlarını izledikleri görüldü. Bununla birlikte KHD ve anestezi doktorlarının kaliteli sunumlar yaptıkları tespit edildi.

Anahtar kelimeler: Sezaryen, doğum, anestezi, YouTube

Youtube As A Source Of Information On Anesthesia Applications In Caesarean Section

Abstract

It is reported that YouTube is the next source of information for patients on health-related issues other than their doctors. However, these notifications, which are not made by authorized person, have risks such as being false and misleading. In this study, it was aimed to examine the videos made on YouTube by searching "cesarean section; birth; anesthesia" keywords in Turkish language. Among the first 100 results, 42 non-repetitive and completely ad-free videos with a duration of 1-20 minutes were included in the study.

For each video, the person who provided the information, the video length, the number of views, the number of likes and dislikes, and the types of anesthesia were recorded. While 61% (n = 26) of the YouTube posts regarding cesarean anesthesia applications were personal sharing videos, 19.0% (n = 8) were TV health programs and 19.0% (n = 8) belonged to the private health centers. While 35.7% of the informants in the videos were anesthesiologists, 33.3% were gynecologists and obstetrics doctors (OB/GYN) , 31.0% were the patients sharing their experiences. It was observed that the videos published by both OB/GYN and anesthesiologists had the overall quality (GQS) mean scores as good [3 (2-5) and 4 (2-5), respectively]. It was found that the videos prepared by the patients were significantly longer, had less broadcast time, viewed more, and received more likes and dislikes. It was observed that there were misleading statements and there was a patient video accusing the anesthesiologist. It was found that 45.2% of the videos mentioned the indications of cesarean anesthesia applications, while 23.8% contraindications, and 38.1% complications. There was no significant difference between OB/GYN and anesthesiologists in terms of indication, contraindication, complication, epidural anesthesia and general anesthesia (p> 0.005). However, it was found that obstetricians described spinal anesthesia mostly in their videos (92.9%) and recommended regional anesthesia more (64.3%), whereas anesthesiologists made a more neutral expression (80%). As a result of our study, it was observed that the patients watched the sharing of more experienced people. However, it was determined that OB/GYN and anesthesiologists made quality presentations.

Keywords: Cesarean section, birth, anesthesia, YouTube

GİRİŞ

YouTube gibi sosyal medya ve video paylaşım siteleri günlük yaşamın bir parçası haline geldi ve sağlıkla ilgili video sayısı her geçen gün artmaktadır. Hastaların doktor ya da aynı sağlık problemini yaşayan kişilerin bilgi paylaşımlarını aradıkları bilinmektedir. YouTube'un, sağlıkla ilgili konularda hastanın doktorundan sonraki bilgi kaynağı olduğu bildirilmektedir.[1-6] Sosyal media sağlık çalışanları tarafından ise icra ettikleri meslekle ilgili toplumlu bilgilendirme ve kendilerini tanıtma aracı olarak kullanılmaktadır.[3,7,8]

Ne yazık ki yetkili kurumlarca denetlenmeyen bu paylaşımlar neticesinde hastaların veya yakınlarının, sağlıkla ilgili bir konuyu araştırdıklarında eksik, yanlış veya ilgisiz bilgiler bulmaları gibi önemli bir risk vardır. [1,9,10] Yaşanmış bazı tecrübeleri yanlış ve yanıltıcı anlatan kişiler ile az, hatalı bilgiler veren sağlıkçılar da risk oluşturmaktadır. Bu bilgi kirliliğine maruz kalan kişiyi, kaynağının yanlış bilgi olduğuna ikna etmek ve daha sonra doğru bilgi vermek, yanlış bilgiye maruz kalmamış bir kişiye bilgi vermekten daha zordur. Sezaryenle doğum anksiyetenin çok yoğun yaşandığı bir cerrahi işlem olup kadınların bu konuda ayrıntılı araştırmalar yaptığı bilinmektedir. Bu konuda yanlış, yanıltıcı ve hatta korkutucu paylaşımlar hastanın peroperatif stresini arttıracağı ve doktoruyla olan uyumunu bozabileceği için hayati öneme sahiptir. Bu çalışmada YouTube video paylaşım sitesinde sezaryenle doğumda anestezi konusunda yapılan paylaşımları incelemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

YouTube web sitesinde "sezaryen; doğum; anestezi" anahtar sözcükleri doğrultusunda 20.10.2020 tarihinde "bütün zamanlar, Türkiye ve Türkçe dilinde" arama yapıldı. İlk 120 sonuç içerisinden 1-20 dakika süreye sahip, tekrar etmeyen ve tamamen reklam içermeyen videolar inceleme için çalışmaya dahil edildi. Araştırmaya dahil olma kriterlerini karşılayan toplam 42 video, iki anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanı tarafından değerlendirildi. Videolar, "TV sağlık programı", " hastane/sağlık merkezlerine ait kanal" ve "kişisel blog" şeklinde kategorize edildi. Her bir video için bilgiyi veren kişi, video uzunluğu, görüntülenme sayısı, beğenilme ve beğenilmeme sayıları kaydedildi. Doktorlar tarafından paylaşılan videoların genel olarak kalitesini belirlemek için Global Kalite Ölçeği (GQS) kullanıldı. Videonun tıbbi içeriğinde "spinal, epidural ve genel anestezi uygulamaları ve bunların endikasyon, kontrendikasyon ve komplikasyonlarının" anlatımlarını incelenerek analiz edildi.

İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma, kategorik veriler sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Sürekli değişkenlerin gruplar arası analizinde Kolmogorov-Smirnov Uyum İyiliği Testi ile normallik analizleri yapıldı. Veriler normal dağılıma uymadığı için 3 grup arasındaki analizlerde Kruskal Wallis Testi, 2 grup arasındaki analizlerde ise Mann Whitney U Testi kullanıldı. Kategorik veriler Ki-kare Testi (gerekli durumlarda Fisher'in Kesin Testi) ile yapıldı. Analizler IBM SPSS (Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paket

Programı) versiyon 24.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak ele alındı.

BULGULAR

Sezaryende anestezi uygulamalarına yönelik *YouTube* paylaşımlarının % 61'i (n=26) kişisel paylaşım videoları iken, %19,0'u (n=8) TV sağlık programı, %19,0'u (n=8) ise hastane/sağlık merkezlerine ait paylaşımlardı. Videolarda bilgi verenlerin %35,7'si anesteziyoloji doktoru, %33,3'ükadın hastalıkları ve doğum doktoru iken, %31,0'ikendi düşüncelerini ifade eden hastaların paylaşımlarıydı. Video uzunluğu medyan değeri 3,0 (1-27) iken, görüntülenme sayısı 13.729 (343-188.600), yayınlanma günü medyan değeri 1214,5 (40-2721), beğeni sayısı 68 (1-1400), beğenilmeme sayısı 4,5 (0-173) ve 1 günlük görüntülenme sayısı medyan değeri 193 (0,31-217) olarak belirlendi.

Videoların genel kalite durumları GQS ölçeğine göre değerlendirildiğinde; videoların %28,6'sının (n=12) genel olarak kötü kalitede olduğu ve hastalar için bilgilerin bir kısmının doğru olduğu ve çok sınırlı bir fayda sağladığı, %9,5'inin (n=4) kesinlikle kötü kalitede olduğu, bilgilerin çoğunun yanlış ve hastalar için faydalı olmadığı, %28,6'sının (n=12) orta kalite olduğu, bazı önemli bilgilerin yeterince tartışıldığı ancak bazı bilgilerin tartışılmadığı ama yine de fayda sağladığı, %16,7'sinin (n=7) iyi kalite olduğu, önemli bilgileri yeterince içerdiği, sadece bazı bilgilere yer verilmediği ve hastalar için faydalı olduğu, sadece %16,7'sinin (n=7) ise mükemmel kalitede olduğu, bilgilerin akışının çok iyi olduğu, hastalar için oldukça faydalı olduğu tespit edildi.

Videoların %45,2'sinde sezaryende anestezi uygulamalarının endikasyonlarından, %23,8'inde kontrendikasyonlarından, %38,1'inde komplikasyonlarından bahsedildiği saptandı. Videoların %47,6'sında uygulama ile ilgili olumlu bir yönlendirme yapıldığı, %47,6'sında uygulamanın olumlu ve olumsuz yönlerini ortaya koyan nötr bir sunum yapıldığı, %4,8'inde ise tamamen olumsuz bilgilendirme yapıldığı belirlendi. Anlatımların %64,3'ünde sezaryende epidural anestezi, %71,4'ünde sezaryende spinal anestezi anlatımı yapılırken, sadece %47,6'sında sezaryende genel anestezi anlatımı yapıldığı tespit edildi. Sadece tek bir videoda (%2,4) uygulamaya yönelik pratik bir uygulama gösterimi yapıldığı saptandı.

Hem Kadın hastalıkları ve Doğum Uzmanı hem de Anesteziyoloji Uzmanı tarafından yayınlanan videolarda genel kalite (GQS) puan ortalamalarının [sırasıyla 3 (2-5) ve 4 (2-5)], hastalar tarafından hazırlanan videolara göre [2 (1-3)] istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (p=0.005). Hastalar tarafından hazırlanan videoların anlamlı şekilde daha uzun olduğu, daha az zamandır yayında olduğu, daha fazla görüntülendiği, daha fazla beğeni ve beğenilmeme aldığı tespit edildi (Tablo 1).

Tablo 1. YouTube'da yayınlanan sezaryende anestezi videolarının bilgi veren kişilere göre karşılaştırılması

	Kadın-doğum Uzmanı (n=14)	**Anesteziyoloji Uzmanı (n=15)**	**Hasta (n=13)**	***p***
Video uzunluğu (dk.) [median (min-max)]	2,75 (1-12)	2 (1-21)	8,5(1,5-27)**	**<0.001***
Kaç gündür yayında olduğu [median (min-max)]	1269 (40-2494)	1385 (200-2721)**	573 (119-1659)**	**0.019***
Görüntülenme sayısı [median (min-max)]	9.100 (785-188.600)	12.320 (343-95.528)	32.198 (1973-124.381)	0.613*
Günlük görüntülenme sayısı [median (min-max)]	12,59 (0,31-153,9)	17,36 (1,72-56,69)	26,62 (14,25-217)	0.050*
Beğeni sayısı [median (min-max)]	47,5 (1-784)	39 (2-263)	292 (14-1400)**	**0.009***
Beğenilmeme sayısı [median (min-max)]	1 (0-91)	5(0-17)	17(0-173)**	**0.037***
Genel kalite (GQS) ölçeği puan ortalaması (Ort±Ss)	3 (2-5)	4 (2-5)	2 (1-3)**	**0.005***

* Kruskal Wallis Testi

** Mann Whitney U Testi

Kadın hastalıkları ve doğum uzmanları ile anesteziyoloji uzmanları arasında endikasyon, kontrendikasyon komplikasyon, epidural anestezi ve genel anestezi anlatım yüzdeleri arasında anlamlı fark saptanmazken (p>0.005), Kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarının daha çok spinal anestezi anlatımı yaptığı (%92,9) ve rejyonel anesteziyi daha çok önerdikleri (%64,3), buna karşın anestezi uzmanlarının daha çok nötr bir anlatım yaptığı saptandı (%80) (Tablo 2).

Tablo 2. Videoların farklı uzmanlık dallarınca verilen bilgilere göre karşılaştırılması

	Kadın-doğum Uzmanı (n=14)	**Anesteziyoloji Uzmanı (n=15)**	***p***
Endikasyon anlatımı(n, %)	8 (%57,1)	8 (%53,3)	0.837*
Kontrendikasyon anlatımı (n, %)	4 (%28,6)	4 (%26,7)	0.909*
Komplikasyon anlatımı (n, %)	5 (%35,7)	9 (%60,0)	0.191*
Rejyonel anesteziye yönlendirme (n, %)	9 (%64,3)	3 (%20,0)	**0.025*[a]**
Nötr bir anlatımı (n, %)	5 (%35,7)	12 (%80,0)	
Spinal anestezi anlatımı (n, %)	13 (%92,9)	8 (%53,3)	**0.035*[a]**
Epidural anestezi anlatımı (n, %)	10 (%71,4)	9 (%60,0)	0.700*[a]
Genel anestezi anlatımı (n, %)	9 (%64,3)	7 (%46,7)	0.340*

* Ki-kare Testi ([a]Fisher'in Kesin Testi)

TARTIŞMA

Sosyal medya tıp kadar hayatın her alanında popülerlik kazanmıştır. Hastalara bilgi vermek için kullanılan kaliteleri ve tıbbi eğitimde beceriyi geliştirmek için YouTube videolarını değerlendiren pek çok çalışma vardır. [6,7,8,11] Anestezi ile ilgili olarak, Rössler ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma mevcuttur. [11] Bu çalışmada 2009 öncesi ve dahil olmak üzere yüklenen videoları değerlendirmiştir. Bu çalışmada 16 spinal anestezi ve 22 lomber ponksiyon videosu değerlendirilmiş ve videoların kalitesi düşük bulunmuş ve yazarlar, tehlikeli olarak değerlendirilebilecek bazı aseptik tekniklerin kullanıldığını bildirmişlerdir. Ayrıca, videoların çoğunun kalitesinin zayıf olduğunu, hasta sağlığı ve güvenliği açısından enstitüler tarafından üretilen videoların, daha yüksek kaliteli videolar üretilinceye kadar eğitim veya bilgi amaçlı olarak izlenmesini tavsiye etmişlerdir. Çalışmamızda sezaryende anestezi uygulamalarına yönelik YouTube paylaşımları analiz edilmiş olup % 61'i'nin kişisel paylaşım videosu olduğu, sadece % 39'nun sağlık profesyonellerince hazırlanmış tıbbi bilgilendirme videosu olduğu görülmüştür. Bu konuda paylaşılan videoların büyük çoğunluğunun hekimlerce hazırlanmaması yanlış, hatalı bilgilendirme riskini arttırdığını düşünmekteyiz. Video kalitesinin de bu kişisel tecrübe paylaşım videolarında düşük olduğu görülmüştür. Rössler' ın çalışmasında olduğu gibi hekimlerce hastaları bilgilendirme amacıyla hazırlanmış videoların kalitesinin yüksek olduğu görüldü.

Skolyoz ile ilgili videolar üzerinde yapılan bir çalışmada daha düşük kaliteli videoların, yüksek kaliteli videolardan daha yüksek görüntüleme oranlarına sahip olduğu bulunmuştur.[12] Çalışmamızda da benzer şekilde sezaryen ameliyatı olmuş hastalarca paylaşılan videoların daha düşük kalitede olmasına rağmen daha yüksek izlenme, beğenilme ve beğenilmeme sayısına sahip oldukları görülmüştür. Bunun nedeni hastaların aynı sağlık durumunu yaşamış kişilerin tecrübelerini merak etmeleri olabilir.

Birçok çalışma, YouTube'da bulunan videolarda hem tıbbi bilgilendirmelerin kalitesinin hem de eğitimsel değerinin düşük olduğunu bulmuştur.[13,14,15] Düşük kaliteli videoların not edilmesinin yanı sıra bazı araştırmalar, bazı videoların olumsuz sonuçlara yol açabilecek yanlış bilgiler içerdiğini bildirmişlerdir.[15] Çalışmamızda bir videonun yanlış, yanıltıcı ve hekimleri suçlayıcı nitelikte paylaşım yaptığı görülmüştür. Özellikle rejyonel anestezinin önerildiği sezaryen ameliyatı konusunda bu şekilde paylaşımların rejyonel anestezi reddine yönlendirici olduğunu düşünmekteyiz. Bu konuda mesleki örgütlerinin kontrolü yanlış yönlendirmelerin önüne geçecek ve hasta anksiyetesinin artmasını engelleyecektir.

Araştırmaya dahil olma kriterlerine uymadığı için değerlendirmeye alınmayan videoların sayısı hiç de azımsanmayacak düzeydedir [n=78 (%65]. Çoğu tekrar eden ve reklam içeren bu videoların da bir izleyici

kitlesi bulduğu bir gerçektir. Ancak çalışma kapsamında değerlendirilmemiş olması da çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak görülebilir.

Sonuç olarak sezaryende anestezi uygulamalarına yönelik YouTube paylaşımlarının büyük kısmı düşük kalitede olmakla birlikte, hem kadın hastalıları ve doğum uzmanları hem de anesteziyoloji uzmanlarınca kaliteli, bilgilendirici videolar yayınlandığı saptanmıştır. Sağlık içerikli, hastaları ve toplumu bilgilendirme amaçlı yapılan paylaşımların mesleki örgütlerce denetlenmesinin hastaların doğru bilgilendirilmesi, preoperatif anksiyete yaşamalarının önlenmesinde önemli katkısı olacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1-.Gabarron E, Fernandez-Luque L, Armayones M, Lau AYS Identifying Measures Used for Assessing Quality of YouTube Videos with Patient Health Information: A Review of Current Literature Interact J MedRes . 2013;28:2(1):e6. doi: 10.2196/ijmr.2465.

2- Baydili, İ. Covid-19 sürecinde YouTube'daki doktor videolarının WHO ve Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı söylemleri ile karşılaştırılması. Turkish Studies, 2020;15(4):153-178.

3- Ho M, Stothers L, Lazare D, et al. Evaluation of educationalcontent of YouTube videos relating to neurogenic bladder and intermittent catheterization. Can Urol Assoc J. 2015;9:320-54.

4- Hassona Y, Taimeh D, Marahleh A, et al. YouTube as asource of information on mouth (oral) cancer. Oral Dis. 2015,http://dx.doi.org/10.1111/odi.12434.

5- Nason K, Donnelly A, Duncan HF. YouTube as a patient-information source for root canal treatment. Int Endod J. 2015,http://dx.doi.org/10.1111/iej.12575.

6- Gupta HV, Lee RW, Raina SK, et al. Analysis of YouTube as asource of information for peripheral neuropathy. Muscle Nerve.2016;53:27---31.

7- .Taylor T. TF-6 the use of social media in emergency medicalresident education. Ann Emerg Med. 2014;64:S146.6. Arnbjörnsson E, Einar A. The use of social media in medical edu-cation: a literature review. Creative Educ. 2014;05:2057---61.

8- Rabee R, Najim M, Sherwani Y, et al. YouTube in medical educa-tion: a student's perspective. Med Educ Online. 2015;20:29507

9-Paré, G.,Malek, J. N., Sicotte, C., ve Lemire, M. Internet as a Source of Health Information anditsPerceivedInfluence on Personal Empowerment. International Journal of Healthcare Information SystemsandInformatics (IJHISI), 2009;4(4):1-18.

10- Bujnowska-Fedak M. Trends in theuse of the Internet forhealthpurposes in Poland BMC PublicHealth 2015;15:194.

11- Rössler B, Lahner D, Schebesta K, et al. Medical informationon the internet: quality assessment of lumbar puncture andneuroaxial block techniques on YouTube. Clin Neurol Neurosurg.2012;114:655---8.18.

12- Staunton PF, Baker JF, Green J, et al. Online curves: a quality analysis of scoliosis videos on YouTube. Spine (Phila Pa 1976). 2015;40:1857-1861

13- Ocak U. Evaluation of the content, quality, reliability and accuracy of YouTube videos regarding endotracheal intubation techniques. Niger J Clin Pract 2018;21:1651-5.

14- Y.U. Yaradılmı ş, A.T. Evren, M.C. Okkaoğlu, O. Öztürk, B. Haberal, M. Özdemir, Evaluation of Quality and Reliability of YouTube Videos on Spondylolisthesis, Interdisciplinary Neurosurgery: Advanced Techniques and Case Management Interdisciplinary Neurosurgery: Advanced Techniques and Case Management (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.inat.2020.100827(basım aşamasında)

14- Lee K, Son G, Park A, Kim Y, Park S. YouTube as a Source of Information and Education on Hysterectomy Obstetrics . J Korean Med Sci. 2020 Jun 29;35(25):e196

15- Akça AH, Şaşmaz Mİ. YouTube for Rapid Sequence Intubation Learning, Is It Reliable? Van Tıp Derg 25(2): 207-212, 2018.

Presentation ID/Sunum No= 37

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Türkiye' de Yoğun Bakım Uzmanlarının H-Indexlerinin Scopus İndexlerine Göre Taranması

Prof.Dr. Volkan Hancı[1], Exp. Dr. Özlem Öner[2]
[1] Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon ABD- Yoğun Bakım Bilim Dalı
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon ABD- Yoğun Bakım Bilim Dalı

Giriş

Bibliyometri, akademik üretkenliği değerlendirmek için nicel yöntemler kullanan bir alandır (1). Bilimsel literatürün bu nicel analizi, yeni değerlendirme araçlarının, parametrelerinin ve normatif verilerin yaratılmasıyla hızla değişmektedir (2). Bibliometrik çalışmalar bilimsel yayınların ve bilim üretenlerin etkinlikleri konusunda bilgi sahibi olunmasını sağlamaktadır (3).

İlk bibliyografik çalışma 1987 yılında Garfield tarafından "The Journal of the American Medical Association (JAMA)" da "JAMA'da Yayınlanan En Çok Atıf Alan 100 Makale" başlığı altında yayınlandı. O zamandan beri farklı akademik alanlarda pek çok sayıda bibliyometrik çalışma yapılmıştır (4).

Bibliyometrik parametreler, modern akademik üretkenlik değerlendirmesinin önemli bir parçası haline gelmiştir (5). Bir çok parametre yazarları ve dergileri değerlendirmek için kullanılmaktadır ve bunlar arasında yayın sayısı, atıf sayısı, h-indeksi, m-bölüm, hc-indeksi, e-indeks, g-indeksi, i-10 [in] indeksi, derginin etki faktörü, Eigenfactor, makale etki skoru, SCImago dergi sıralaması, yayın başına kaynağa göre normalleştirilmiş etki gibi ölçümler ve indeksler sayılabilir (1)

Hirsch-indeksi (h-indeksi), akademik üretkenliği değerlendirmenin değerli bir ölçüsü olarak kabul edilmektedir (6). H-indeksi, bir bilim insanı veya akademisyenin yayınlarının hem üretkenliğini hem de alıntı etkisini ölçen bir metriktir (7). Dizin, bilim insanının en çok alıntı yapılan makalelerine ve diğer yayınlarda aldıkları alıntıların sayısına dayanmaktadır (8). İndeks ayrıca bir akademik derginin yanı sıra bir bölüm, üniversite veya ülke gibi bir grup bilim insanının üretkenliğine ve etkisine de uygulanabilir (9). İndeks, 2005 yılında UC San Diego'da bir fizikçi olan Jorge E. Hirsch tarafından teorik fizikçilerin göreli kalitesini belirlemek için bir araç olarak önerildi ve bazen Hirsch indeksi veya Hirsch sayısı olarak adlandırılır (1). Diğer paremetreler gibi avantajları ve sınırlamaları vardır (7). Ancak tartışmalı yönleri olsa da, h-indeksinin, terfi ve burs sağlamaya yönelik etkisi olduğuna yönelik yayınlar da mevcuttur (1-9).

Scopus veri tabanı, 2004 yılında Elsevier tarafından başlatılan, en büyük çevrimiçi bibliyometrik veri tabanıdır ve PubMed'e dahil olmayan sosyal ve fiziksel bilimlerden makaleler de dahil olmak üzere, 1966'dan itibaren tüm ana disiplinlerden yayınlanan dergi makalelerini içerir (10). Scopus veri tabanının önemli bir avantajı, makaleleri bağlılık ve ortak yazarlar temelinde yazara göre gruplandıran bireysel yazar kimliğidir. Benzer adlara sahip yazarlar ve yazarlar, listelerinin doğruluğunu korumak için hataları veya eksiklikleri bildirebilir (11). Bunun aksine, PubMed, Google Scholar ve WOS, yazarları gruplandırmak için belirli metin dizelerini arar, böylece benzer adlara sahip yazarlar ayrılmamış olur (12).

Ülkemizde ve dünyada yoğun bakım uzmanlarının h-indekslerinin Scopus veri tabanında araştıran ve yoğun bakım yan dal uzmanlarının akademik anlamda gücünü anlayabilmek için bibliyometrik verileri kullanan hiçbir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda amacımız akademik kadroda görev alan yoğun bakım yan dal uzmanlarının, Scopus veri tabanında belirlenen Hirsch indeksi analizini yapmak ve etki eden faktörleri değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem:

Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurulundan onay alındıktan sonra, T.C Sağlık Bakanlığının ve TUK'un açıkladığı ve anonim kullanıma açık olan yan dal belgesi almaya hak kazananların listesi; T.C Sağlık Bakanlığının, devlet ve özel üniversitelerin, Eğitim ve Araştırma hastanelerinin anonim kullanıma açık olan kurumsal web sitelerinde 15.09.2020 tarihine kadar kadrosunda bulunan yoğun bakım uzmanlarının listesi ile T.C Sağlık Bakanlığının anonim kullanıma açık olan yer değiştirme, açıktan atama, kurum içi atama, mecburi hizmet atamaları isim ve branş listeleri 15.09.2020 tarihine kadar olacak şekilde taranarak ülkemizde görev yapmakta olan yoğun bakım yan dal uzmanlarının listesi oluşturuldu.

Dahil edilme kriterleri olarak belirtilen tarama alanlarından belirlenen yoğun bakım yan dal uzmanlarının bir Tıp Doktoru (MD) derecesine sahip profesör, doçent, yardımcı doçent veya doktor öğretim üyesi ya da uzman doktor olup olmadıkları ve cinsiyetleri belirlendi. Bulundukları bölümlerin ana bilim dalı başkanı, bilim dalı başkanı gibi bölüm liderliği rollerine sahip yoğun bakım yan dal uzmanları kayıt edildi. Eksik cinsiyet verileri Google, LinkedIn aracılığıyla belirlendi. Akademik kadroları tam olarak belirlenemeyen öğretim üyeleri ve emekli öğretim üyeleri çalışmadan çıkarıldı. Scopus veri tabanı her öğretim üyesinin yayınları, h-indeksi, alıntıları ilgili bibliyometrik verileri toplamak için tarandı. Tüm yoğun bakım yan dal uzmanlarının akademik unvan, cinsiyet, Scopus veri tabanı yayın sayıları, h-indeksi, alıntı sayıları kayıt edildi.

İstatistik analiz:

İstatistik analiz için SPSS 22.0 istatistik paket programı kullanıldı. Sıklık belirten veriler sayı ve yüzde (n, %), devamlı değerler alan veriler ortalama ± standart sapma (ort±S.D) olarak gösterildi. Sıklık belirten verilerin analizinde ki kare testi kullanıldı. Devamlı değerler alan verilerin analizinde öncelikle verilerin normal dağılım paterni gösterip göstermediğinin belirlenmesi amacıyla Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılım paterni gösteren verilerde grup sayısına göre Oneway-ANOVA testi ya da Student-t testi ile analiz uygulandı. Normal dağılım paterni göstermeyen verilerde grup sayısına göre Kruskal-Wallis testi ya da Mann Whitney-U testi ile analiz uygulandı. p değerinin 0.05'den küçük olması anlamlı farklılık olarak kabul edildi.

Bulgular

Araştırma tarihimiz olan, 15 Eylül 2020 tarihi itibarıyla toplamda 473 yoğun bakım yan dal uzmanı olduğu belirlendi. Çalışmamızın dahil olma kriterlerini 470 yoğun bakım yan dal uzmanı karşıladı. Analize dahil edilen 470 yoğun bakım yan dal uzmanının scopus veri tabanındaki yayın sayısı ortalaması 26,97±31,89 olarak, atıf sayısı ortalaması 277,94±490,98 olarak ve h indeks ortalaması 6,11±5,84 olarak belirlendi.

Çalışmamıza dahil edilen yoğun bakım yan dal uzmanlarının 195(%41.5)'i profesör, 47(%10)'si doçent, 11(%2.3)'i doktor öğretim üyesi, 217(%46.2)'si uzman olarak görev yapmaktaydı. Profesörlerin yayın sayıları, atıf sayıları ve h indeksleri ortalamaları, doçent, doktor öğretim üyesi ve uzmanlardan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Doçentlerin yayın sayıları, atıf sayıları ve h indeks ortalamaları profesörlerden anlamlı olarak düşük ($p<0.05$), doktor öğretim üyeleri ve uzmanlardan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Doktor öğretim üyelerinin, yayın sayıları, atıf sayıları ve h indeks ortalamaları profesörlerden ve doçentlerden anlamlı olarak düşük ($p<0.05$), uzmanlardan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 1).

Yoğun bakım uzmanlarının 221(%47.0)'sinin kadın, 249(%53)'unun erkek olduğu belirlendi. Kadın yoğun bakım uzmanlarından 108(%48.86)inin akademik kadroya yansıdığı bulundu. Kadın akademisyenlerden, 84(%38)'ü profesör, 20(%9.04)'si doçent, 4 (%1.80)'ü ise yardımcı doçent ünvanlarına sahipti. Kadın akademisyenlerin 9(%10)'unun anabilim dalı başkanı, 28(%29,47)'inin bilim dalı başkanı olduğu belirlendi. Erkek yoğun bakım uzmanlarından 145(%58.23)'i akademisyendi. Akademisyen kadroya yansıyan erkek yoğun bakım uzmanlarından 12(%4.80)'si yoğun bakım bilim dalı başkanı, 14(%5.60)'ü anabilim dalı başkanıdır. Erkek akademisyenlerden, 111(%44.57)'i profesör, 27(%10.84)'si doçent ve 7(%2.81)'si ise

yardımcı doçentti. Kadın ve Erkek cinsiyete göre yoğun bakım yan dal uzmanlarının akademik unvan dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenemedi ($p>0.05$).

Kadın ve Erkek cinsiyete göre anabilim dalı başkanlık durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmamasına ($p>0.05$) karşın, bilim dalı başkanlığı sayısı kadın cinsiyete sahip akademisyenlerde anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.05$).

Kadın yoğun bakım yan dal uzmanlarının scopus veri tabanındaki yayın sayısı ortalaması 24,28±32,98 olarak, atıf sayısı ortalaması 212,43±363,95 olarak ve h indeks ortalaması 5,37±5,42 olarak belirlendi. Erkek yoğun bakım yan dal uzmanlarının scopus veri tabanındaki yayın sayısı ortalaması 29,35±30,76 olarak, atıf sayısı ortalaması336,08±575,46 olarak ve h indeks ortalaması 6,76±6,12 olarak belirlendi. Erkek yoğun bakım yan dal uzmanlarının atıf sayıları ve h indeksleri ortalamaları, kadın yoğun bakım yan dal uzmanlardan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Her iki cinsiyet arasında scopus veri tabanındaki yayın sayısı ortalaması açısından anlamlı farklılık bulunmamaktaydı ($p>0.05$). Kadın ve Erkek yoğun bakım yan dal uzmanları ünvanlarına göre karşılaştırıldığında uzman, doktor öğretim üyesi ve doçent ünvanlarına sahip kadın ve erkek yoğun bakım yan dal uzmanları arasında yayın sayıları ortalaması, atıf sayıları ortalaması ve h indeks ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık belirlenememiştir ($p>0.05$). Profesör ünvanına sahip kadın ve erkek yoğun bakım yan dal uzmanlarının scopus veri tabanındaki yayın sayısı ortalamaları ve h indeks ortalamaları arasında da anlamlı farklılık olamamasına ($p>0.05$) rağmen, atıf sayısı ortalaması profesör ünvanına sahip erkek yoğun bakım yan dal uzmanlarında kadın yoğun bakım yan dal uzmanlarından anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 1).

Tartışma

Ülkemizde görev yapan yoğun bakım yan uzmanlarının, Scopus veri tabanında belirlenen yayın sayıları, atıf sayıları, hirsch indeksi analizini yapmayı ve etki eden faktörleri değerlendirmeyi amaçladığımız bu çalışmamızda; ülkemizde 473 yoğun bakım yan dal uzmanı bulunduğunu, yoğun bakım yan dal uzmanlarının cinsiyetlerine göre akademik ünvanlarının dağılımı açısından bir farklılık bulunmadığı, kadın bilim dalı başkanı sayısının erkek bilim dalı başkanı sayısından anlamlı olarak yüksek olduğu, cinsiyet farkının ve akademik ünvanın bibliyografik parametreler üzerine etkili olduğu belirlenmiştir.

Akademik anlamda yazarların değerlendirilmesi için en çok bilinen bibliyometri parametreler yayın sayısı ve ardından atıf sayısıdır. Son zamanlarda çok sayıda değişikliğe uğramış olan h-indeksi, gelişmiş bibliyometrik parametrelerin prototipi olarak düşünülebilir. H-indeksi, belirli bir yazarın, her biri h veya daha fazla alıntı sayısına sahip h adet makalesinin yayınladığını gösterir. Çalışmacıların yayınları, uygun sayıda alıntı ile alıntı sayıları h sayısına eşit ya da üzerine çıkmadıkça h-indeksini artırmayacaktır (13)

Tıbbın birçok alanında, uzmanlık alanınına göre değişmekle beraber akademik doktorlar, öğretim üyesinden yardımcı doçentliğe, doçentlikten profesörlüğe geçerken h-indeksinde aşamalı bir artış görülmektedir, ancak mutlak değerler uzmanlığa göre değişiklik göstermektedir (14). Pagel ve ark. (15),yaptıkları bir çalışmada ABD'de 24 akademik anesteziyoloji departmanında öğretim üyeleri için, h-indeks analizi yapmışlar ve h indeksi, yayın sayısı, toplam atıflardaki artışların akademik ünvanın yükselmesıı ile korele olduğunu bulmuşlardır. Spearman ve ark. (16) akademisyen beyin cerrahlarında yaptıkları çalışmada akademik unvanın yükselmesi ile h-indeks artışını anlamlı bulmuşlardır. Kuzey Amerika'da pediatrik beyin cerrahlarında yapılan başka bir çalışmada da akademik unvan yükselmesiyle h-indeks artışının anlamlı olduğu bulunmuştur (17). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde yoğun bakım yan dal uzmanının akademik ünvanı yükseldikçe, anlamlı bir şekilde yayın sayısı, atıf sayısı ve h-indeksinin arttığı tespit edilmiştir.

Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu tarafından 2014 yılında yayınlanan 'İnsan Gücü Raporu'na göre Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumunda çalışan 13759(% 41,84) kadın, 19129(% 58,16) erkek uzman hekim olmak üzere, toplam 32888 uzman hekim bulunmaktadır (18). Aynı raporda cinsiyete göre en çok kadın uzman hekimin görev yaptığı on branş verilmiştir. Bu branşlar arasında Anesteziyoloji ve Reanimasyon branşında 1562(%61,54) kadın, 976(% 38,46) erkek olmak üzere toplam 2538 Anesteziyoloji ve Reanimasyon uzmanı hekim bulunmaktadır. İç Hastalıkları branşında 867, Nöroloji branşında 764, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji branşında 505, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz branşında 484 kadın uzman hekimin görev yaptığı aynı raporda bildirilmiştir. Raporda 2014 yılında Sağlık Bakanlığı bünyesinde görev yapan en çok erkek hekimin yaptığı 10 branş verilmiştir. Buna göre en çok Genel Cerrahide 1937, İç Hastalıkları branşında 1426 erkek uzman bulunduğu bildirilmiştir. Yan dalımızın bulunduğu diğer ana dallar olan Nöroloji, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ve Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz ana dalları da aynı raporda cinsiyete göre en çok kadın uzman hekiminin görev yaptığı 10 branş içinde yer alırken, sayı

bildirilmemesine karşın erkek uzman hekimler tarafından en çok tercih edilen 10 branş içinde yer alamamaktadır (18). Bu açıdan yoğun bakım yandalına, yan dal asistanı veren branşlardan Genel Cerrahi ve İç Hastalıkları branşında erkek uzman hekim sayısının kadın uzman hekim sayısından çok daha fazla olduğu, Anesteziyoloji ve Reanimasyon branşında ise Sağlık Bakanlığı kadrosunda görev yapan kadın uzman hekim sayısı erkek uzman doktor sayısından fazla olduğu dikkati çekmektedir (18). Geçmiş çalışmalarda, ülkemizde Kamu Hastaneleri Kurumunda ve Tıp Fakültelerinde Anesteziyoloji ve Reanimasyon alanında çalışan akademik ve akademik olmayan hekimlerin cinsiyet dağılımı incelenmiş olmasına rağmen, yoğun bakım bilim dalında görevli hekimlerin akademik kadroya dağılımının cinsiyet analiziyle ilgili veri literatürde bulunmamaktadır. Çalışmamızda ülkemizde incelediğimiz Sağlık Bakanlığı, üniversite ve diğer kurum verileri değerlendirildiğinde, toplam yoğun bakım uzmanı sayısı 473 hekim olarak belirlenmiştir. Cinsiyet dağılımına bakıldığında ise yoğun bakım yan dal uzmanlarının 221(%47.0)'sinin kadın, 249(%53)'unun erkek olduğu bulunmuştur. Yine yaptığımız analiz sonucunda, yoğun bakım yan dal uzmanları arasında akademik ünvana göre cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamasına karşın, yoğun bakım yan dal akademisyen sayıları açısından erkek yoğun bakım yan dal uzmanlarının sayısının kadın yoğun bakım yan dal uzmanlarından yüksek olması dikkati çekmektedir.

Kadın doktorların akademik kadroya yansımasındaki eşitsizlik, son yıllarda daha çok dikkat çekmektedir (19-23). ABD'deki kadın tıp stajyerlerinin sayısının 1960'ta % 5,1 iken 2014'te % 46'ya yükselmiştir (19). Kadın akademisyen eksikliği, kadın tıp öğrencilerini ve asistanları akademik pratiğe girmeye teşvik edecek başarılı kadın danışmanların ve rol modellerin eksikliğine neden olarak cinsiyet eşitsizliklerini daha da artırmaktadır (22, 23). Kadın öğretim üyesi azlığı, tıp öğretimindeki bilgi, beceri ve davranış çeşitliliğini azalttığı içinde sorun olmaktadır (22). Kadınların, akademik üretkenlikteki geri planda kalmasını genç yaşlarda ailevi ve toplumsal rollere daha fazla odaklanmış olmalarıyla ilişkili olabilir (22).

Çalışmamızda kadın ve erkek yoğun bakım yan dal uzmanlarının h indeksleri de analiz edilmiş ve kadın yoğun bakım yan dal uzmanlarının h indeks ve atıf sayısı ortalamalarının erken yoğun bakım yan dal uzmanlarından anlamlı olarak düşük olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızdaki verilerimize benzer şekilde Myers ve ark. (20), yaptıkları çalışmalarında kadın cerrahların erkeklerden daha düşük h-indekslerine sahip olduklarını belirlemişlerdir. Hill ve ark. (21), yaptıkları çalışmada jinekolojik onkologların h-indekslerinin, erkek cinsiyet ve akademik ünvan yükseldikçe arttığını bulmuşlardır (21). Kuzey Amerika'da pediatrik beyin cerrahlarında yapılan başka bir çalışmada da erkek cinsiyetle h-indeks artışının anlamlı olduğu bulunmuştur (17). Pagel ve ark. (15), da yaptıkları çalışmalarında ABD'de 24 akademik anesteziyoloji departmanında görev yapan erkek akademisyenlerin h indeksi, yayın sayısı ve toplam atıf ortalamalarının kadın akademisyenlerden anlamlı olarak yüksek olduğunu bulmuşlardır. Çalışmamızın bulguları da bu açıdan geçmiş çalışmalarla uyumludur.

Çeşitli çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre, kadınlar akademik kademelerde daha yavaş ilerlemektedir ve daha düşük yayın oranlarına sahiplerdir (22). Akademik üretkenliğin az olması da kadınların çalıştıkları bölümlerde liderlik rollerini kazanma olasılığını düşürmektedir (21, 22). Yapılan çalışmalar da kadınların liderlik pozisyonlarında olma oranlarının daha düşük ve akademik tıptan ayrılma olasılıkları daha yüksek olduğunu vurgulamaktadır (22). Özellikle dünyanın büyük bölümünde, bölüm başkanları genellikle yüksek akademik üretkenliğe sahip kişiler arasından seçilmektedir. Önceki araştırmalar, mentorluk eksikliğinin, elverişsiz çalışma kültürünün ve araştırma önündeki engellerin kadın akademisyenlerin geri çekilmelerine katkıda bulunduğunu göstermektedir (21, 22). Çalışmamızda da ülkemizde yoğun bakım yan dalında profesör, doçent, yardımcı doçent gibi akademik kadrolarda erkeklerin daha fazla sayıda bulunduğu belirlenirken, uzman doktor olan yoğun bakım yan dal uzmanları arasında kadın ağırlığı bulunmaktadır. Bu durum yoğun bakım yan dalında liderlik rollerinin erkeklerde olduğunu doğrularken genç uzmanlarda kadın ağırlığı olması ülkemiz açısından umut verici bir durum olmaya devam etmektedir. Çalışmamızda anabilim dalı başkanlarında erkeklerin ön planda olduğu bilim dalı başkanlarında kadınların oranının daha fazla olduğu belirlenmiştir. Erkek öğretim üyeleri ayrıca tüm akademik kademelerdeki kadınlara kıyasla daha yüksek sayıda yayın sayısı, atıf sayısı ve h indeksi ortalamasına sahipti.

Tıpta cinsiyet eşitsizliğinin günümüzde devam etmesi ilginçtir ve nedenleri muhtemelen multifaktöryeldir. Carapinha ve ark. (23)'na göre kadın akademisyenler, tıpta cinsiyet eşitsizliğine katkıda bulunan hem bireysel hem de kurumsal alanlarda engellerle karşılaşmaktadır. Bireysel alanda, aile ve akademik rollerin kültürel beklentileri ile onların işlerinden elde edilen kişisel tatmin arasındaki gerilimlerle ilgili faktörlerdir. Kurumsal alanda, cinsiyet ayrımcılığın nedenlerini en iyi o kurumun iklimi ile açıklamak mümkündür. Bir kuruluşun iklimi, en iyi kuruluş içindeki bireyler tarafından algılanan çevrenin bütünlüğüdür. İklim, bir kuruluş içindeki kişilerin deneyimlediği özellikler, duygular ve sosyal süreçlerle temsil edilir ve maalesef

akademisyen kadınlar için iklim subjektif olmakla birlikte ‘’soğuk’’ olarak tanımlanmaktadır. Örgütsel iklim, akademik tıp fakültesi kariyerlerinde cinsiyet eşitsizliklerinin olası bir nedeni olarak sıklıkla gösterilmektedir (23).

Cinsiyet eşitsizliğini gidermenin kolay bir yolu yok gibi görünmektedir. Kurumların içinde bulundukları toplumların kültürel kodlarının uzantısı olduğu düşünülecek olursa, yerleşik toplumsal uygulamaları değiştirmek ve liderlik rollerinin kadınlar içinde uygun olduğuna dair örgütsel iklim oluşturmak sorunun çözümüne yardım edebilir. Kurumlar, cinsiyet eşitsizliğini gidermek için çalışmalıdır. Aynı zamanda, kadınların örgütsel inisiyatiflere katılması ve çalıştıkları kurumlarda liderliğe yükselmesi teşvik edilmelidir. Kadın akademisyenlerin tükenmişliği ve karşılaştıkları önyargılarla mücadele edilmelidir (24, 25).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları da bulunmaktadır. Bu çalışma, veri elde etmede kullanılan üniversitelerin ve hastanelerin Web sitelerindeki listelerinde bulunan potansiyel tarihleme veya bilgilerin yanlışlığı dahil olmak üzere kendi sınırlamalarına sahiptir. Ayrıca kadın akademisyenler evlendikten sonra soyadlarında değişiklik yapmış olabilirler. Soy isim değişikliğinden önce ve sonra yapılan yayınların, h-indeksinin veya akademik parametrelerin sayısını ilişkilendirmek ve değiştirmek için kurumların web sitelerinden kontrol edildi.

Sonuç olarak, çalışmamız Türkiye’de bulunan yoğun bakım yan dal uzmanlarının sayılarının, cinsiyet dağılımlarının, akademik unvan dağılımlarının, idari görev dağılımlarının, scopus veri tabanında bulunan yayın sayısı, atıf sayısı ve h-indekslerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Çalışmamızda, ülkemizde 473 yoğun bakım yan dal uzmanı bulunduğu, profesör, doçent doktor, doktor öğretim üyeleri sayılarında erkek, uzman sayılarında kadınların fazla olmasına rağmen, cinsiyet ile akademik unvan arasında istatistiksel bir ilişki bulunmadığı; yayın sayısı, atıf sayısı ve h-indekslerinin yoğun bakım yan dal uzmanlarının akademik ünvanları ve cinsiyetleri ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızın bulguları, yoğun bakım yan dalında da, literatürdeki benzer çalışmalar belirlendiği gibi günümüzde kadınların araştırma ve liderlikte erkeklerle karşılaştırıldığında eşit statüye ulaşamadıklarını doğrulamaktadır. Akademik tıpta kadın hekimlerin hem sayısının hem de üretkenliğinin az olmasının altında yatan nedenlerin tam olarak anlaşılması, cinsiyet eşitsizliğinin gelecekte azalması için umut vaat edip yol gösterici olabilir.

Presentation ID/Sunum No= 40

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Çocuk Yaş Grubu Yabancı Cisim Aspirasyonlarında Tanı Ve Tedavide Yasal Sorumluluklar

Dr.Aykut ELİÇORA

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi A.D. Kocaeli,

Özet

Giriş; Yabancı cisim aspirasyonları çocukluk çağında özellikle hayatın ilk dört yılında meydana gelen, yaşamı tehdit eden bir durumdur. Yabancı cisimlerin tedavisinde sıklıkla fiberoptik ve rijit bronkoskopi kullanılmaktadır. Yabancı cismin çıkartılması için yapılan müdahaleler oldukça risklidir. Bu çalışmamızda yabancı cisim tedavisine yaklaşımlar ve karşılaşılan yasal zorluklar ele alınmıştır. Materyal Ve Metod: Kliniğimizde 2006 ila 2020 yılları arasında toplam 517 yabancı cisim olgusu değerlendirilmiştir. Bu olgular geriye yönelik incelendiğinde 307 olguya rijit bronkoskopi, 17 olguya fiberoptik bronkoskopi yapılmıştır. Olgulardan en sık organik yabancı cisimler çıkarılmış. 43 olgu işlemi reddetmiştir. İşlemi reddeden olgularda aileden ve hastane yönetiminden gerekli yasal mevzuata uygun yazılı belge alınmıştır. Sonuç;Yabancı cisim aspirasyonları hayatı tehdit eden adli vakalardır. Hekimler tıbbi açıdan değerlendirme ve müdahaleler ile ilgili gereklilikleri yapmanın yanında, konu ile ilgili adli bildirim ve evrakları zamanında eksiksiz olarak yapmalıdır.

GİRİŞ

Yabancı cisim aspirasyonları en sık çocukluk çağında özellikle de ilk üç yaş grubunda meydana gelmektedir (1). Çocuklarda yabancı cisim aspirasyonu hayati tehdit oluşturabilecek bir klinik durumdur. Semptomlar oldukça değişken olup bazı olgularda klinik oldukça kötü iken bazı olgularda aspirasyona yönelik hiçbir bulgu olmayabilir. Bulgusu olmayan olgularda yabancı cisimin aspirasyonunun üzerinden uzun zaman geçebilir ve farklı klinik tablolar oluşabilir. Geç tanı alan yabancı cisim aspirasyonlarında klinik olarak en sık pnömoni, bronşektazi ve akciğer apsesi oluşmaktadır (2). Erken tanı yabancı cisimlerin çıkarılmasını kolaylaştırmakta ve geç komplikasyonların oluşumunu engellemektedir. Yabancı cisimlerin çıkarılmasında en sık rijit bronkoskopi kullanılmaktadır. Tanı için aileden veya çocuğun kendisinden alınan ayrıntılı hikaye çoğu zaman yeterli olmaktadır. Radyolojik tetkiklerde yabancı cisimin olmaması aspirasyonu ekarte ettirmemektedir.

Çocuklarda yabancı cisim aspirasyonlarında tanı ve tedavi için yapılan bronkoskopik işlemler oldukça riskli olup bazı durumlarda hasta ve yakınları tarafından girişime onay verilmemektedir. Bu durumlarda hekimler bazı yasal sorumluluklarla karşı kaşıya kalmaktadır. Biz bu çalışmada kliniğimize başvuran çocuk yabancı cisim aspirasyonu olguları ile ilgili klinik deneyimlerimiz paylaşmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimize 2006 ila 2020 yılları arasında başvuran 517 çocuk yabancı cisim olgusu geriye yönelik olarak değerlendirilmiştir. İncelenen 150 olgunun verileri yetersiz olduğu için çalışmamıza dahil edilmemiştir. Verileri yeterli bulunan toplam 367 olgu çalışmamıza dahil edilmiştir. Tüm olgular radyolojik olarak akciğer grafisi ile değerlendirilmiştir. Bazı olgularda değerlendirmede toraks bilgisayarlı tomografisi kullanılmıştır. Tanı ve tedavide rijij ve fiberoptik bronkoskop kullanılmıştır. Rijit bronkospi yapılan tüm

olgulara genel anestezi uygulanmıştır. İşlem yapılan tüm olguların ailelerinden onam formu alındı. İşlemi reddeden olgulardan tedavi red formu alındı ve gerek yasal bildirimler yapılmıştır.

Olgular yaş, cinsiyet, başvuru şekli, yabancı cisimin türü, yapılan işlem, radyolojik tetkik,komplikasyon, mortalite, onam formu ve red formları açısından değerlendirildi.

SONUÇLAR

Çalışmamıza dahil edilen toplam 367 olgunun 230 (%63)'u erkek 137(%37)'si kız çocuk idi. Olguların yaşları 1 ila 16 arasında değişmekte idi. Ortalama yaş 5±2.3 olarak bulundu. Olgulardan 151(%41)'i hastanemize dışarıdan sevk edilen olgulardı. Sevk formlarında en sık gerekli ekipman olmaması ve işlem konusunda deneyimli uzman olmayışı idi. Özgeçmiş olarak değerlendirildiğinde 7 olguda mental retardasyon, 1 olguda down sendromu mevcuttu. Radyolojik tetkik olarak akciğer radyografisinde; radyoopak cisim tespit edilen 43 (%11,7) olgu, yabancı cisime sekonder bulgu olarak havalanma artışı saptanan 34(%9) olgu mevcuttu. Olgulardan 290 (%79)'nın da akciğer radyografisinde yabancı cisime yönelik bulgu saptanamamıştı. Bilgisayarlı toraks tomografisi ile değerlendirilen 27(%7) olgunun 21(%5,7)'inde yabancı cisim tespit edildi.

Rijit bronkoskopi yapılan 307 olgunun 254 (%69)'ünde yabancı cisim tespit edilirken 53 olguda yabancı cisim gözlenmemiştir. Fiberoptik bronkospi yapılan 17 olgunun 1 tanesinde yabancı cisim tespit edilmiştir. Yabancı cisim olarak en sık organik yabancı cisimler çıkarılmıştır. Komplikasyon olarak 1 olguda hipoksik ensefalopati, 1 olguda trakeostomi açılması ve 1 olguda trakea laserasyonu gözlendi. Yabancı cisim tanısı olan bir olgu yoğun bakımda eksitus olmuştu.

Yabancı cisim öyküsü olan 43 olgunun ailesi işlemi reddetmiştir. Bu olguların red formları hastane nöbetçi müdürlüğü tarafından onaylanmış ve hastane polisine bildirilmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Yabancı cisim aspirasyonları çoğunlukla çocukluk döneminde önemli morbidite ve mortalite sebeplerindendir. Görüntüleme ve girişimsel yöntemlerin gelişmesi ile birlikte oldukça yüksek olan mortalite seviyeleri düşmüştür. Çocukluk döneminde özelliklede ilk üç yaş grubunda sık görülmesi o dönemde çocukların çevrelerine ve nesnelere artan ilgileri ile birlikte ellerine geçen cisimleri ağızlarına götürmek istemeleridir. Ayrıca bu dönemde molar dişlerin gelişmemiş olması nedeniyle çiğnemek istedikleri organik cisimleri ağızlarında daha uzun süre tuttukları için trakeobronşial aspirasyon riskleri artmaktadır(3). Bu konuda ailelerin bilgilendirilmesi çocuğun gelişim dönemine uygun beslenmesi aspirasyonların önüne geçilmesi konusunda oldukça önemlidir**.**

Trakeobronşial yabancı cisim aspirasyonlarının tanısında öykü oldukça önemli olup çoğu zaman tanı koydurucudur. Ancak bizim klinik deneyimlerimizde özellikle bakıcı veya ikinci derece bir aile yakınının yanında olan çocukların öyküleri çocuğun ailesine karşı duyulan kaygıdan dolayı gizlenebilmektedir. Bu nedenle çocuğun öyküsü hasta ve yakınlarını çok fazla kaygılandırmadan ve oldukça titiz bir şekilde yapılmalıdır.

Çocuk yabancı cisim aspirasyonlarında bronkoskopik yöntemler hem tanıda hemde tedavide kullanılmaktadır. Bu yöntemlerde en sık kullanılan kullanılan rijit bronkoskopidir. Rijit bronkoskoplar işlem esnasında hem hastanın ventilasyonuna hemde varsa yabancı cisimin çıkarılmasına olanak sağlamaktadır. Bununla birlikte son zamanlarda fiberoptik bronkoskoplarda oldukça sık kullanılmaktadır. Fiberoptik bronkoskopi daha çok tanısında zorlanılan klinik olarak tam yabancı cisim semptomları olmayan ancak şüpheli öyküsü olan olgularda tanı koyucu olarak kullanılmaktadır. Fiberoptik bronkoskopinin rijit bronkoskopiye göre avantajı sedasyon eşliğinde yapılabilmesidir.

Çocuk yabancı cisimler ile ilgili radyolojik değerlendirmede en sık akciğer radyografisi ve toraks bilgisayarlı tomografisi kullanılmaktadır. Bununla birlikte radyolojik değerlendirmede yabancı cisim tespit edilememesi yabancı cisimi ekarte ettirmemektedir. Şüpheli öyküsü olan hastalarada yabancı cisimi ekarte etmek için bronkoskopi yapılması gerekebilmektedir. Bu nedenle hekim ve aile arasında endikasyon açısından sorun yaşanabilmektedir. Tanının belirsiz olması ve yapılacak olan bronkoskopi işleminin riskleri nedeniyle aileler çoğu zaman tedaviyi reddetmektedir. Bu durumda hekimin yasal sorumlulukları konusunda yeterince bilgisi yok ise ileride hastada yabancı cisim aspirasyonuna sekonder çıkabilecek komplikasyonlardan sorumlu hale gelebilmektedir. Yabanci cisim aspirasyonun varlığını kuvvetle muhtemel düşündüren bulgulara rastalanmasına rağmen ailenin işleme rıza göstermemesi durumunda hekim işlemi gerçekleştirme konusunda ısrarcı bir tavır almalıdır. Bu durumda hekim işlemi yapmak için hasta hakları

yönetmeliği 24/III. maddesinde geçen, “Kanuni temsilciden veya mahkemeden izin alınması zaman gerektirecek ve hastaya derhal müdahale edilmediği takdirde hayatı veya hayati organlarından birisi tehdit altına girecek ise, izin şartı aranmaz (4).” ifadesi ,, uluslar arası çocuk hakları sözleşmesi (5) ve çocuğun korunma kanunu (6) kapsamı gerekçeleriyle, gerekli tedbirlerin alınabilmesi için ilgili adli birimlere müracaatlarda bulunmalıdır. Aksi takdirde hastanın zarar görmesi olasılığı doğacak ve hekim hukuksal sorumluluk altına girecektir.

Sonuç olarak yabancı cisim aspirasyonları hayati tehdit oluşturabilen durumlardır. Çoğunlukla multidisipliner yakalaşım gerektiren bu durumun tanı ve tedavisindeki başarı hekimlerin tecrübesi ve yeterli donanımla müdahele edilmesi ile ilişkilidir. Her ne kadar yapılacak olan bronkoskopik işlemler basit görülmekte isede oluşabilecek istenmeyen durumlar ağır hukuki sonuçlar doğurabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Yazıcıoğlu A, Karaoğlanoğlu N. Trakeobronşiyal Yabancı Cisim Aspirasyonları In: Metintaş M, Selçuk ZT, Yılmaz A editörler. Girişimsel Pulmonoloji. 1. baskı. Ankara: Rotatıp Kitabevi Tic. Ltd. Şti.; 2014.p.229-33
2. Dong YC, Zhou GW, Bai C, Huang HD, Sun QY, Huang Y, et al. Removal oftracheobronchial foreign bodies in adults using a flexible bronchoscope:experience with 200 cases in China. Intern Med 2012; 51: 2515-9
3. Pan H, Lu Y, Shi L, Pan X, Li L, Wu Z. Similarities and differences in aspirated tracheobronchial foreign bodies in patients under the age of 3 years. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2012; 76(6):911-914.
4. Mevzuat Bilgi Sistemi. (İnternet). Erişim Adresi: http:// www.mevzuat.gov.tr/File/GeneratePdf?mevzuatNo=4847&mevzuatTur=KurumVeKurulusYonetmeligi &mevzuatTertip=5
5. UNİCEF.(İnternet) https://www.unicef.org/turkey/%C3%A7ocuk-haklar%C4%B1na-dair-s%C3%B6zle%C5%9Fme.
6. Mevzuat Bilgi Sistemi. (İnternet). Erişim Adresi: http:// www.mevzuat.gov.tr/File/GeneratePdf?mevzuatNo=10885&mevzuatTur=KurumVeKurulusYonetmeligi &mevzuatTertip=5.

Presentation ID/Sunum No= 45

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Comparison of Ultrasonography Guided Serratus Anterior Plane Block and Thoracic Paravertebral Block in Video-Assisted Thoracoscopic Surgery: A Prospective Randomized Double-Blind Study

Merve Sena Baytar[1], Canan Yılmaz[2], Derya Karasu[2], Çağdaş Baytar[3]

[1]Zonguldak Atatürk State Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, Zonguldak, Turkey
[2]Health Sciences University, Bursa Yüksek Ihtisas Training and Education Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, Bursa, Turkey
[3]Zonguldak Bülent Ecevit University Medicine Faculty, Department of Anaesthesiology and Reanimation, Zonguldak, Turkey

Abstract

Background: Various truncal block techniques with ultrasonography (USG) are becoming widespread to reduce postoperative pain and opioid requirement in video-assisted thoracoscopic surgery (VATS). The primary aim of our study was to determine whether USG guided serratus anterior plane block (SAPB) is as effective as thoracic paravertebral block (TPVB) in VATS. Our secondary aim was to evaluate patient and surgeon satisfaction, block application time, first analgesic time, and length of hospital stay. Methods: Eighty patients aged 18 -65 years were allocated to two groups before surgery: Patients in Group SAPB received 0.4 mL/kg bupivacaine with USG guided serratus anterior plane block, and patients in Group TPVB received 0.4 mL/kg bupivacaine with USG guided thoracic paravertebral block. We recorded the pain scores, the timing of the first analgesic requirement, the amount of tramadol consumption, and postoperative complications for 24 h. We also recorded the block application time and length of hospital stay. Results: A total of 62 patients, with 31 in each group (Group SAPB and Group TPVB) completed the study. Between the two groups, there were no significant differences in rest and dynamic pain visual analog scale (VAS) scores at 0, 1, 6, 12, and 24 h after surgery. The total consumption of tramadol was significantly lower in the TPVB group ($p=0.026$). The block application time was significantly shorter in Group SAPB ($p <0.001$). Conclusions: SAPB that is applied safely and rapidly as a part of multimodal analgesia in patients who undergo VATS is not inferior to TPVB and can be an alternative to TPVB.

Keywords: Postoperative Pain, Thoracoscopic Surgery, Video-Assisted, Regional Block, Serratus Anterior Plane Block, Paravertebral Block

1. Introduction

Video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) has many potential advantages over thoracotomy, such as early mobilization, more cosmetic incision type, less postoperative pain, and shorter length of hospital stay. Although VATS is a minimally invasive surgery and causes less postoperative pain than thoracotomy, it should be treated carefully in terms of both chronicity and disruption of the patient's healing process (1). Various blocks are performed with the widespread use of ultrasonography (USG) to relieve postoperative pain and reduce the need for opioids in VATS.

Serratus anterior plane block (SAPB) provides analgesia in the chest wall by blocking the lateral branches of the intercostal nerves, usually between the T2-T9 levels (2). Paravertebral block (PVB) has been used for many years in the treatment of breast, thorax, and abdominal surgeries; rib fractures; and cancer

pain (3). PVB was found to be as effective as thoracic epidural in postoperative pain control in thoracic surgery (4). Both blocks are applied more safely with the increasing use of USG.

The primary aim of our study was to determine whether USG guided SAPB is as effective as thoracic paravertebral block (TPVB) in VATS. Our secondary aim was to evaluate patient and surgeon satisfaction, block application time, first analgesic time, postoperative complications, and length of hospital stay.

2. Material and methods

2.1. Study design and patient selection

For our study, we obtained approval from the Uludag University Faculty of Medicine Research Ethics Committee (Local Ethics Committee Ethical number: 2018-7 / 27, Clinical Trials.gov identifier: NCT04235530), and informed patient consent was obtained from all participants. Our study was a single-center, prospective, randomized, double-blind study conducted on patients who underwent VATS for wedge resection. Patients aged 18-65 years, American Society of Anesthesiologists physical status I-II and undergoing elective VATS were included in the study. Patients who had a bleeding diathesis, mental or psychiatric disorders, allergy to the drugs used, any contraindications for SAPB and TPVB application, and inability to speak Turkish, whose body mass index above 35 kg/m2 were not included in the study. Patients who converted to open thoracotomy, were discharged before 24 h, had problems with the patient-controlled analgesia (PCA) device, and block failure (inappropriate local anesthetic distribution and USG image) were also excluded from the study. All patients were informed about the PCA device and visual analog scale (VAS) that were be used in the postoperative period. Patients were randomized into two groups using the closed envelope technique: SAPB (n = 40) and TPVB (n = 40).

2.2. Anesthesia management

We administered 0.01 -0.02 mg/kg midazolam was administered to the patients for premedication. Routine monitoring was applied. After monitoring, the patients were intubated after induction with 1 -2 mcg/kg of fentanyl, 2 -3 mg/kg of propofol, and 0.6 mg/kg of rocuronium. Sevoflurane was used for maintenance in a mixture of 50% air and 50% O2 with a minimum alveolar concentration of 1. At the end of the surgery, the patients were transferred to the postoperative recovery room following extubation. Patients with a Modified Aldrete Score ≥ 9 were transported to the thoracic surgery clinic.

2.3.Blockprocedure

The blocks were administered by a single experienced anesthesiologist by USG (Esaote ®, Mylab30gold Cardiovascular, Florence, Italy) guidance before the beginning of the surgical procedure after intubation. After the area where the block was applied was sterilized with an antiseptic solution, the linear probe was wrapped with sterile gloves.

Group SAPB (n = 34): While the patient was in the supine position, a high-frequency linear ultrasound probe was placed horizontally on the mid-axillary line at the level of 4th or 5th ribs on the side of the block. The serratus anterior, latissimus dorsi, and intercostal muscles were identified. The block needle (22-gauge 80 mm, Stimuplex Ultra, B. BraunMelsungen AG, Germany) was advanced below the serratus anterior muscle (SAM) towards the fifth rib (in-plane technique). The prepared 0.25% bupivacaine was administered at 0.4 mL/kg (max. 20 mL) between the SAM and the rib. It was observed that the solution of local anesthesia was spread between the SAM and the rib.

Group TPVB (n = 36): A high-frequency linear ultrasound probe was placed between transverse processes from the T4 level in the paramedian plane while patients were in the lateral decubitus position. Transverse processes, superior costotransverse ligaments, and pleura were visualized. The block needle (22 gauge 80 mm, Stimuplex Ultra, B. Braun Melsungen AG, Germany) was advanced until it crossed the superior costotransverse ligament. The prepared 0.25% bupivacaine was administered at 0.4 mL/kg (max. 20 mL) in the thoracic paravertebral space. Depression of the pleura was observed as a result of the spread of local anesthetic.

2.4. Analgesia management

After induction, IV 1 g of paracetamol and IV 20 mg of tenoxicam was administered to all patients 10 min before the end of the surgery. An IV PCA device (CADD-Legacy ® PCA, Smiths Medical, St Paul, USA) was used for postoperative pain control. A 54 mL saline + 6 mL tramadol (50 mg/mL) IV solution was prepared. The device was set to 5 mL bolus dose and a 30 min lock time without basal infusion and loading

dose. All patients were administered IV 20 mg tenoxicam every 12 h in the postoperative period and 1 g paracetamol every 8 h.

2.5. Outcomes

The primary outcomes of our study were the total amount of opioid consumption and postoperative VAS and dynamic VAS (DVAS) scores of patients in the recovery room (0 h) and postoperative 1, 6, 12, and 24 h. Secondary outcomes included patient and surgeon satisfaction, block application time, first analgesic time, postoperative complications, and length of hospital stay.

2.6. Statistical analysis

In order to determine the sample size of the study, the minimum sample size was 78 individuals according to the results of the pilot study using the reference power = 0.80 and confidence interval = 0.95. The SPSS 22 Windows program (Statistical Package for Social Sciences, Armonk, New York, United States) was used for statistical analysis. In the descriptive statistics of the data, mean, standard deviation for quantitative data, and percentage values for qualitative data were used. In the distribution of variables, the Kolmogorov-Smirnov normal distribution test was used. Mann Whitney-U, Kruskal Wallis, and Chi-square tests were used in the analysis of data that did not match the normal distribution. $P < 0.05$ was considered statistically significant as the level of significance in the assessment.

3. Results

Seventy of the 80 patients who underwent VATS were included in the study, and 62 patients were evaluated statistically (Fig. 1).

The demographic data of the patients were statistically similar between the groups. (Table 1).

No significant differences were found between the groups in operative and anesthesia time and length of hospital stay (Table 2). The block application time was significantly shorter in Group SAPB ($p < 0.001$, Table 2**)**.

There were no significant differences in hemodynamic parameters and vital signs between the groups perioperatively.

No significant difference was found between the groups with regard to the first analgesic time ($p = 0.651$). When the total amount of tramadol consumed was compared, there was a statistically significant difference between the SAPB and the TPVB groups ($p = 0.026$) (Table 3).

There were no significant differences in terms of resting VAS and dynamic VAS scores at 0-1-6-12-24 h between the TPVB and SAPB groups (Table 4).

There were no significant differences between the groups in terms of patient and surgeon satisfaction. In terms of patient satisfaction, 24 patients were very satisfied, 6 patients were satisfied, and 1 patient was undecided in the TPVB group. In the SAPB group, 28 patients were very satisfied, 1 patient was satisfied, 1 patient was undecided, and 1 patient was not satisfied. When analyzing surgeon satisfaction in the TPVB group, we observed that they were very satisfied in 26 cases and satisfied in 5 cases. For group SAPB, they were very satisfied in 29 cases and satisfied in 2 cases.

There were no significant differences between the groups regarding postoperative complications. Postoperative complications: in the TPVB group, nausea and vomiting in 2 patients, hypertension in 3 patients, and hypotension in 1 patient was recorded. In the SAPB, nausea and vomiting occurred in 1 patient, hypertension in 6 patients, and tachycardia in 1 patient.

4. Discussion

This prospective, randomized and double-blinded study was performed on patients who underwent VATS with the intention of wedge resection under general anesthesia. As part of multimodal analgesia, SAPB and TPVB were applied to patients before the surgery. Although the postoperative opioid consumption of the TPVB group was significantly lower than that of the SAPB group, the consumption of both groups was substantially low at 24 h (Group SAPB: 31.12 mg, Group TPVB: 18.54 mg). Furthermore, the postoperative median VAS scores of both groups were under 3 and there was no statistically significant difference between the two groups. While the SAPB application time was 182 s, the TPVB application time

was 300 s. The duration of SAPB application was significantly shorter than that of the TPVB group ($p < 0.001$).

Piraccini et al. (5), in their study investigated the role of paravertebral block in thoracic surgical analgesia, it was concluded that paravertebral block was superior to intravenous analgesia in pain control and preservation of postoperative pulmonary function, and it was also equal to thoracic epidural analgesia. We planned our study to investigate whether SAPB is as effective as TPVB in pain management after VATS.

SAPB can be applied with two different techniques, deep and superficial. Superficial: Injection of local anesthetic between the latissimus dorsi muscle and SAM. Deep: Injection of local anesthetic between the SAM and external intercostal muscles (6). By applying deep SAPB, the anterior and lateral cutaneous branches of the thoracic intercostal nerves are blocked (6-9). It is known that performing superficial SAPB also blocks the thoracicus longus nerve and consequently a winged scapula can occur (10). Piracha et al. (11) applied deep SAPB to four patients who had previously undergone superficial SAPB for post-mastectomy pain syndrome, to compare deep SAPB with superficial SAPB. Patients expressed that the pre-applied superficial SAPB did not adequately relieve their pain and they were not satisfied. They administered 10 mL 0.25% bupivacaine + 40 mg methylprednisolone to separate the SAM and the external intercostal muscles from the fifth or sixth rib level to the same patients. The patients stated that they benefited more from the second application and were more satisfied. In addition, they concluded that deep SAPB is more effective. In order to avoid the development of a winged scapula, we administered a solution of 0.25% bupivacaine by USG guidance at the mid-axiller line between the SAM and the costa to apply a deep SAPB.

Wang et al. (12) conducted a retrospective study similar to our study by dividing 123 patients into three groups: SAPB, TPVB, and a control group for postoperative pain treatment in patients who underwent single incision (uniportal) VATS. At postoperative 1, 2, 4, and 6 h, VAS scores of the group SAPB and TPVB were found to be significantly lower than yhose of the control group, but no difference was found at 24 h and 48 h timepoints. There was no significant difference between the SAPB and TPVB groups in terms of VAS scores. In the present study, there were no significant differences in rest and dynamic VAS scores at postoperative 0, 1, 6, 12, and 24 h. The VAS scores were below 3 for both groups.

Wang et al. (12) stated in their study that the total opioid consumption of the SAPB group was similar to that of the TPVB group, and that SAPB was as effective as TPVB. They discussed that the reason for this result was that the operation was performed with a single incision. TPVB is known to induce deep analgesia depending on the spread of local anesthetics. Local anesthetic injections to the thoracic paravertebral space can block the sympathetic chain by spreading directly to the spinal nerves, laterally to the intercostal nerves and by spreading through the intervertebral foramina into the epidural space located in the medial region (13-15). In a randomized controlled trial conducted by Amani et al. (16) for post-thoracotomy analgesia, SAPB and TPVB were compared in terms of both resting and dynamic VAS scores. In the SAPB group, the dynamic VAS score at the 12th and 18th h and total morphine consumption were found to be significantly higher. In this study, it was emphasized that SAPB might not affect the posterior cutaneous branches of intercostal nerves. In the present study, all operations were performed with a 3-port incision and one of the port incisions was located posteriorly. Therefore, we consider that there is more tramadol consumption in the SAPB group than in the TPVB group (31.12 vs. 18.54 mg). However, the total doses were acceptable for thoracic surgery.

Cassani et al. (2) investigated the analgesic efficacy of adding SAPB to general anesthesia in a meta-analysis of seven randomized controlled trials. A total of 489 patients were examined and they concluded that compared with general anesthesia alone, SAPB significantly reduces postoperative pain in patients undergoing VATS. In the meta-analysis presented by Zhang et al. (17) four clinical studies and 262 patients were examined. They stated that combining the USG-guided SAPB with general anesthesia provides more effective postoperative analgesia. We also believe that SAPB can be applied as a part of multimodal analgesia in addition to non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol can be used effectively in VATS.

Gupta et al. (18) performed SAPB and TPVB under USG guidance to patients undergoing modified radical mastectomy under general anesthesia. Morphine consumption, first analgesia time and VAS scores were recorded in the postoperative period. At the end of the study, while VAS scores were found to be similar, it was determined that the SAPB group consumed more morphine. There was no significant difference between the two groups in terms of the first analgesia time. In the present study, there was similarly no significant difference between the groups in terms of the first analgesia time. The opioid

preference in our study was tramadol, a weak opioid with a lower side effect profile. Owing to this preference, we achieved minimal opioid-related adverse effects in our patients.

Amani et al. (16) compared SAPB and TPVB for pain after thoracotomy, and no significant difference was found in terms of intraoperative hemodynamic changes, patient satisfaction and complication incidence. In another study, preoperative USG-guided TPVB was applied to patients who underwent open cholecystectomy and it was reported that a total spinal block developed after sudden clouding of consciousness (19). In our study, there was no significant difference in terms of intraoperative hemodynamic changes, and the changes were within the clinically acceptable range. There were no complications in either group. In addition, our patient and surgeon satisfaction was high, and there was no significant difference between the two groups.

Amani et al. compared USG-guided SAPB and TPVB application times and found that application time was significantly shorter in SAPB (16). They mentioned that the serratus anterior muscle is very superficial and easily distinguishable from other structures in the image obtained when the USG probe is placed longitudinally in the mid-axillary line, causing this difference. Similar to this study, the duration of SAPB application was significantly shorter in the present study. In addition to anatomical placement and distinction, we believe that targeting the rib while advancing the needle makes the performer feel safe and is effective in applying the block without wasting time.

Multimodal analgesia is defined as the administration of two or more analgesic agents, with different modes of action, in one or more routes of administration and provides superior analgesia with fewer side effects by acting synergistically. Multimodal analgesia strategies are very important for effective postoperative analgesia and rehabilitation (20). In our study, we planned to apply a multimodal analgesia regimen with preoperative truncal block, intraoperative IV paracetamol and NSAIDs, opioid and postoperative opioid by IV PCA, IV paracetamol and NSAID administration. We believe that our successful use of multimodal analgesia methods is the reason why opioid consumption in the 24 h postoperative period was at very low doses (18.54 mg in the TPVB group and 31.12 mg in the SAPB group).

The limitations of our study include the absence of a control group, and the failure to evaluate the effects of the blocks on the onset time and the affected dermatome levels.

In our study, we concluded that SAPB, that is applied safely and rapidly as a part of multimodal analgesia in patients who will undergo VATS, is not inferior to TPVB and can be an alternative to TPVB.

References

1) Kaya, Fatma Nur, et al. "Thoracic paravertebral block for video-assisted thoracoscopic surgery: single injection versus multiple injections." Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia26.1 (2012): 90-94.

2) De Cassai A, Boscolo A, Zarantonello F, et al. Serratus anterior plane block for video-assisted thoracoscopic surgery: A meta-analysis of randomised controlled trials. European Journal of Anaesthesiology. 2020 Aug. DOI: 10.1097/eja.0000000000001290.

3) Ng, D., Chazapis, D.M., & West, D.S. (2018). Ultrasound-Guided Paravertebral Block.

4) Yeung, Joyce HY, et al. "Paravertebral block versus thoracic epidural for patients undergoing thoracotomy." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2 (2016).

5) Piraccini, E., et al. "Analgesia for thoracic surgery: the role of paravertebral block." *HSR proceedings in intensive care & cardiovascular anesthesia* 3.3 (2011): 157.

6) Blanco R, Parras T, McDonnell JG, Prats-Galino A. Serratus plane block: a novel ultrasound-guided thoracic wall nerve block. Anaesthesia. 2013 Nov;68(11):1107-13. doi: 10.1111/anae.12344.

7) Dieguez, P., Fajardo, M., Lopez, S., & Alfaro, P. (2016). BRILMA methylene blue in cadavers. Anatomical dissection. *Revista Espanola de Anestesiologia y Reanimacion*, *63*(5), 307–308. https ://doi.org/10.1016/j.redar.2015.03.007

8) Dieguez, P., Casas, P., Lopez, S., & Fajardo, M. (2016). Bloqueos guiados por ultrasonidos para cirugia mamaria. *Revista Espanola de Anestesiologia y Reanimacion*, 159–167. https ://doi.org/10.1016/j. redar.2015.11.003

9) Torre, P., Jones, J., Alvarez, S., Garcia, P., Miguel, F., Rubio, E., … Gordon, B. (2017). Axillary local anaesthetic spread after the thoracic interfascial ultrasound block – A cadaveric and radiological evaluation. *Revista Brasileira de Anestesiologia, 67,* 555–564.

10) Hanley, C., Wall, T., Bukowska, I., Redmond, K., Eaton, D., Ní Mhuircheartaigh, R., & Hearty, C. (2020). Ultrasound-guided continuous deep serratus anterior plane block versus continuous thoracic paravertebral block for perioperative analgesia in videoscopic-assisted thoracic surgery. *European Journal of Pain, 24*(4), 828-838.

11) Piracha, Mohammad M., et al. "“A tale of two planes”: Deep versus superficial serratus plane block for postmastectomy pain syndrome." *Regional Anesthesia & Pain Medicine* 42.2 (2017): 259-262.

12) Wang, Liping, et al. "Serratus anterior plane block or thoracic paravertebral block for postoperative pain treatment after uniportal video-assisted thoracoscopic surgery: a retrospective propensity-matched study." *Journal of pain research* 12 (2019): 2231.

13) Cheema, S. P. S., et al. "A thermographic study of paravertebral analgesia." *Anaesthesia* 50.2 (1995): 118-121.

14) Conacher, I. D. "Resin injection of thoracic paravertebral spaces." *British journal of anaesthesia* 61.6 (1988): 657-661.

15) Cowie B, McGlade D, Ivanusic J, Barrington MJ. Ultrasound-guided thoracic paravertebral blockade: A cadaveric study. Anesth Analg 2010;110:1735-9.

16) Aly, Amani A., and Shereen E. Abd Ellatif. "Comparison of ultrasound-guided serratus plane block and thoracic paravertebral block for postoperative analgesia after thoracotomy: a randomized controlled trial." *Research and Opinion in Anesthesia and Intensive Care* 5.4 (2018): 314

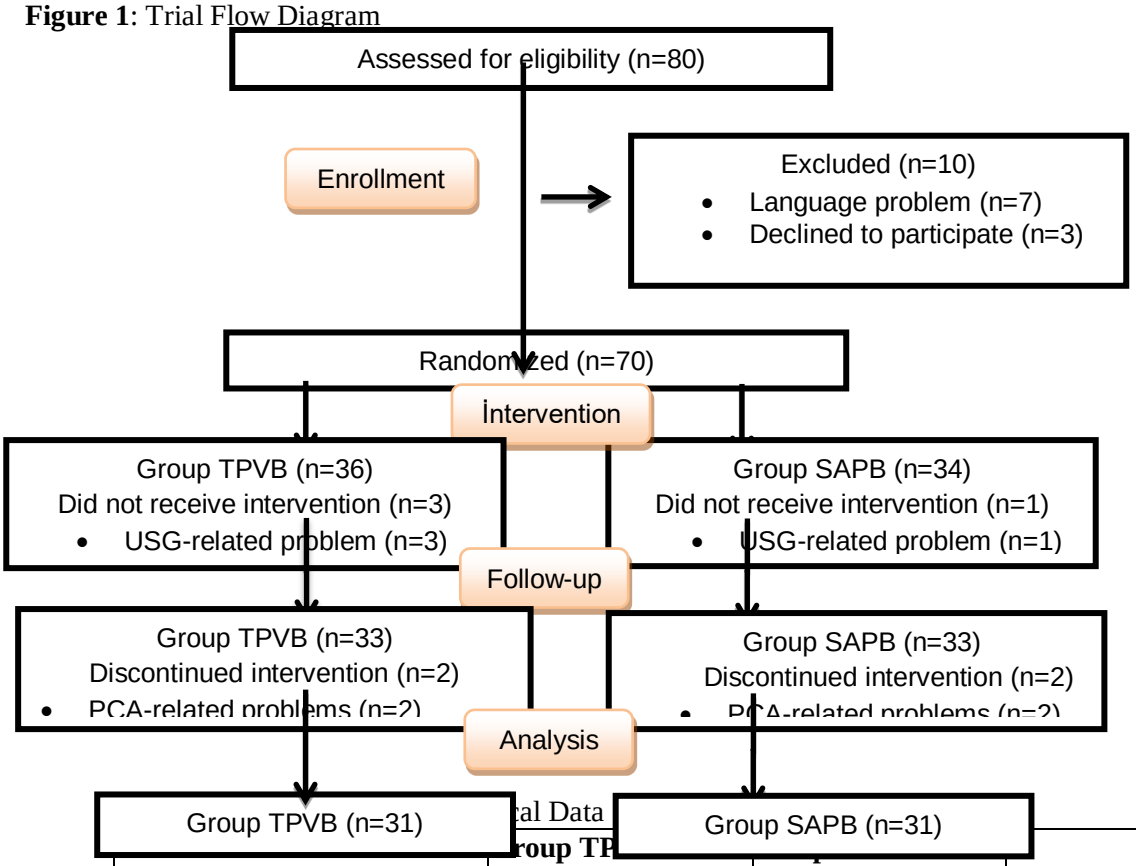
17) Zhang, X., Zhang, C., Zhou, X., Chen, W., Li, J., Wang, H., & Liu, J. (2020). Analgesic Effectiveness of Perioperative Ultrasound-Guided Serratus Anterior Plane Block Combined with General Anesthesia in Patients Undergoing Video-Assisted Thoracoscopic Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Medicine*.

18) Gupta, Kapil, et al. "Analgesic efficacy of ultrasound-guided paravertebral block versus serratus plane block for modified radical mastectomy: A randomised, controlled trial." *Indian journal of anaesthesia* 61.5 (2017): 381.

19) Beyaz, Serbülent Gökhan, et al. "Total spinal block after thoracic paravertebral block." *Turkish journal of anaesthesiology and reanimation* 42.1 (2014):

20) Hanna, Marie, Jean-Pierre Ouanes, and Vicente Garcia Tomas. "Postoperative pain and other acute pain syndromes." *Practical Management of Pain: Fifth Edition*. Elsevier Inc., 2013. 271-297.

Figure 1: Trial Flow Diagram



	Group TPVB (n=31)	**Group SAPB (n=31)**	
Age (years)#	51.19±19.26	47.64±16.90	0.375
Sex# (Male/Female)	13/18	11/20	0.764
BMI# (kg/m^2)	27.18±5.31	26.26±6.04	0.237
ASA (I/II)	3/28	1/30	

ASA: American Society of Anaesthesiologists, **BMI:** Body Mass Index, **TPVB:** Thoracic Paravertebral Block, **SAPB:** Serratus Anterior Plane Block,

#: Mean±Standart Deviation

Table 2: Duration of Surgical Procedure and Anesthesia, Block Application Time, Length of Hospital Stay

	Group TPVB (n=31)	**Group SAPB (n=31)**	**p**
Duration of Surgical Procedure# (min)	42.96±22.89	51.06±32.82	0.438
Duration of Anesthesia# (min)	76.29±24.55	84.96±39.44	0.303
Block Application Time# (sec)	300±95.82	181±22.50	**<0.001***
Length of Hospital Stay# (day)	5.9±1.67	6±1.67	0.808

TPVB: Thoracic Paravertebral Block, **SAPB:** Serratus Anterior Plane Block **#:** Mean±Standart Deviation, *:p<0.05

Table 3: Comparison of Patient Controlled Analgesia in Groups

PCA	Group TPVB (n=31)	Group SAPB (n=31)	p
First Analgesic Time # (h)	2.45±1.57	2.12±1.46	0.651
Tramadol Consumption 24h (mg)	18.54±16.08	31.12±23.08	**0.026**

PCA: Patient Controlled Analgesia, **TPVB:** Thoracic Paravertebral Block, **SAPB:** Serratus Anterior Plane Block, **#:** Mean±Standart Deviation, *:p<0.05

Time (hour)	VAS/DVAS	Group TPVB (n=31)	Group SAPB (n=31)	p
0^{th}	**VAS**	2 (0-6) #	2 (0-6) #	0.307
	DVAS	3 (0-8) #	3 (0-8) #	0.334
1^{th}	**VAS**	1 (0-5) #	1 (0-6) #	0.053
	DVAS	2 (0-5) #	2 (0-8) #	0.080
6^{th}	**VAS**	1 (0-5) #	1 (0-5) #	0.205
	DVAS	2 (0-7) #	2 (0-8) #	0.336
12^{th}	**VAS**	0 (0-2) #	0 (0-6) #	0.217
	DVAS	1 (0-3) #	1 (0-8) #	0.166
24^{th}	**VAS**	0 (0-4) #	0 (0-4) #	0.225
	DVAS	0 (0-5) #	1 (0-6) #	0.104

Table 4: VAS-DVAS Scores

TPVB: Thoracic Paravertebral Block, **SAPB:** Serratus Anterior Plane Block, **VAS**: Visual Analog Scale, **DVAS**: Dynamic Visual Analog Scale, **#:** Median (Minimum-Maksimum)

Presentation ID/Sunum No= 57

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Lokal Hipertermik İntraperitonel Kemoterapi Uygulamasında Büyüme Hormonu Kullanımının Kolon Anastomozu Üzerine Olan Etkisi

Exp. Dr. Aziz Ocakoğlu[1], Exp. Dr. Serhan Yılmaz[1]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul

Özet

Gastrointestinal sistem kanserlerinde postoperatif erken dönemde başlanan intraperitonel kemoterapinin lokal nüksü önlemede başarılı olduğu görüldümüştür. Bu etki hipertermi uygulaması ile artmaktadır. Çalışmamızda sıçanlarda sol kolon rezeksiyonu ve anastomozu sonrası intraoperatif dönemde başlanan lokal hipertermik intraperitoneal kemoterapi uygulamasının kolon anastomozu ve hrGH'nun anastomoz iyileşmesine etkilerini araştırdık.Hidroksiprolin miktarı, patlama basıncı ve anastomoz bölgesinin histopatolojik incelenmesi yapıldı. Bu değerlendirme kriterleri göz önüne alındığında tek başına lokal hipertermik intraperitoneal perfüzyon grubu ile 5- Fluorouracil'li lokal hipertermik intraperitoneal perfüzyon gruplarında deneysel kolon anastomoz iyileşmesinin olumsuz etkilenmediği görüldü.Mitomicin-C ile yapılan lokal hipertermik intraperitoneal perfüzyonun grubunda ise anastomoz iyileşmesi olumsuz olarak etkilenmişti. hrGH verilerek yaptığımız lokal hipertermik intraperitoneal kemoperfüzyon gruplarında, kontrol grubuyla karşılaştırıldıklarında anastomoz iyileşmesinin olumsuz etkilenmediği görüldü. hrGH verilmeyen gruplarla karşılaştırıldıklarında ise hrGH'nun anlamlı olmasada anastomoz iyileşmesini olumlu yönde etkilediğini gördük

GİRİŞ

Gastrointestinal tümör cerrahisi sonrası görülen nüksleri önlemek için sistemik adjuvant kemoterapi uzun süredir kullanılmakta fakat tatmin edici sonuçlar alınamamaktadır. Kemoterapötik ajanların intraperitoneal yolla verildiklerinde batın içi serbest tümör hücrelerine etkili olduğu bilinmektedir. Bu şekilde kullanılan ilaçların sistemik toksik etkileri en aza indirilmekte, tümör üzerindeki antikanser ilaç konsantrasyonu yüksek tutulmakta ve ilk geçiş etkisi ile ilaçtan yararlanım mümkün olduğunca arttırılmaktadır (1).

Kemoterapötik ajanlar, tümör hücrelerine karşı hipertermi ile aditif ya da sinerjistik etki göstermektedir (2,3,4).

Cerrahi sırasında serbest tümör hücrelerinin dolaşıma geçmesiyle metastaz şansının arttığı ve bunun intraoperatif veya erken postoperatif dönemde kemoterapi uygulaması ile azaltılabileceği gösterilmiştir (6).

Kemoterapi ve hiperterminin avantajlarına karşın iyileşmekte olan taze bir yarayı ne yönde etkileyeceği sorusu gündeme gelmektedir. Klinik uygulamalar ve deneysel çalışmalarda hipertermi ve kemoterapinin yara iyileşmesini bozacağına ilişkin yayınlar olmasına rağmen, herhangi bir olumsuz etkisinin olmayacağını savunan çalışmalar da mevcuttur (6-15).

Çalışmamızda lokal hipertermik ortamda intraoperatif dönemde başlanan 5-Fluorouracil ve Mitomicin-C uygulamasında, anastomoz iyileşmesi üzerine olumlu etkileri bilinen human rekombinant growth hormon(hrGH) kullanımının, sol kolon rezeksiyonu ve anastomozu sonrası anastomoz iyileşmesinde değişikliklere yol açıp açmadığını inceledik.

MATERYAL VE METOD

Çalışmada ağırlıkları 180-230gr. olan 60 adet Spraque-Dawley cinsi erkek sıçan kullanıldı. Denekler sabit çevre koşullarında su ve laboratuar yemi ile beslendi. 10'er denekli 6 grup planlandı.

GRUP I :Sağlıklı denekte anastomoz (kontrol grubu)

GRUP II :Anastomoz ve Lokal hipertermik intraperitoneal perfüzyon (LHİP)

GRUP III :Anastomoz ve 5-Fluorouracil'li (20mg/kg) LHİP

GRUP IV :Anastomoz ve Mitomicin-C'li(2mg/kg) LHİP

GRUP V :hrGH verilen deneklerde Anastomoz ve 5-Fluorouracil'li LHİP

GRUP VI:hrGH verilen deneklerde Anastomoz ve Mitomicin-C'li LHİP

GRUP V, VI'ya cerrahi müdahaleden 3 gün öncesinden başlanarak postop. 3. güne kadar her gün S.C. 1ünite/kg/gün hrGH (Norditropin flk.4İÜ-Nova Nordisk) uygulandı.

CERRAHİ İŞLEM

Ameliyatlar steril olmayan temiz koşullarda yapıldı. Karın tüylerinin temizlenmesinden sonra Povidon Iyod solusyonu ile cilt temizliği yapıldı. İntraperitoneal Ketamin Hidroklorid (Ketalar flk. 50 mg.-Eczacıbaşı) 50mg/kg ve eter uygulanarak anestezi sağlandı. Denekler sırtüstü yatar pozisyonda masaya tespit edildi. Median laparatomi ile batına girildi. Distal kolon peritoneal refleksiyonun yaklaşık 2cm. proksimalinden rezeke edildi. 6/0 polypropylen ile uç uca separe sütürlerle tek kat anastomoz uygulandı. Tek başına lokal hipertermik intraperitoneal perfüzyon ve lokal hipertermik inraperitoneal kemoterapi (KT) uygulanacak gruplara batın kapatılmadan önce sol parakolik ve sağ subdiyafragmatik bölgelere birer adet 3mm çaplı çok delikli polistiren dren yerleştirildi. Daha sonra batın katları 4/0 atravmatik ipek ile kapatıldı. Lokal hipertermik intraperitoneal KT uygulanacak 40 deneğe 5-Fluorouracil ve Mitomicin-C'li salin, ısıyı 42^{o}C'de sabit tutan kapalı devre pompa sistemi ile subdiyafragmatik drenden kontinü olarak 50ml/dak. gidecek şekilde verilip, sol parakolik drenden geri alındı. Lokal hipertermik intraperitoneal perfüzyon uygulanacak 10 deneğe aynı işlem KT'ik ajan içermeyen salin solusyonu ile yapıldı. Hipertermik perfüzyon tüm deneklere 30dak. uygulandı. Perfüzyon sonrası batın içindeki sıvı boşaltılarak drenler çekildi. İşlem sonrası deneklerin normal yem ve su ile beslenmelerine izin verildi.

Gruplar 7.gün yüksek doz eter inhalasyonu ile sakrifiye edildi. Anastomoz iyileşmesi, **patlama basıncı(mm/Hg)**, **hidroksiprolin düzeyi(mg/gr)** ve mikroskopik düzeyde histopatolojik inceleme ile yara iyileşmesini değerlendirebilecek; iltihabi infiltrasyon, vaskülarizasyon, kollajen yapımı, fibroblast aktivasyonu ve makrofaj agregasyonu gibi parametreler değerlendirildi. Bu değerlendirme; -(0) yok, -/+(1), +(2) az, +/++(3), ++(4) orta, ++/+++(5), +++(6) bol şeklinde puanlandırıldı Sonuçlar Tek Yönlü Varians Analizi (One Way ANOVA) yöntemi kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Cerrahi işlem ve lokal hipertermik intraperitoneal kemoterapi (LHİK) sonrası IV ve V.gruplarda 1'er adet denekte mortalite görüldü. Gruplar arası mortalite oranları X^2 testi ile değerlendirildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir dağılım farklılığı saptanmadı **(X^2=1,000 P=0,317).** Gruplarda görülen mortalite sonrası, grupları tamamlamak için eşit sayıda yeni sıçanlar kesildi ve aynı işlemler uygulandı.

Kontrol grubundaki ve tek başına lokal hipertermik intraperitoneal perfüzyon yapılan sıçanlar postoperatif dönemde uygulanan işlemden etkilenmediler. Diğer gruplardaki sıçanların kontrol grubuna göre akinetik ve apatik davranışlar sergiledikleri gözlendi.

Gruplarda pürülan eksüda ile karakterize yara enfeksiyonu, eviserasyon, evantrasyon görülmedi.

Cerrahi işlem ve LHİK sonrası 7. günlerde yapılan 2.laparotomilerde; Grup I ve VI'da 1 tane, Grup III, IV, V'de 2'şer tane sıçanda anastomozun proksimalinde darlığa bağlı dilatasyon gözlendi, ancak darlığın pasajı engellemediği tespit edildi. Grupların hepsinde anastomoz ile çevre dokular arasında değişik

oranlarda künt diseksiyonlarla ayrılabilen yapışıklıklar vardı. Grupların hiçbirinde makroskopik olarak anastomoz kaçağı saptanmadı.

Tek başına lokal hipertermik intraperitoneal perfüzyonun kolon anastomozu iyileşmesi üzerine baktığımız parametrelerde herhangi bir olumsuz etki yapmadığını gördük (P>0,05).

İntraoperatif dönemde 5-Fluorouracil kullanarak yaptığımız lokal hipertermik intraperitoneal perfüzyon sonrasında anastomozdaki hidroksiprolin düzeyi ve patlama basıncında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında azalmış olmasıyla birlikte istatistiği olarak anlamsızdı (P>0,05). Histopatolojik olarak fibroblast aktivitesi ve makrofaj miktarı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artmıştı (P<0,05).

Mitomicin-C'li lokal hipertermik intraperitoneal perfüzyonlu (LHİP) denekleri kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda hidroksiprolin ve patlama basıncı değerlerinde anlamlı bir düşüş vardı (P<0,05). Histopatolojik olarak iltihabi infiltrasyonun devam ettiği, kollajen ve makrofaj miktarının fazla olduğu saptandı (P<0,05).

hrGH kullandığımız 2 grupta hidroksiprolin düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldıklarında aradaki fark anlamsızdı (P>0,05). hrGH verilmeyen gruplarla karşılaştırıldıklarında ise 5-Fluorouracil kullanıldığı grupta anlamlı bir yükselme vardı (P<0,05). Patlama basıncı ölçümlerinde ise Mitomicin-C'nin kullanıldığı VI. grupta kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma vardı (P<0,05). hrGH verilmeyen gruplarla aralarında anlamlı bir fark görülmedi (P>0,05).

hrGH verilen 2 grubun histopatolojik incelemesinde her 2 grupta da iltihabi infiltrasyonun devam ettiği, kollajen miktarının, fibroblast aktivitesi ve makrofaj miktarının istatistiği olarak anlamlı düzeyde artığı tespit edildi (P<0,05). 5-Fluorouracil grubunda ise hrGH verilmeyen gruba göre iltihabi infiltrasyon istatistiği olarak artmıştı (P<0,05).

Grupların hidroksiprolin düzeyleri (mg/gr), patlama basıncı ölçümleri (mm/Hg) ve histopatolojik inceleme sonuçları Tabloda özetlenmiştir.

Grup	Hidroksiprolin Miktarı	Patlama Basıncı	İltihabi İnfiltrasyon	Vaskülarizasyon	Kollajen Miktarı	Fibroblast Aktivitesi	Makrofaj
I	0,5143+0,1139	203,42+15,13	4,57+0,79	4,14+0,38	2,00+0,58	4,14+0,38	2,00+0,58
II	0,5071+0,1160	184,00+15,94	4,00+0,58	4,14+0,38	1,86+0,38	5,86+0,38[1]	1,86+0,38
III	0,4929+0,1282	182,85+15,90	4,00+0,58	3,86+0,38	1,71+0,49	5,71+0,49[1]	4,29+0,49[1]
IV	0,3271+0,0486[1]	167,28+10,49[1]	5,71+0,49[1]	3,86+0,38	4,00+0,00[1]	4,14+0,38	3,71+0,49[1]
V	0,6614+0,1147[2]	187,28+11,75	5,71+0,49[1-2]	4,00+0,00	4,00+0,58[1-2]	5,86+0,38[1]	3,71+0,49[1]
VI	0,4843+0,0506	178,42+9,44[1]	5,86+0,38[1]	4,00+0,58	4,00+0,58[1]	5,57+0,79[1-3]	5,71+0,49[1-3]

Tablo; Ort+SD

1=Kontrol grubuna göre anlamlı (P<0,05)

2=5-Fluorouracil'li LHİP grubuna göre anlamlı (P<0,05)

3=Mitomicin-C'li LHİP grubuna göre anlamlı (P<0,05)

TARTIŞMA

Kolon, mide ve pankreas kanserleri günümüzün en sık görülen gastrointestinal sistem kanserleridir. Küratif cerrahi uygulanmasına rağmen bu hastaların %85'inde lokal ve sistemik nüksler görülmektedir. Bu kadar sık görülen nükslerin nedeni; intraperitoneal implantasyon, hematojen ve lenfojen yayılımdır

.Ameliyat sırasında dökülen veya preoperatif saptanamayan periton içi serbest tümör hücreleri erken nükste rol almaktadır . Kolorektal kanserli hastalarda lümen içi serbest tümör hücrelerinin anastomoz sınırında %30 oranında nüks oluşturduğu Sugarbaker ve arkadaşlarınca gösterilmiştir (16).

Gastrointestinal kanserlerde küratif cerrahiye ek olarak uygulanan kemoterapinin (KT) görülen nüks sıklığını azaltıcı etkisi vardır. Ancak KT'de kullanılan antineoplastik ilaçların hücre düzeyinde farklı etkileri ile yara iyileşmesini bozabilecekleri ileri sürülmüştür. Bunlar arasında fibroplazinin engellenmesi, epitelizasyonun tamamlanmaması, kollajen sentezinde azalma, vaskülarizasyonda değişme, trombosit ve fibrin birikiminde yavaşlama bulunur (11).

Kemoterapötiklerin sistemik kullanımı sonucu görülen yan etkilerinin önlenmesi amacı ile intraperitoneal kemoterapi gündeme gelmiştir . İntraperitoneal KT Periton metastazı olan gastrointestinal ve genital sistem tümörlerinde palyatif etkili olabilen, operabl evrelerdeki gastrointestinal tümörlerde adjuvan tedavide kullanılabilen bir yöntemdir.

İntraperitoneal kemoterapi uygulanan hastalarda yaşam süresinin uzadığı ve intraperitoneal kemoterapinin sistemik kemoterapi kadar etkin olduğunu saptanmıştır (17,18).

Kanser tedavisinde adjuvant tedavi olarak kullanılmaya başlanan hipertermi, pek çok kemoterapötik ajan ile tümör hücrelerine karşı aditif yada sinerjistik etki gösterir (1,2,3). Şimdilik bu etkinin tam mekanizması bilinmemekle birlikte, kemoterapötik ajanların intraselüler ısı şok proteinlerinin sentezini azaltarak ısı etkisini güçlendirdiği düşünülmektedir (2,3,4).

Hipertermi vücut ısısının 40^0C üzerine çıkmasıdır. Hiperterminin toksik etkisi intraselüler asidoz ve enerji azlığına bağlanmaktadır (5). Hipertermi, intravenöz kemoterapinin yanı sıra intraperitoneal yöntemle de kombine edilebilmekte, sistemik ve lokal olarak kullanılabilmektedir .

Yamaguchi ve arkadaşları, peritoneal yayılımlı 8 kolorektal kanserli hastaya KT ile beraber hipertermik peritoneal perfüzyon uygulamış, 2 yıllık yaşam şansının hipertermi uygulanmayanlara göre anlamlı derecede arttığını bulmuşlardır (5).

42^{o}C derece hipertermi ve verapamil kombinasyonunun apoptoz sonucu olarak kanser hücresi proliferasyonunda belirgin olarak yavaşlatma yarattığını saptanmıştır (19).

Huhnt ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada tekrarlanan hiperterminin tümör büyümesini engellediği, intratümöral damar yoğunluğunu azalttığı, tümör hücre invazyonunu etkilemediği ve nekrotik sahanın arttığı saptanmıştır (20).

Biert ve arkadaşları sıçan kolonunda, tek başına hipertermi alan ve kontrol grubundaki hayvanların anastomozlarının iyileşmesinin nispeten sorunsuz olduğunu görmüşlerdir (15).

Bizde çalışmamızda tek başına hiperterminin anastomoz iyileşmesi üzerine olumsuz etki oluşturmadığını gördük

Temel kullanım alanları gastrointestinal kanserler olan 5-FU ve Mit-C ile yapılmış olan çalışmalarda bu kemoterapötiklerin intestinal anastomozu ne yönde etkileyecekleri tam bir muammadır. Çalışmaların bir bölümünde bunların erken postoperatif dönemde kullanımının yara onarımını olumsuz yönde etkileyeceği, bu nedenle tedaviye geç başlanması gerektiği bildirilmiştir (6,10,11,21,22,23). Diğer bir bölüm araştırmacı ise herhangi bir zararlı etkilerinin olmayacağını savunmaktadırlar (6,9,11,12,13,21,24,25).

Çalışmamızda 5- Fluorouracil'li lokal hipertermik intraperitoneal perfüzyonun deneysel kolon anastomoz iyileşmesini olumsuz etkilemediğini buna karşın oldukça toksik olduğu bilinen Mitomicin-C ile yapılan lokal hipertermik intraperitoneal perfüzyon grubunda patlama basıncının ve hidroksiprolin düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı görüldü. Bu grupta da anastomoz iyileşmesi olumsuz olarak etkilenmişti.

DNA rekombinasyonu teknolojisinde gelişme ile E.Coli kültürlerinden elde edilen hrGH katabolik şartlarda protein birikimine ve yara iyileşmesinde önemli olan dallanmış aminoasitler, arginin ve glutamin gibi selektif aminoasitlerin kanda artmasına yol açarak yara iyileşmesini olumlu etkiler. hrGH anjiogenezisi uyaran makrofaj aktivitesini önemli ölçüde arttırmaktadır (26-28).

Sistemik hGH verilmesi intestinal mukozanın gelişmesini ve rezeksiyondan sonra kalan barsağın morfolojik ve proliferatif adaptasyonunu belirgin ölçüde arttırmaktadır (29).

hrGH anastomotik kollajen fibrillerinin yapısal oluşumunu stimüle ederek yeni kollajen şekillenmesini ve yeniden yapılanmasını sağlayarak iyileşmeyi, anastomoz kuvvetlenmesini ve patlama basıncını arttırmaktadır (30,31).

hrGH verilerek yaptığımız lokal hipertermik intraperitoneal kemoperfüzyon grupları, kontrol grubuyla karşılaştırıldıklarında anastomoz iyileşmesinin olumsuz etkilenmediği görüldü. hrGH verilmeyen gruplarla karşılaştırıldıklarında da hidroksiprolin düzeyi ve patlama basınçlarında artma tespit edilmiştir. Aynı zamanda bu gruplarda kollajen miktarının, fibroblast aktivitesi ve makrofaj miktarının istatistiği olarak anlamlı düzeyde artığı tespit edildi.

Sonuç olarak çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler ışığında postoperatif erken dönemde başlanan lokal hiperterminin ve 5-Fluorouracil'li lokal hipertermik intraperitoneal perfüzyonun yara iyileşmesi üzerine olumsuz etki göstermediği, Mitomicin-C'nin ise anastomoz iyileşmesini olmusuz olarak etkilediği görüldü. hrGH kullanımının da hidroksiprolin düzeyini artırdığı, patlama basıncında yükselme sağladığı ve histopatolojik olarak yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediğini saptadık.

KAYNAKLAR

1-Erdem E, Aksaz E, Ünal A: Lokorejional kemoterapi. Cerrahi Tıp Bülteni 1995;1:50-54.

2-Moffat FL, Falk RE, Laing D,et al: Hyperthermia for cancer: a pratical perspective. Semin Surg. Oncol 1985;1:200-219

3-Polat G, Sözüer E, Akyürek N: Adjuvan anti-kanser tedavide hipertermi. Cerrahi Tıp Bülteni 1994;3(4):209-214

4-Meyer JL: The clinical efficacy of localized hyperthermia. Cancer Res(Suppl) 1984;44:4714-4877

5-Yamaguchi A, Tsukiko Y, Fushida S, et al: Intraperitoneal hyperthermic treatment for peritoneal dissemination of colorectal cancers. Dis Colon Rectum 1992;35:964-968

6-Falcone RE, Nappi JF: Chemotherapy and wound healing. Surgical Clincs of North America 1984;64:779-794.

7-Cohen S, Gabelnick H, Johnson K: Effects of antineoplastic agents on wound healing in mice. Surcery 1975;78:238-244.

8-Diderick B, et al: The effect of antineoplastic agent on the healing of small intestinal anastomoses in the rat. Cancer 1986;58:62-66.

9-DeWaard JW, Wobbes T, Hendriks T: Early postoperative 5-Fluorouracil does not affect the healing of experimental intestinal anastomoses. Int J Colorectal Dis 1993;8(3):175-178.

10-Fumagalli U,Trabucchi E, Soligo M, Rosati R, Rebuffat C: Effects of intraperitoneal chemotherapy on anastomatic healing in the rat. J Surg Res 1991;50(1):82-87.

11-Berberoğlu U, Erekul S, Akbay C, Sayın N, Töral D, Sezerdoğdu V: Antimetabolit grubu kemoterapötiklerin yara iyileşmesine etkileri. Ulusal Cerrahi Dergisi 1989;5(3):11-14.

12-Shamberger, R. C., Devereux, D. F., and Brennan, M. F.: The effect of chemotherapeutic agents on wound healing. Int. Adv. Surg. Oncol., 1981;4:15-58.

13-Wiznitzer, T., Orda, R., Bawnik, J. B., et al.:Mitomycin and the healing of intestinal anastomosis. Arch. Surg., 1973;106:314-319.

14-Gilly FN, Carry PY, Sayag AC, Brachet A, Panteix G, Salle B, et al: Regional chemotherapy(with mitomycin C) and intraoperative hypertermia for digestive cancers with peritoneal carcinomatosis. Hepatogastroenterology,1994;41(2):124-9.

15-Biert J, Seifert WF, Verhofstad AA,et al: A semiquantitative histological analysis of repair of anastomoses in the rat colon after combined preoperative irradiation and local hyperthermia. Radiat Res 1998;149(4):372-7

16-Sugarbaker PH, Gianola PJ: Prospective randomized trial intravenous versus intraperitoneal 5-FU in patients with advenced primary colon or rectal cancer. Surgery 1985;98:414-422.

17-Archer S, Gray B: Intraperitoneal 5-FU infusion for treatment of both peritoneal and liver micrometastases. Surgery 1990;108:502-507.

18-Taylor I, Machin D, Mullee M, Trotter G, Cooke T, West C: A randomized controlled trial of adjuvant portal vein cytotoxic perfusion in colorectal cancer. Br J Surg 1985;72:359-363.

19-Shchepotin IB, Soldatenkov V, Wroblewski JT, et al: Apoptosis induced by hyperthermia and verapamil in vitro in a human colon cancer cell line. Int. J. Hyperthermia 1997;13(5):547-57

20-Huhnt W, Lubbe AS: Growth, microvessel density and tumor cell invasion of human colon adenocarcinoma under repeated treatment with hyperthermia and seratonin. J. Cancer Res Clin Oncol 1995;121(7):423-8

21-Goldman LI, Lowe S: Effect of fluorouracil on intestinal anastomoses in the rat. Arch. Surg. 1969;98:303-304.

22-Weiber S, Graf W, Glimelius B, et al: Experimental colonic healing in relation to timing of 5- fluorouracil therapy. Br. J. Surg 1994;81(11):1677-80

23-van der Kolk BM, de Man BM, Wobbes T, et al: Is early post-operative treatment with 5- fluorouracil possible without affecting anastomotic strength in the intestine. Br. J. Cancer 1999;79(3-4):545-50

24-Schneebaum S, Arnold MW, Staubus A, et al: Intraperitoneal hyperthermic perfusion with mitomycin-C for colorectal cancer with peritoneal metastases. Ann Surg Oncol1996;3(1):44-50

25-Hillan K, Nordlinger B: The healing of colonic anatomoses after early intraperitoneal chemotherapy: An experimental study in rats. J Surg Res 1988;166-171.

26-Baban N,ed al: Kollajen metabolizması, protein metabolizması. İstanbul Üniversitesi Yayınları Dek.No:2429 İstanbul 1980;200

27-Takano K, Mouri N, Sakurai H, Muto S,et al: Effect of growth hormone on wound healing in protein-malnourished rats treated with corticosteroids. J.Pediat.Surg1994;29:790-793.

28-Robbins and Kumar: Basic Pathology 1987;sayfa 51

29-Laburthe M, Rouyer-Fessard C, Gammeltoft S: Receptors for insülin-like growth factors I and II in rat gastrointestinal epithelium. Am. J. Physiol 1988;254:457-462.

30-Christensen H, Chemmitz J, Christensen BC, Oxlund H: Collagen structural organizition of healing colonic anastomoses and the effect of growth hormone treatment. Dis Colon Rectum 1995;38:11.

31-Christensen H, Oxlund H: Growth hormone increases the collagen deposition rate and breaking strength of left colonic anastomoses in rats. Surgery 1994;116:550-556.

Presentation ID/Sunum No= 62

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Cerrahi Olarak Tanısı Konulan Geriatrik Lenfoma Hastalarının Retrospektif Analizi

Dr. Kemal Koray Bal[1]
[1]*Adana Şehir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi*

Özet

AMAÇ : Boyun kitleleri etyolojilerinin çeşitliliği nedeniyle dikkatli ayırıcı tanı gerektirmekte ve kesin tanı çoğu zaman patolojik inceleme ile konulmaktadır. Baş-boyun kanserleri arasında 2. sıklıkta yer alan lenfomalar tüm baş-boyun malignitelerinin yaklaşık %5'ini oluşturur. Yirmi ila 40 yaş arasındaki hastalarda, sağaltıma rağmen süreklilik gösteren, tek taraflı boyun kitlelerinde, en sık rastlanan tanıdır.Lenfomalar Hodgkin lenfoma (HL) ve Hodgkin Dışı Lenfoma (HDL) olmak üzere iki grupta toplanır. MATERYAL VE METOD : 01.01.2020- 01.11.2020 tarihleri arasında Adana Şehir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi KBB polikliniğine boyunda lenfadenopati şikayeti ile başvuran 20'si kadın, 20'si erkek toplam 40 hastanın bilgilerine dosyalarından ulaşılarak retrospektif olarak değerlendirildi. Dosya verilerinden hastaların yaşları (65-75 yaş arası Grup 1, >75 yaş olanlar Grup 2 olmak üzere 2 kategoriye ayrılmıştır),cinsiyetleri,eksizyonel biyopsi,trucut,nötrofil,lenfosit,nötrofil/lenfosit oranı(NLO),baş boyun levelları,Hodgkin(HL)-Nonhodgkin(HDL) lenfoma olması,ek olarak istenen radyolojik tetkik,lenfadenopatinin boyutu gibi bilgileri istatistiksel olarak değerlendirildi. BULGULAR : Çalışmamızda 20 kadın , 20 erkek hasta bulunmaktaydı.Hastaların yaşları 66-88 arasında değişmekte olup , yaş ortalaması 76,8'di.65-75 yaş arası(Grup 1) 18 hasta (45%),>75 yaş (Grup 2) ise 22 hasta (55%) bulunmaktaydı. Gruplar arasında lenfosit sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır, Grup 1 ' de lenfosit sayısı daha fazladır.($p<0,001$) SONUÇ : Baş Boyun bölgesinde lenfoma nodal ve/veya ekstranodal olarak sık görülmektedir.NLO malignitelerde yüksek olabilmektedir,önemli bir tanı ve prognoz faktörü olarak düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler : Boyun , Lenfoma , Geriatri

Retrospective Analysis of Patients With Geriatric Lymphoma Diagnosed By Surgery

Abstract

OBJECTIVES : Neck masses require careful differential diagnosis due to their diversity in etiology and the definitive diagnosis is often made by pathological examination. Lymphomas, which are the second most common head and neck cancers, constitute approximately 5% of all head and neck malignancies. It is the most common diagnosis in patients between the ages of 20 and 40, in unilateral neck masses that persist despite treatment. Lymphomas are divided into two groups as Hodgkin lymphoma (HL) and non-Hodgkin lymphoma (HDL). MATERIALS AND METHODS : The information of 40 patients (20 women and 20 men) who applied to Adana City Training and Research Hospital ENT polyclinic with neck lymphadenopathy complaints between 01.01.2020 and 01.11.2020 were accessed from their files and evaluated retrospectively. Patients' age (65-75 years old group 1,> 75 years old group 2), gender, excisional biopsy, trucut, neutrophil, lymphocyte, neutrophil / lymphocyte ratio (NLR), head and neck levels, Hodgkin (HL) -Nonhodgkin (HDL) lymphoma, additionally requested radiological examination, and the size of

lymphadenopathy were evaluated statistically. RESULTS : There were 20 female and 20 male patients in our study. The ages of the patients ranged from 66 to 88, the mean age was 76.8 years.), there were 22 patients (55%). A statistically significant difference was found between the groups in terms of lymphocyte count, and the lymphocyte count was higher in Group 1. (P <0.001) CONCLUSION**:** Lymphoma in the head and neck region is frequently seen as nodal and / or extranodal. NLR can be high in malignancies and can be considered as an important diagnosis and prognosis factor.

Keywords : Neck , Lymphoma , Geriatrics

GİRİŞ

Boyun kitleleri etyolojilerinin çeşitliliği nedeniyle dikkatli ayırıcı tanı gerektirmekte ve kesin tanı çoğu zaman patolojik inceleme ile konulmaktadır. Boyun kitlelerinde etyolojik faktörler ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Gelişmekte olan ülkelerde, enflamatuvar lezyonlar boyun kitlelerinin en sık sebebini oluşturmasına karşın, gelişmiş ülkelerde doğumsal ve neoplastik kitleler ön plana çıkmaktadır.[1]Akut lenfadenopati, klinik pratikte sıklıkla karşılaşılır ve sıklıkla akut üst solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkilidir. Dört haftadan daha kısa sürelidir ve bazıları daha uzun süre devam etse de kendiliğinden gerileme gösterir.[2]

Ultrason (USG), Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans Görünütleme (MRG) ve Positron Emisyon Tomografisi (PET/CT) tanıda yardımcı tetkiklerdir. Her yöntemin birbirine üstün olduğu özellikleri vardır.[3]

Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalı hastalarda servikal adenopati en sık saptanan semptomlardan biridir.Nodlar yumuşak, düzün, elastik ve hareketlidir.Özellikle non-Hodgkin lenfomada waldeyer halkası gibi ekstranodal tutulum sıktır. İİAB ile şüphelenilen teşhisin kesin tanısı eksizyonel biyopsi ile konulur.Histopatolojik incelemede taze doku kullanılır.Lenfomalar radyoterapi ve kemoterapi ile tedavi edilirler.[4]

Baş-boyun kanserleri arasında 2. sıklıkta yer alan lenfomalar tüm baş-boyun malignitelerinin yaklaşık %5'ini oluşturur. Yirmi ila 40 yaş arasındaki hastalarda, sağaltıma rağmen süreklilik gösteren, tek taraflı boyun kitlelerinde, en sık rastlanan tanıdır.[5]Lenfomalar Hodgkin lenfoma (HL) ve Hodgkin Dışı Lenfoma HDL olmak üzere iki grupta toplanır. Bu ana gruplama dışında, pekçok alt tip, derece (grade: düşük, orta, yüksek), hücre kökeni (B veya T hücre) ve bazı diğer etmenlerle son histopatojik tanıya ulaşılır.[6]

Dünya sağlık örgütü tarafından 2008 yılında yayımlanan lenfoid neoplazi sınıflaması 2016 yılında güncellenmiştir.Baş-boyunda en sık HDL tipi B-hücreli lenfoblastik, küçük lenfositik, foliküler, mantle hücreli, mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT), diffüz büyük B-hücre ve Burkitt lenfoma tipleridir.[7]Baş-boyundaki en sık HL ekstranodal tutulum bölgesi, yaklaşık %50 ile Waldeyer halkasıdır. Sinonazal bölge, orbita, larinks, tükürük bezleri ve tiroid diğer ekstranodal bölgelerdir; daha çok yaşları 50-60 olan hastalarda gelişir.[6](Herd MK. Lymphoma presenting in the neck: current concepts in diagnosis. Br J Oral Maxillofac Surg, 2012; 50: 309-13)

Tanı için US kılavuzluğunda ince iğne aspirasyon sitolojisi (İİAS) kullanılabilir. Ancak tüm teknolojik gelişmelere rağmen lenfoma tanısında İİAS yetersiz kalabilir . Kesici iğne biyopsileri olguların %92'sinde lenfoma alt tiplerinin belirlenmesinde yeterli olabilir. Yine de her iki yöntemin de yetersiz olduğu durumlarda, işleme ve anesteziye ait olası komplikasyonlar göze alınarak, cerrahi biyopsi yöntemleri tercih edilebilir.[6,8,9]

Tedavi öncesi Trombosit / lenfosit oranı (PLO) ve nötrofil / lenfosit oranı (NLO) bazı malignitelerde kötü prognozla ilişkili olabilir[10] Bununla birlikte, PLO ve NLO'nun prognostik belirteç olarak kullanımı lenfomalarda nadiren rapor edilir.[11]

MATERYAL VE METOD

01.01.2020- 01.11.2020 tarihleri arasında Adana Şehir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi KBB polikliniğine boyunda lenfadenopati şikayeti ile başvuran 20'si kadın, 20'si erkek toplam 40 hastanın bilgilerine dosyalarından ulaşılarak retrospektif olarak değerlendirildi. Dosya verilerinden hastaların yaşları (65-75 yaş arası Grup 1, >75 yaş olanlar Grup 2 olmak üzere 2 kategoriye ayrılmıştır),cinsiyetleri,eksizyonel biyopsi,trucut,nötrofil,lenfosit,nötrofil/lenfosit oranı(NLO),baş boyun levelları,Hodgkin(HL)-

Nonhodgkin(HDL) lenfoma olması,ek olarak istenen radyolojik tetkik,lenfadenopatinin boyutu gibi bilgileri istatistiksel olarak değerlendirildi.Çalışmamızın etik kurul onayı alınmıştır.(Adana Şehir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu,21.10.2020,Toplantı Sayısı: 68, Karar No: 1111)

Yapılan çalışmanın istatistiksel analizlerinde; tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için ortalama± Standart Sapma şeklinde verilirken kategorik değişkenler için yüzde ve frekansları kullanılmıştır. . Normallik varsayımı sağlandığından ötürü, bağımsız yapıdaki değişkenler için ise student t-testi kullanılmıştır. Normallik varsayımı sağlanmadığı durumlarda, grup sayısı iki olduğunda Mann-Whitney U testi kullanılırken, grup sayısı ikiden fazla ise kruskal-wallis testine başvurulurken, birinci ve üçüncü çeyrekler ile medyanlar okuyucunun dikkatine sunulmuştur. Kategorik yapıdaki değişkenlerin analizlerinde ki-kare testine başvurulmuştur. Tüm analizlerde istatistiksel olarak anlamlılık derecesi (p değeri) 0,05 olarak belirlenmiştir. Tüm analizler R version 3.6.0 programı ile yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızda 20 kadın , 20 erkek hasta bulunmaktaydı.Hastaların yaşları 66-88 arasında değişmekte olup , yaş ortalaması 76,8'di.65-75 yaş arası(Grup 1) 18 hasta (45%),>75 yaş (Grup 2) ise 22 hasta (55%) bulunmaktaydı.

Tanı amacıyla 28 hastaya (70%) eksiyonel biyopsi,12 hastaya trucut biyopsi yapıldı.Ek radyolojik tetkik olarak 18 hastaya USG(45%),15 hastaya BT(37,5%),7 hastaya PET(17,5%) istendi.

33 hasta(82,5%) HDL,7 hasta(17,5%) HL olarak tanı aldı.En sık malignite tespit edilen bölge 16 hasta (40%) ile Level 2 ' ydi.(Tablo 1)

TABLO 1 : LEVEL

LEVEL 1	LEVEL 2	LEVEL 3	LEVEL 5
14 HASTA	16 HASTA	6 HASTA	4 HASTA

Tanı konulan lenfadenopatilerin boyutu 2 ile 6 cm arasında değişmekte olup ortalama 3,45 cm'di.

Nötrofil sayısı 400 ile 15400 arasında değişmekte olup ortalama 6625'di.Lenfosit sayısı 100 ile 1900 arasında değişmekte olup ortalama 1085'di.NLO ise 3,36 ile 77 arasında değişmekte olup ortalama 9,82 idi.

Grup 1 ve 2 arasında HDL veya HL görülmesi arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır.(p=0,680) Grup 1 ve Grup 2 arasında tanı koyma amacıyla uygulanan Trucut ve Eksizyonel biyopsi işlemleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.(p=0,738)Grup 1 ve 2 arasında tanı koymada yardımcı tetkik olarak USG ve BT kullanımı açısından anlamlı fark varken PET açısından yoktur.Grup 1 ' de anlamlı derecede BT , Grup 2 ' de anlamlı derecede USG daha fazla tercih edilmiştir.(p=0,011)

Grup 1 'in nötrofil sayısı ortalama 7300,00 ± 2665,24 iken , Grup 2 ' nin nötrofil sayısı ortalaması 6072,73 ± 5007,44'dir.Gruplar arasında nötrofil sayısı açısından anlamlı fark saptanamıştır.(p=0,329)

Grup 1 ' in lenfadenopati boyutu ortalaması 4 cm , Grup 2'nin ise 3 cm olarak saptanmış olup gruplar arasında boyut açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.(p=0,757)

Grup 1 'in lenfosit sayısı ortalaması 1600 iken , Grup 2 ' nin ise 900 olarak saptandı.Gruplar arasında lenfosit sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır, Grup 1 ' de lenfosit sayısı daha fazladır.(p<0,001) Gruplar arasında NLO açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.(Grup 1 ortalaması 4,75 , Grup 2 ortalaması 6,30,p=0,091)

Yerleşim yeri olarak Level'lar belirtilmiştir.Level ile NLO arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır.(p=0,425)

Cinsiyet ile NLO arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamıştır.(p=0,871)

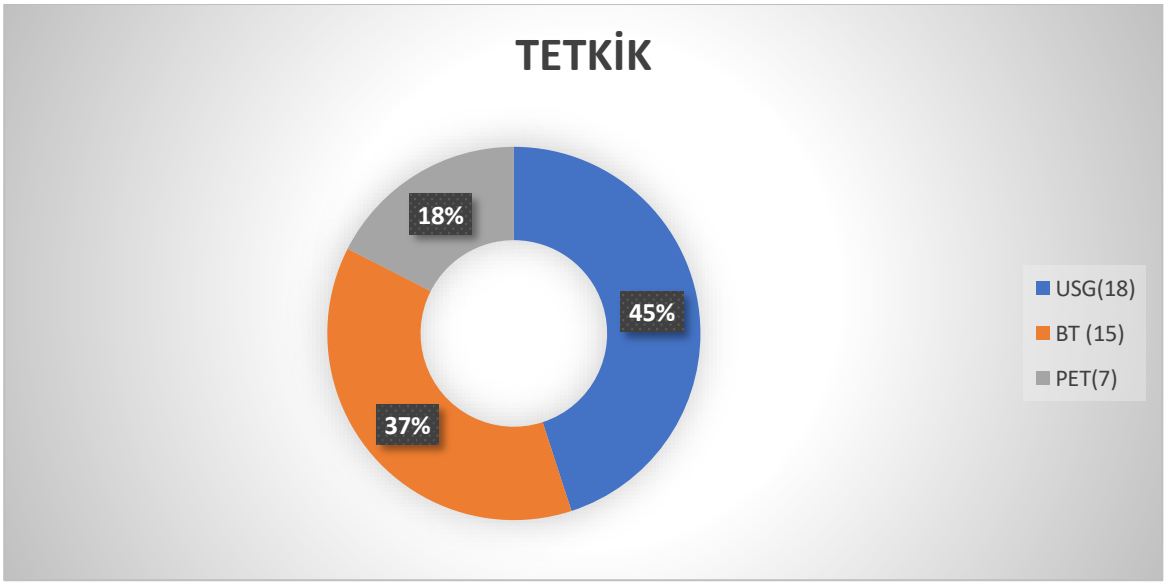
HL ve NHL hasta grupları arasında NLO açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamıştır.(p=0,803)

TARTIŞMA

Yıldırım'ın 420 hastalık serisinde 152 kadın , 268 erkek bulunmaktadır.Wang'ın 182,Annibali'nin 505,Feng'in 75 hastalık serileri mevcuttur.[11,12,13,14]Bizim çalışmamızda 20 kadın , 20 erkek toplamda 40 hastamız bulunmaktaydı.Kulaksızoğlu'nun yaptığı çalışmada yaş ortalaması 62,7 iken bizde ortalama 76,8 idi.[15]

Lenfoma tanısında USG (özellikle artmış vaskulerite görülür) , BT,MR,PET görüntüleme istenebilir.[16,17,18]Biz çalışmamızda en sık USG tercih ettik.(Şekil 1)

ŞEKİL 1 : RADYOLOJİK TETKİK



Tanıda İİAB,Trucut,Eksizyonel-İnsizonel biyopsiler tercih edilebilir.[6,8,9]İİAB lenfomanın histolojik subtiplerini belirlemekte yetersiz kalsa da, lenfoproliferatif hastalık ile metastatik skuamöz hücreli kanseri ayırabilir.[4]Biz çalışmamızda tanı amacıyla , genel durumu orta-iyi olan hastalar için genel/lokal anestezi altında 28 hastaya (70%) eksiyonel biyopsi,12 hastaya ise genel durumu kötü olması sebebiyle trucut biyopsi yaptık.

Annibali ' nin 505 hastalık HDL serisi , Wang'ın 2297 hastalık HDL serisi mevcuttur.[11,13]Bizim çalışmamızda 33 hasta(82,5%) HDL,7 hasta(17,5%) HL olarak tanı aldı.

HDL , HL nodal ve/veya ekstranodal tutulum yapabilir.Lenfomalarda en sık rastlanan bulgu ağrısız büyümüş lenf nodlarıdır.[6,17]Bizim çalışmamızda 33 hasta(82,5%) HDL,7 hasta(17,5%) HL olarak tanı aldı.En sık malignite tespit edilen bölge 16 hasta (40%) ile Level 2 ' ydi.Tüm olgular nodal lenfomaydı.

Lenf nodlarını değerlendirirken, görüntüleme yöntemlerinin tamamında temel alınan özellik boyuttur. Boyun genelinde, kısa aksın 1 cm'den büyük oluşu malignite lehine değerlendirilir. Hem HL hem de HDL'de boyutları 2-10 cm arasında değişen, değişen oranlarda opaklaşan çoklu lenf düğümleri görülür.[6]Bizim çalışmamızda tanı konulan lenfadenopatilerin boyutu 2 ile 6 cm arasında değişmekte olup ortalama 3,45 cm'di.Grup 1 ' de ortalama 4 cm , Grup 2 ' de ortalama 3 cm olarak saptandı.

Sistemik inflamasyon lenfopeniyi tetikleyerek NLO düzeylerinde artışa neden olmaktadır.NLO düzeylerindeki artışın kanser için prognostik bir belirleyici faktör olabileceği ve antiinflamatuar ilaçların perioperatif dönemde kullanımının prognoz açısından iyi sonuçlar verebileceği ile ilgili çalışma literatürde vardır.[19,20]Kulaksızoğlu'nun kolorektal kanserli hastalarda yaptığı çalışmada Nötrofil sayısı ortalaması 4610 , Lenfosit sayısı ortalaması 1980 , NLO ise 2,85 olarak bulunmuştur.Çalışmalarında nötrofil ve lenfosit sayısı açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.(sırasıyla

p=0,182 , p=0,062) Çalışmalarında 2 grup arasında NLO açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup , NLO oranı hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur.[15](p=0,0001)Bizim çalışmamızda Grup 1 'in nötrofil sayısı ortalama 7300,00 ± 2665,24 iken , Grup 2 ' nin nötrofil sayısı ortalaması 6072,73 ± 5007,44'dir.Gruplar arasında nötrofil sayısı açısından anlamlı fark saptanamıştır.(p=0,329)Grup 1 'in lenfosit sayısı ortalaması 1600 iken , Grup 2 ' nin ise 900 olarak saptandı.Gruplar arasında lenfosit sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır, Grup 1 ' de lenfosit sayısı daha fazladır.(p<0,001) Gruplar arasında NLO açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.(Grup 1 ortalaması 4,75 , Grup 2 ortalaması 6,30,p=0,091)

SONUÇ

Baş Boyun bölgesinde lenfoma nodal ve/veya ekstranodal olarak sık görülmektedir.NLO malignitelerde yüksek olabilmektedir,önemli bir tanı ve prognoz faktörü olarak düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. McGuirt WF. Differantial Diagnosis of Neck Masses. In:Cummings CW, Frederickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson JM, Harker La, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE. Eds.*Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 3th. edn, St Louis, Mosby year book,1998: 1686-1699.

2. Cıtak EC, Koku N, Demirci M, Tanyeri B, Deniz H. A retrospective chart review of evaluation of the cervical lymphadenopathies in children. *Auris Nasus Larynx* 2011; 38: 618-621.

3. Di Martino E,Nowak B, Hassan HA,et al. Diagnosis and staging of head and neck cancer. A comparison of modern imaging modalities(Positron Emision Tomography, Computed Tomogrphy,Color-Coded Dupleks Sonography) with panendoscopic and histopathologic findings. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 126:1457-61.

4. Roseman BJ, Clark OH. Neck Mass. ACS Surgery: Principles and Practice 2008; BC Decker Inc.

5. DePena CA, Van Tassel P, Lee YY. Lymphoma of the head and neck. Radiol Clin North Am 1990; 28: 723-43.

6. Herd MK. Lymphoma presenting in the neck: current concepts in diagnosis. Br J Oral Maxillofac Surg, 2012; 50: 309-13.

7. Swerdlow SH,Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization (WHO) classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016; 127: 2375-90.

8. Roh JL, Lee YW, Kim JM. Clinical utility of fine-needle aspiration for diagnosis of head and neck lymphoma. Eur J Surg Oncol 2008; 34: 817-21.

9. Pfeiffer J, Kayser G, Ridder GJ. Sonography-assisted cutting needle biopsy in the head and neck for the diagnosis of lymphoma: can it replace lymph node extirpation? Laryngoscope 2009; 119: 689-95.

10. G. Luo, M. Guo, Z. Liu et al., "Blood Neutrophil–Lymphocyte Ratio Predicts Survival in Patients with Advanced Pancreatic Cancer Treated with Chemotherapy," *Annals of Surgical Oncology*,vol. 22, no. 2, pp. 670–676, 2014.

11. Wang S, Ma Y, Sun L, Shi Y,Jiang S,Yu K,Zhou S. Prognostic Significance of Pretreatment Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Platelet/Lymphocyte Ratio in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Biomed Res Int.2018 Dec 12;2018:9651254.doi: 10.1155/2018/9651254. eCollection 2018.

12. Yıldırım M, Oktay MF, Topçu İ, Meriç F.Boyun Kitleleri: 420 Olgunun Retrospektif Analizi. Dicle Tıp Dergisi, 2006 Cilt:33, Sayı: 4, (210-214),

13. Annibali O ,Hohaus S , Marchesi F et al. The neutrophil/lymphocyte ratio ≥3.5 is a prognostic marker in diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective analysis from the database of the Italian regional network 'Rete Ematologica del Lazio per i Linfomi' (RELLI). Leuk Lymphoma.2019 Dec;60(14):3386-3394.doi: 10.1080/10428194.2019.1633628. Epub 2019 Jul 1.

14. Feng X ,Li L , Wu J,et al. Complete Blood Count Score Model Integrating Reduced Lymphocyte-Monocyte Ratio, Elevated Neutrophil-Lymphocyte Ratio, and Elevated Platelet-Lymphocyte Ratio Predicts Inferior Clinical Outcomes in Adult T-Lymphoblastic Lymphoma. Oncologist.2019 Nov;24(11):e1123-e1131.doi: 10.1634/theoncologist.2018-0789. Epub 2019 Apr 5.

15. Kulaksızoglu S,Merter AA.Kolorektal Kanser Hastalarında Nötrofil/Lenfosit, Trombosit/Lenfosit ve Trombosit Büyük Hücre Oranı Değerlerinin Tanıdaki Yeri.F.Ü.Sağ.Bil.Tıp.Derg. 2019; 33 (3): 169 – 173)

16. Dangore SB, Degwekar SS, Bhowate RR. Evaluation of the efficacy of colour Doppler ultrasound in diagnosis of cervical lymphadenopathy. Dentomaxillofac Radiol 2008; 37: 205-12.

17. Aiken AH, Glastonbury C. Imaging Hodgkin and nonn-Hodgkin lymphoma in the head and neck. 2008; 46: 363-78.

18. Şerifoğlu İ, Oz İİ, Damar M, Tokgöz Ö, Yazgan Ö, Erdem Z. Diffusion weigthed imaging in the head and neck region: usefulness of apparent diffusion coefficient values for characterization of lesions. Diagn Interv Radiol 2015; 21: 208-14.

19. Milner JD, Ward JM, Keane-Myers A. Lymphopenic mice reconstituted with limited repertoire T cells develop severe, multiorgan, Th2-associated inflammatory disease. Proceedings of the National Academy of Sciences 2007; 104: 576-581.

20. Ying HQ, Deng QW, He BS. The prognostic value of preoperative NLR, d-NLR, PLR and LMR for predicting clinical outcome in surgical colorectal cancer patients. Medical Oncology 2014; 31: 305.

Presentation ID/Sunum No= 69

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Diz ve Total Kalça Protezi Uygulanan Hastalarda Sürekli Spinal ve Kombine Spinal-Epidural Anestezi Tekniklerinin Hemodinami ve Postoperatif Analjezi Üzerine Etkileri

Dr Mine Akın

Ankara Şehir Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Diz ve total kalça protezi gibi majör ortopedik cerrahi uygulanacak hastalar genellikle ileri yaş grubunda olup birçok sistemik hastalığa sahiptir. Bu ameliyatlarda genel anestezi uygulamasının perioperatif morbidite ve mortalite riskini arttırması sebebiyle bölgesel anestezi teknikleri tercih edilmektedir. Spinal anestezi, sürekli spinal anestezi, epidural anestezi veya kombine spinal-epidural anestezi gibi santral blok yöntemleri uygulanmaktadır. Bu çalışmada, diz ve total kalça protezi uygulanacak hastalara sürekli spinal ile kombine spinal-epidural anestezi yöntemi uygulanarak, yöntemlerin anestezik ve hemodinamik etkileriyle postoperatif ağrı kontrolündeki etkinliği karşılaştırılmıştır. Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya diz ve total kalça protezi ameliyatı olacak, yaşları 35-75 arasında, ASA I-III risk grubunda, toplam 40 hasta dahil edilmiştir. Her grupta 20'şer olacak şekilde 2 grup oluşturulmuş, bir gruba sürekli spinal anestezi, diğer gruba kombine spinal-epidural anestezi uygulanmıştır. Ameliyattan sonra hasta kontrollü analjezi cihazları ilk gruba spinal kateter, ikinci gruba epidural kateter yoluyla takılmıştır. Demografik veriler, vital bulgular, sensoryal ve motor blok takipleri, cerrahi süreleri, postoperatif ağrı, komplikasyonlar ve yan etkiler kaydedilmiştir. Bulgular: Sürekli spinal anestezi grubunda arter basınçları diğer gruptan anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve istenen motor blok seviyesine daha erken ulaşılmıştır. Kombine spinal-epidural grubunda postoperatif dönemde ek analjezik ilaç başlanma zamanı daha erken olmuştur. Postoperatif komplikasyonların daha az görülmesi ve analjezi kalitesinin daha iyi olması sürekli spinal anestezinin avantajlarıdır. Sonuç: Diz ve kalça protezi ameliyatlarında hem sürekli spinal hem de kombine spinal-epidural anestezi yöntemiyle hemodinami olumsuz yönde etkilenmeden yeterli cerrahi anestezi sağlanmaktadır. Ancak, postoperatif analjezi sağlamada sürekli spinal anestezi yöntemi daha başarılıdır ve postoperatif komplikasyonlar kombine spinal-epidural yönteminde daha sık görülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Diz protezi, Total kalça protezi, Sürekli spinal anestezi, Kombine spinal-epidural anestezi

The Effects of Continuous Spinal and Combined Spinal-Epidural Anesthesia Techniques on Hemodynamics and Postoperative Analgesia In Patients Undergoing Knee and Total Hip Replacement

Abstract

Objective: Patients undergoing major orthopedic surgery such as knee, total hip replacement are generally in advanced age group and have many systemic diseases. Regional anesthesia techniques such as spinal anesthesia, continuous spinal anesthesia, epidural anesthesia or combined spinal-epidural anesthesia are preferred because general anesthesia application increases the risk of perioperative morbidity, mortality.In this study, continuous spinal and combined spinal-epidural anesthesia methods applied for patients undergoing knee, total hip replacement and anesthetic, hemodynamic effects, postoperative analgesia of

them were compared. Material and Methods: A total of 40 patients, aged 35-75 years, in ASA I-III risk group were included. Two groups were formed, in each there were 20 patients. First was given continuous spinal anesthesia and the other had combined spinal-epidural technique. The patient-controlled analgesia devices were inserted into the first group via the spinal, the other through the epidural catheter. Demographic datas, vital signs, sensorial, motor block follow-up, duration of surgery, postoperative pain, complications, side effects were recorded. Results: In continuous spinal anesthesia group, arterial pressures were significantly higher and the desired motor block level was reached earlier. In the combined spinal-epidural group, the onset of additional analgesic medication was earlier in the postoperative period. Less frequent postoperative complications, better analgesia quality are advantages of continuous spinal anesthesia. Conclusion: In knee, total hip replacement surgeries, adequate surgical anesthesia is provided both by continuous spinal, combined spinal-epidural anesthesia methods without adversely affecting hemodynamics. However, continuous spinal anesthesia is more successful in providing postoperative analgesia, complications are more common in combined spinal-epidural method.

Keywords: Knee replacement, Total hip replacement, Continuous spinal anesthesia, Combined spinal-epidural anesthesia.

Giriş

Diz ve total kalça protezi (TKP) gibi majör ortopedik cerrahi uygulanacak hastalar genellikle ileri yaştadır ve birçok sistemik hastalığa sahiptir. Çoğunun kardiyak rezervleri, pulmoner fonksiyonları sınırlıdır; ek endokrin, renal, serebrovasküler hastalıkları olabilir. Bu hastaların perioperatif ve postoperatif morbidite, mortalite riski diğer populasyonlara göre daha fazladır. Genel anestezi uygulamaları sırasında yandaş hastalıkların neden olabileceği komplikasyonların fazla olması, anestezistleri rejyonal anestezi tekniklerinin seçimine itmiştir. Bu sebeple birçok merkezde, diz ve TKP gibi majör ortopedik girişimlerde genel anestezi yerini rejyonal anesteziye bırakmıştır (1,2).

Rejyonal anestezinin operasyon süresince hastanın uyanık olması, spontan solunumun devam etmesi, koruyucu reflekslerin kaybolmaması, oluşan sempatik blokajla venöz basıncın ve bunun sayesinde intraoperatif kan kaybının azalması, postoperatif dönemde erken mobilizasyon sağlaması, düşük tromboemboli riski, minimal solunumsal komplikasyonlar, serebral fonksiyonların daha iyi korunması, spinal veya epidural kateterle ameliyat sonrası dönemde analjezi sağlanması ve kısa hastanede kalış süresi gibi pek çok avantajı vardır.

Spinal anestezi en eski rejyonal anestezi uygulamasıdır. Uygulamadaki kolaylık, hızlı etki başlangıcı, yeterli analjezi ve kas gevşemesi sağlaması, mental fonksiyonları etkilememesi sebebiyle hala güncelliğini korumaktadır. Kullanılan lokal anestezik miktarı az olduğundan toksisite riski minimaldir, ancak anestezi süresini uzatmak için verilen yüksek doz ilaç hemodinamik ve solunumsal problemlere yol açabilir (3,4). Bu tekniğin yetersiz bloğun düzeltilememesi, uzayan operasyonlarda anestezi süresinin uzatılamaması, postoperatif dönemde analjezi için başka yöntemlere ihtiyaç duyulması gibi dezavantajları vardır (5,6). Subaraknoid aralığa bir kateter yerleştirerek yapılan sürekli spinal anestezi (SSA) bu dezavantajları ortadan kaldırmaktadır. Bu teknikte blok seviyesi daha iyi kontrol edilebilmekte, anestezik madde miktarı ihtiyaca göre ayarlanabildiğinden kullanılan lokal anestezik dozu dolayısıyla toksisite riski azalmaktadır. Bununla orantılı olarak hemodinamik değişiklikler daha az olmakta ve derlenme dönemi kısalmaktadır. Cerrahi süre uzadığında ise kateterden ek doz ilaç verilerek anestezi yeterli düzeyde devam ettirilebilmektedir. Ayrıca postoperatif dönemde spinal kateterden ilaç verilerek analjezi sağlanabilmektedir (7,8).

Kombine spinal epidural anestezi (KSEA) tekniğinde subaraknoid ve epidural aralığa lokal anestezik, opioid veya ikisinin kombinasyonları verilir. Spinal ve epidural anestezinin avantajları korunurken dezavantajlarının bir kısmı azaltılabilir. Spinal blok ile hızlı başlangıç, etkinlik ve minimal toksik etki sağlanırken epidural kateterle anestezi süresi uzatılabilir. Ek olarak postoperatif analjezi de sağlanabilir. Basamaklı KSEA tekniği ile blok seviyesi kontrol edilebildiği için bloğa bağlı hipotansiyon şiddeti ve sıklığı daha azdır (9,10).

Bu çalışmada diz ve TKP uygulanacak ASA I-III grubunda, 35-75 yaş aralığındaki hastalara SSA veya KSEA yöntemlerinden birini uyguladık ve hemodinamik parametreleri, postoperatif dönemde analjezi kalitesini, bunu sağlamak için gereken ilaç miktarını ve gelişen komplikasyonları araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmaya S. B. Yıldırım Beyazıt Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde diz ve TKP ameliyatı olacak, yaşları 35-75 arasında, ASA I-III risk grubunda, toplam 40 hasta alındı. Hastalar randomize olarak 20'şer kişilik iki gruba ayrıldı. Grup A'daki hastalara SSA, Grup B'deki hastalara KSEA uygulandı. Grup B 'de 1 hasta postoperatif dönemde kateterinin epidural aralıktan çıkması sebebiyle çalışma dışı bırakıldı.

Preoperatif dönemde yapılan vizitte hastaların anamnezleri alınıp, fizik muayeneleri yapıldı. Tam kan sayımı, biyokimya, aPTT, PTZ, INR değerleri, elektrokardiyografi ve akciğer grafileri değerlendirildi. Hastalara uygulanacak anestezi yöntemi hakkında bilgi verilip, yazılı onamları alındı. Ayrıca görsel analog skala (VAS) ve hasta kontrollü analjezi (HKA) cihazının kullanımı hakkında bilgiler verildi.

Hastaların ameliyattan 8 saat (sa) öncesinde katı ve sıvı gıda alımını bırakması sağlandı. Antiagregan ilaç kullanımı operasyondan en az 7 gün önce sonlandırıldı. Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kullanan hastalarda, kateter takılmasından ve çıkarılmasından en az 12 sa önce ilaç kesildi ve 2 sa sonra tekrar başlandı.

Bilinen koagülopatisi olan, oral antikoagülan kullanan, DMAH'in son dozu ameliyattan önceki 12 sa içinde enjekte edilen, son 7 gün içinde antiagregan kullanan, bilinen nörolojik hastalığı veya atriyoventriküler kalp bloğu olan, girişim bölgesinde enfeksiyonu bulunan, lokal anestezik ilaçlara ve morfine alerjisi olan ve ısrarla genel anestezi altında ameliyat olmak isteyen hastalar çalışmaya alınmadı.

Tüm hastalar operasyon odasına alınmadan 45 dakika (dk) önce 0.05 mg/kg im midazolam (Dormicum, Roche) ile premedike edildi. Profilaktik antibiyotik olarak cefazolin sodyum (Cefamezin, Eczacıbaşı) 1 gr iv uygulandı.

Tüm hastaların yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, ASA skoru ve olacağı ameliyatlar kaydedildi.

Hastalar rejyonal anestezi uygulamasının yapılacağı odaya alındıktan sonra sistolik, diastolik ve ortalama arter basınçları (SAB, DAB, OAB), kalp atım hızı (KAH) ve periferik hemoglobin oksijen satürasyonu (SpO_2) monitorize edildi, 18 gauge (G) iv kanülasyon yapıldı ve 8 ml/kg/st olacak şekilde % 0.9 NaCl infüzyonuna başlandı. Hastaların KAH, SAB, DAB, OAB ile $Sp0_2$ değerleri lokal anestezik verilmeden hemen önce, verildikten sonraki ilk bir saatte 5'er, daha sonra 10'ar dk arayla kaydedildi. Uygulama öncesi tüm hastalar için genel anestezi şartları, 0.5 mg atropin sülfat ve 10 mg efedrin hazır bulunduruldu. Ameliyat süresince hastalara maske ile 3 L/dk oksijen verildi.

Grup A hastalarına oturur ya da lateral dekübit pozisyonu verildi. L3-4 veya L4-5 aralığı belirlenip gereken saha temizliği yapıldı. Girişim alanı steril bir şekilde örtüldü. 2 ml % 2 lidokain ile cilt ve cilt altı infiltrasyon analjezisi yapıldı. Spinocath B/ Braun SSA setinin 18 G epidural Crawford iğnesiyle asılı damla tekniği kullanılarak epidural aralığa girildi. Epidural iğneden kan veya BOS akışının olmadığı görüldükten sonra, 22 G spinal kateter içinde bulunan 27 G Quincke-Babcock tipi spinal iğne, epidural aralıktaki iğneden ilerletilerek dura delindi. Kateter içinden BOS akışı gözlendikten sonra spinal iğne ucundaki kılavuz tel yardımıyla dışarı alınırken kateter subaraknoid aralıkta 2-3 cm ilerletildi. Daha sonra epidural iğne çıkartıldı. Kateter cilde tespit edilip, ucuna filtre takıldı. Filtreye 2 ml'lik enjektör takılıp aspire edildi. Enjektöre BOS geldiği görüldü. Hasta uygun pozisyona alındı. Daha sonra operasyon odasına alınıp monitorize edildi. Üç ml % 0.5 levobupivakain HCl (Chirocaine ampul, Abbott) kateterden verildi. Hastaların sensoriyal blok seviyeleri " pin-prick " testiyle 2 dakikada bir yapıldı. Motor blok dereceleri Modifiye Bromage Skalası ile, sempatik blok muayeneleri de alt ekstremite sıcaklık artışı ile 5 dk aralarla değerlendirildi.

Modifiye Bromage Skalası:

0: Hiç paralizi yok, hasta ayağını ve dizini tam olarak fleksiyona getirebilir.

1: Hasta sadece dizini ve ayaklarını hareket ettirebilir, bacağını düz olarak kaldıramaz.

2: Dizini bükemez, sadece ayağını hareket ettirebilir.

3: Ayak eklemi veya başparmağını hareket ettiremez, tam paralizi vardır.

Bu skalaya göre 2 ve 3 yeterli blok olarak değerlendirildi. Sensoriyal blok seviyesi de T10'a ulaşınca cerrahinin başlamasına izin verildi.

Grup B hastalarına oturur veya lateral dekübit pozisyonu verilerek L3-4 veya L4-5 aralığı belirlendi. Gereken saha temizliği yapıldıktan sonra, girişim bölgesi steril bir şekilde örtüldü. 2 ml % 2 lidokain ile cilt, cilt altı infiltrasyon analjezisi yapıldı. Daha sonra Espocan B/ Braun KSEA setinin ek deliğe sahip 18 G epidural Tuohy iğnesiyle asılı damla yöntemi kullanılarak epidural aralığa girildi. Epidural iğneden kan veya BOS akışının olmadığı görüldükten sonra, "iğne içinden iğne geçirme yöntemi" ile 27 G Whitacre tipi spinal iğne epidural iğnenin içinden geçirilerek dural ponksiyon yapıldı. BOS akımı gözlendikten sonra 3 ml % 0.5 levobupivakain HCl (15 mg, Chirocaine ampul, Abbott) enjekte edildi. Daha sonra spinal iğne çıkartılıp, 20 G kateter epidural aralıkta 2-3 cm ilerletildi. Epidural iğne, tekniğe uygun olarak çıkartılıp, kateter cilde tespit edildi. Kateterin ucuna filtre takıldı. Hastalar uygun pozisyona alındı. Hastaların sensoriyal blok seviyeleri "pin-prick " testi ile 2 dk arayla yapıldı. Motor blok dereceleri Modifiye Bromage Skalası ile, sempatik blok muayenesi de alt ekstremite sıcaklık artışı ile 5 dk aralarla değerlendirildi. Sensoriyal blok T10'a ulaşınca hastalar operasyon odasına alındı ve cerrahinin başlamasına izin verildi.

Ameliyat boyunca SAB, DAB, OAB, SpO_2 ve KAH ilk bir saat 5 dakikada bir, daha sonra ameliyatın sonuna kadar 10 dk aralıklarla kaydedildi. Tüm hastaların T10'a ulaşma süreleri kaydedildi. Ameliyat süresince pin-prick testiyle sensoriyal blok seviyesi her 15 dakikada bir, Modifiye Bromage Skalası ile motor blok derecesi her yarım saatte bir kaydedildi. Cilt insizyonu anı "cerrahi başlangıç zamanı" olarak kaydedildi.

Cerrahi sürerken OAB başlangıç değerinin % 30 altına düşünce ya da < 60 mmHg olunca, iv 5 ml/kg/sa ek kristaloid sıvı ve 5 mg efedrin uygulandı. KAH < 50 atım/dk olunca 0.5 mg atropin iv puşe yapıldı. Ayrıca bulantı kusma şikayeti olan hastalara iv 10 mg metoklopramid yapıldı. Görülen hipotansiyon ve bradikardi zamanları ve bunlara müdahale için verilen ilaç dozları kaydedildi. Bulantı, kusma, kaşıntı ve titreme kaydedildi. Peroperatif kanamalar hematokrit seviyesi % 30'un altında olmayacak şekilde kristaloid, kolloid sıvı ve eritrosit süspansiyonları ile replase edildi.

Hasta ağrı duyarsa grup A'daki hastalara spinal kateterlerinden 2.5 mg, grup B'deki hastalara epidural kateterlerinden 50 mg levobupivakain uygulandı.

Operasyon bitiş zamanı kaydedildi ve cerrahi süresi hesaplandı. Tüm hastalar ayılma odasına alındı. İlk 1 sa 15 dakikada bir, sonraki 2. saat yarım saatte bir, daha sonra 4, 6, 9, 12, 18 ve 24. saatlerde SAB, DAB, OAB, KAH, solunum sayıları, VAS değerleri, Bromage ve sedasyon skorları ile sempatik blok seviyeleri değerlendirildi. Ayrıca yine bu dönemde görülen bulantı, kusma, kaşıntı, solunum depresyonu, idrar retansiyonu, diğer nörolojik defisitler, mide sorunları, hipotansiyon, bradikardi ve postspinal başağrısı (PSBA) kaydedildi. Ayrıca efedrin ve atropin ihtiyaçları olup olmadığı kaydedildi.

Sedasyon düzeyleri Ramsey sedasyon skalası ile değerlendirildi:

1. Hasta uyanık, anksiyetesi var, ajite.
2. Hasta uyanık, koopere, oriyente, sakin.
3. Hasta uyanık, söylenen basit emirleri yerine getiriyor.
4. Hasta uykulu, alnına dokunulmaya, yüksek sesle konuşulmaya hemen reaksiyon gösteriyor.
5. Hasta uykulu, reaksiyonları yavaşlamış.
6. Hasta uykulu, hiçbir reaksiyonu yok.

Postoperatif ağrı değerlendirmesinde VAS kullanıldı. Bir ucunda "ağrı yok", diğer ucunda "düşünülebilen en şiddetli ağrı" yazan 10 cm'lik horizontal bir çizgide, hastadan 0 ile 10 arasında, kendi ağrısının şiddetine puan verilmesi istendi. Hastaların VAS değerleri 4 ve üzerinde olunca epidural veya spinal kateterlerinden morfin ile levobupivakain HCl infüzyonuna başlandı. Grup A'daki hastalara spinal kateter yoluyla bazal infüzyonu 3 ml/sa, bolus dozu 1 ml, kilitli kalma süresi 20 dk, 4 sa limiti 8 ml olacak şekilde % 0.025 levobupivakain HCl ile % 0.0002 morfin içeren HKA cihazı hazırlandı. Grup B'deki hastalara epidural kateter yoluyla bazal infüzyonu 4 ml/sa, bolus dozu 4 ml, kilitli kalma süresi 20 dk, 4 sa limiti 20 ml olacak şekilde % 0.125 levobupivakain HCl (Chirocaine, Abbott) ve % 0.005 morfin (Morfin HCl, Galen) içeren HKA (CADD-Legacy PCA) cihazı hazırlandı.

Uygulanan postoperatif analjezi yöntemine rağmen ağrı duyan hastalara parasetamol iv 1 gr uygulandı ve "ek analjezik gereksinimi" olarak kaydedildi.

Tüm kateterler 24. saatin sonunda çekildi, istatiksel değerlendirme için SPSS 13 programı kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırma Mann Whitney-U ve Ki-kare testleri kullanılarak yapıldı. Tekrarlı ölçümlerde Varyans analizi kullanıldı. $P < 0.05$ değeri istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

İki grupta yer alan toplam 39 hastanın özellikleri verilmiştir (Tablo 1). Gruplar arasında hastaların yaş aralığı 60-69 arasında değişmekte, ortalaması 64±4 olarak saptanmıştır. Vücut ağırlığı 54-70 kg arasında ve ortalama 63±6 olarak saptanmıştır. T10'a ulaşma süreleri minimum 5, maksimum 15 dk, ortalama değeri 8±4 dk olarak tespit edilmiştir. Operasyon süreleri minimum 55 dk, maksimum 150 dk, ortalama 101±45 dk bulunmuştur. Bu parametrelerde istatiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Sadece boy parametresinin karşılaştırılmasında p değeri 0.054; KSEA grubundaki hastaların ortalaması SSA grubuna göre biraz daha yüksek bulunmuştur. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı, ASA skorları ve ameliyat tipleri açısından istatiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir ($p > 0,05$) (Tablo 2).

Tablo 2: Grupların demografik özellikleri, T10'a ulaşma süreleri ve cerrahi süreleri

	Sürekli Spinal			Spinal+Epidural				
	Ort ± Std. Sapma	Ortanca	Min-Mak	Ort ± Std. Sapma	Ortanca	Min-Mak	P	Test
Yaş	64±4	65	60-69	61±11	58	31-78	0,557	MWU
Kilo	63±6	65	54-70	72±11	70	50-94	0,116	MWU
Boy	151±3	150	150-157	157±5	156	150-170	0,054	MWU
T10'a ulaşma süresi	8±4	6	5-15	7±3	7	3-14	0,969	MWU
Operasyon süresi	101±45	100	55-150	86±20	85	55-135	0,725	MWU

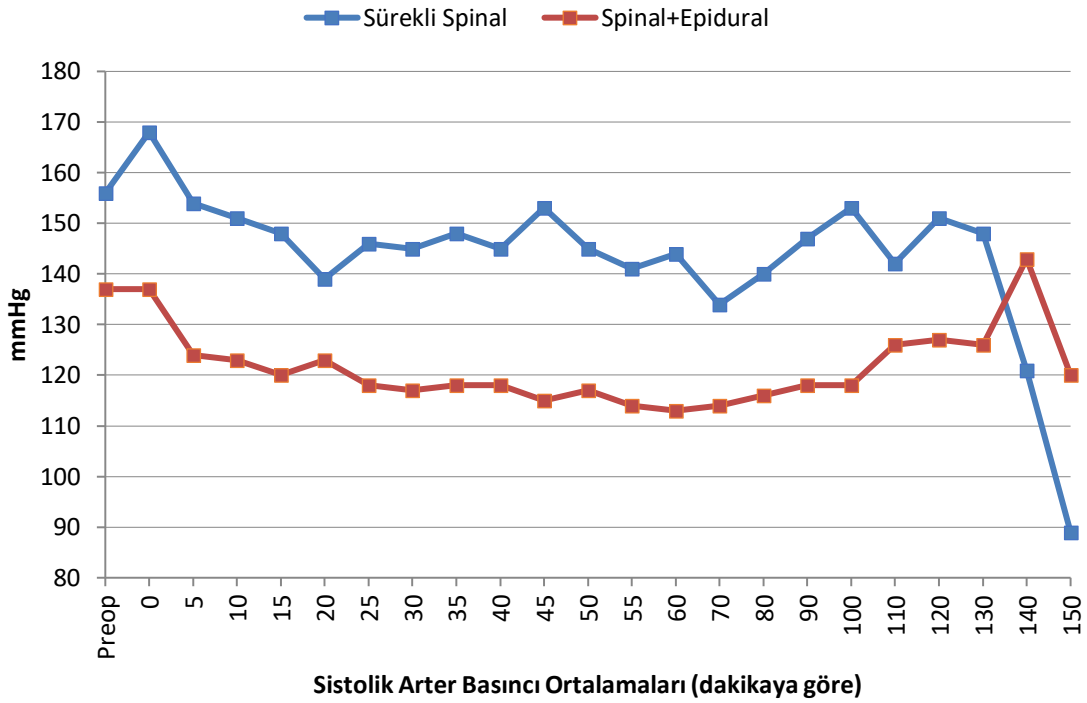
Tablo 3: Grupların cinsiyet, ASA skorları, ameliyat tipi dağılımı

		Sürekli Spinal n(%)	Spinal+Epidural n(%)	Toplam n(%)	P	Test
Cinsiyet	Erkek	3(37)	5(62)	8(100)	0,381	Pearson kikare
	Kadın	17(54)	14(45)	31(100)		
ASA skoru	1	4(36)	7(63)	11(100)	0,289	Mantel-Haenszel
	2	13(54)	11(45)	24(100)		
	3	3(75)	1(25)	4(100)		
Kaşıntı	TDP	15(55)	12(44)	27(100)	0,423	Pearson kikare
	TKP	5(41)	7(58)	12(100)		
Toplam		20(51)	19(48)	39(100)		

SSA grubunda preoperatif değerlere göre bloğun yapıldığı 0. dakikada SAB'da yükselme görülmüştür. İntraoperatif değerlerde başlangıç değerlere göre anlamlı düşme görülmüştür ($p < 0,05$). KSEA grubunda

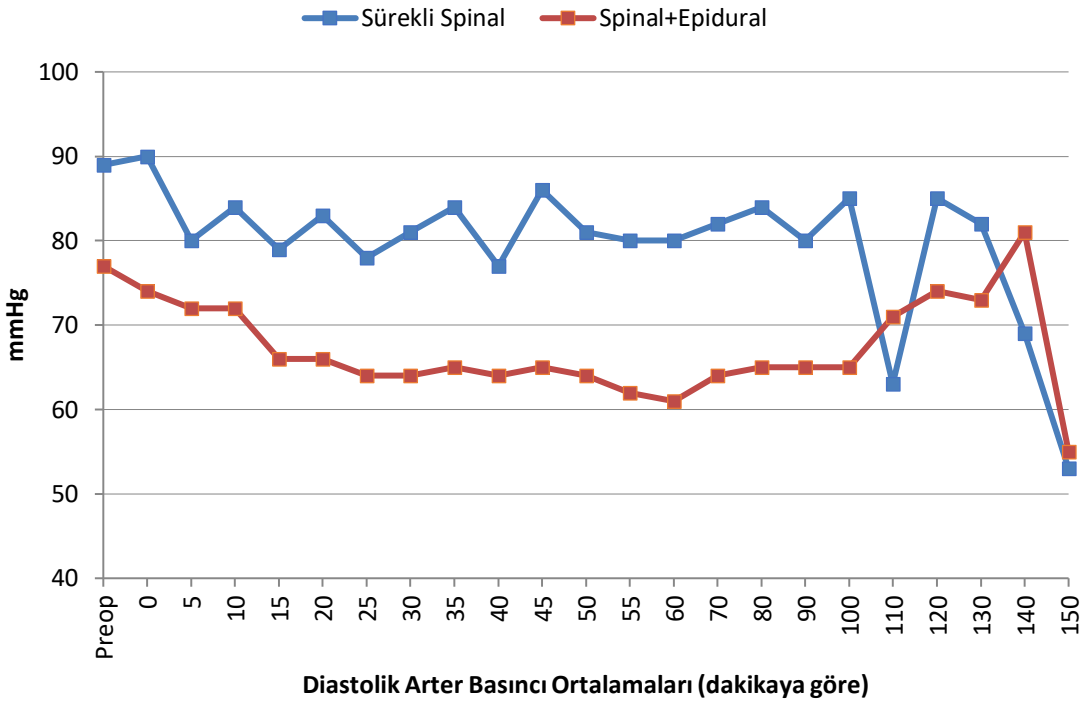
140.dakikada SAB'da başlangıç değerine göre yükselme görülmüştür. Bunun dışında intraoperatif değerlerde başlangıç değerlere göre genel olarak anlamlı düşme görülmüştür ($p < 0,05$). Her iki grup arasında SAB değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (Şekil 1).

Şekil 14 : Dönemlere göre ortalama SAB değerleri



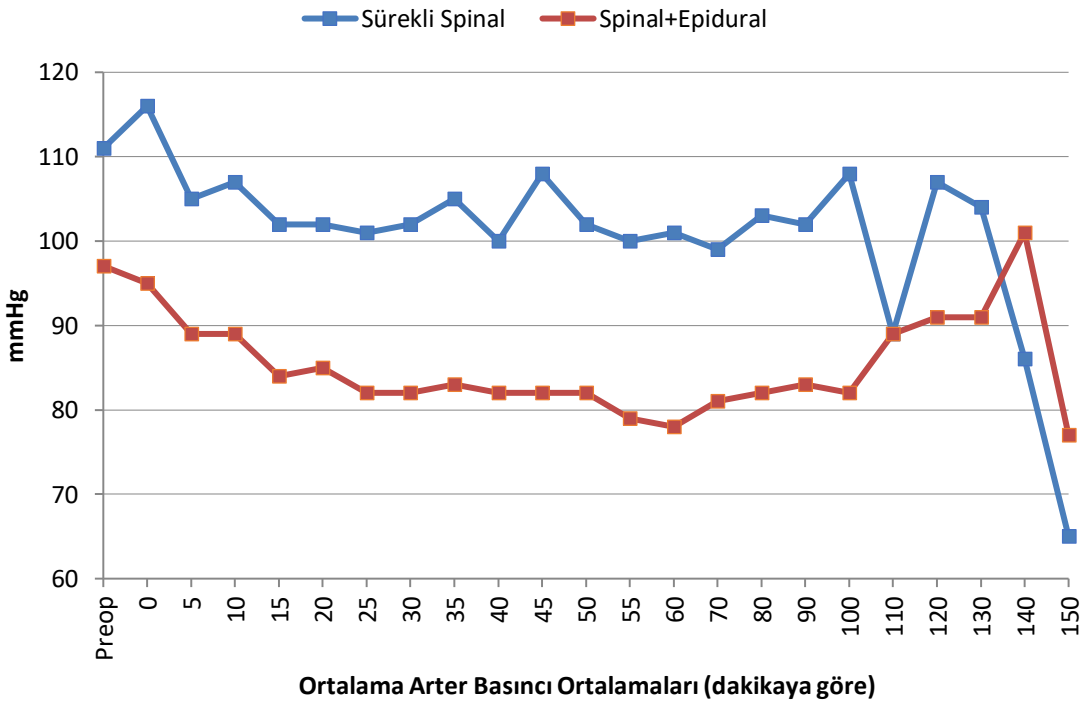
SAB'da olduğu gibi diastolik basınçlarda da SSA grubunda başlangıç değerine göre 0. dakikada minimal bir yükselme görülmüştür, ancak anlamlı değildir ($p > 0,05$). KSEA grubunda 140. dakikada başlangıç değerine göre yükselme tespit edilmiştir. İki grup arasındaki DAB değerlerindeki farklılık anlamlı bulunmuştur (Şekil 2).

Şekil 15 : Dönemlere göre ortalama DAB değerleri



Hem SSA grubunda hem de KSEA grubunda OAB değerlerinde başlangıç değerlerine göre anlamlı azalma vardır (Şekil 3).

Şekil 16: Grupların dönemlere göre OAB değerleri



Grup içi karşılaştırmalarda her iki grupta da başlangıç değerlerine göre intraoperatif SpO_2 değerlerinde artış vardır. İki grup arasında SpO_2 değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Gruplar arasında KAH değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

SSA grubunda Bromage 3'e ortalama 10. dakikada ulaşılırken; KSEA grubunda ortalama 25. dakikada ulaşılmıştır. Bu durum zaman açısından anlamlıdır. Gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p > 0,05$). Sensoriyal blok seviyeleri açısından da anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Hem SSA hem de KSEA grubunda sadece birer hastanın ek lokal anestezik ihtiyacı olmuştur. SSA grubunda 2, KSEA grubunda 5 hastanın efedrin ihtiyacı olmuştur. Gruplar arasında verilen doz ve verilme zamanı arasında fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

SSA grubunda 2, KSEA grubunda 3 hastanın atropin ihtiyacı olmuştur. Gruplar arasında verilen doz ve verilme zamanı arasında fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

SSA grubunda 2, KSEA grubunda 1 hastanın intraoperatif bulantısı olmuştur. Her iki grupta kusma, kaşıntı, solunum depresyonu, idrar retansiyonu, başağrısı, baş dönmesi ve terleme görülmemiştir. SSA grubunda 2, KSEA grubunda 5 hastada intraoperatif hipotansiyon görülmüştür. Gruplar arasında anlamlı fark yoktur. SSA grubunda 1, KSEA grubunda 2 hastada intraoperatif bradikardi görülmüştür. Gruplar arasında anlamlı fark yoktur. SSA grubunda 1, KSEA grubunda 2 hastada intraoperatif tremor görülmüştür. Gruplar arasında anlamlı fark yoktur.

Postoperatif SAB, DAB, OAB, solunum sayıları, KAH, VAS ve sedasyon skorları değerlerinde iki grup arasında anlamlı fark yoktur.

Gruplara postoperatif dönemde analjezik başlama zamanı tablo 3'de gösterilmiştir. İki grup arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$).

Tablo 4 **: Grupların intraoperatif OAB değerlerinin karşılaştırılması**

	Sürekli Spinal			Spinal+Epidural		
Ölçüm zamanı(dk)	Ort ± Std. Sapma	Ortanca	Min-Mak	Ort ± Std. sapma	Ortanca	Min-Mak
OABpreop	111±7	111	104-121	97±16	100	65-124
0	116±5	115	111-123	95±19	95	68-127
5	105±4	106	100-109	89±16	86	64-124
10	107±10	108	93-118	89±24	85	63-171
15	102±13	103	85-116	84±16	80	57-126
20	102±10	100	93-115	85±13	83	61-118
25	101±11	106	84-109	82±14	78	53-110
30	102±15	104	83-119	82±11	81	65-106
35	105±15	102	91-127	83±11	82	68-109
40	100±16	98	82-121	82±10	80	70-110
45	108±23	100	90-141	82±10	82	64-109
50	102±11	101	91-117	82±11	79	64-107
55	100±11	102	85-112	79±11	78	64-102
60	101±9	101	92-111	78±12	79	47-106

70	99±10	99	90-111	81±13	78	62-106
80	103±10	103	90-116	82±13	80	65-109
90	102±13	103	86-117	83±16	84	52-110
100	108±20	102	91-131	82±13	79	64-109
110	89±44	89	58-121	89±14	85	71-118
120	107±8	107	101-113	91±18	87	72-123
130	104±3	104	101-107	91±19	86	70-128
140	86±9	86	80-93	101±22	91	87-127
150	65±0	65	65-65	77±7	77	72-82

Grupların postoperatif dönemdeki komplikasyonları tablo 4'deki gibidir, iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 5 **: Grupların intraoperatif SpO2 değerlerinin karşılaştırılması**

Ölçüm zamanı(dk)	Ort ± Std. sapma	Ortanca	Min-Mak	Ort ± Std. sapma	Ortanca	Min-Mak
spoPreop	95±1	96	93-97	95±3	95	88-100
0	96±1	96	94-98	95±3	96	87-100
5	95±4	96	90-99	95±5	97	75-100
10	96±1	96	95-98	96±4	98	84-100
15	96±1	97	95-98	97±3	99	87-100
20	97±1	97	96-99	97±2	99	93-100
25	95±4	97	89-99	98±2	99	91-100
30	96±4	98	90-100	98±2	99	92-100
35	97±0	97	97-99	98±2	100	94-100
40	96±0	96	95-97	96±6	99	70-100
45	96±1	96	94-97	98±2	99	94-100
50	97±0	97	96-98	97±2	98	92-100
55	97±1	97	96-100	98±2	100	92-100
60	97±2	97	94-100	98±2	100	94-100

70	98±1	98	96-100	98±2	100	94-100
80	96±1	96	95-98	98±2	100	94-100
90	97±0	97	96-98	98±1	100	95-100
100	94±1	95	92-95	98±2	100	91-100
110	92±3	92	90-95	98±2	99	94-100
120	97±1	97	96-98	99±2	100	95-100
130	95±2	95	94-97	98±4	100	89-100
140	95±1	95	94-96	96±6	100	89-100
150	100±0	100	100-100	94±1	94	93-95

Tartışma

Rejyonal anestezi alanında görülen gelişmelerden önce TKP ve diz protezi ameliyatlarında genel anestezi daha çok tercih edilmiştir. Bu cerrahilerin uygulandığı hastalar genellikle orta-ileri yaş grubundadır ve yandaş hastalıkların görülme sıklığı diğer populasyona oranla daha fazladır. Peroperatif dönemde pulmoner ve kardiyovasküler sistemi en az etkileyen, anestezi ve cerrahiye bağlı problemlerin olabildiğince az görüldüğü anestezi yöntemleri seçilmelidir. Genel anesteziye oranla derin ven trombozu, intraoperatif kanama, postoperatif serebral ve pulmoner fonksiyonlarda bozulma gibi komplikasyonların daha az görüldüğü rejyonal anestezi yöntemleri bu ameliyatlarda günümüzde giderek daha çok tercih edilmektedir.

Tek seferlik spinal anestezi uygulandığında blok süresinde cerrahi bitmeyebilir, istenmeyen hemodinamik değişiklikler görülebilir. Epidural anestezide anestezinin yerleşmesi uzun süre alır, daha fazla konsantrasyon ve volümde ilaç kullanımına bağlı yan etki ve toksisiteyle daha sık karşılaşılabilir. SSA'de anestezi süresi kateterden ilave ilaç yapılarak cerrahi bitene kadar uzatılabilir, spinal anesteziye göre PSBA sıklığı daha azdır, lokal anestezik daha düşük dozda kullanıldığı halde istenilen cerrahi anestezi seviyesi elde edilebilir. KSEA yönteminde yine spinal anestezi ile motor blok sağlanarak kas gevşemesi elde edilir ve epidural alandaki kateterle anestezi süresi ayarlanabilir (11,12). Ayrıca spinal ve epidural bölgedeki bu kateterlerle postoperatif ağrı tedavisi uygulanarak hastaların erken mobilizasyonu sağlanır, böylece morbidite, hastanede kalış süresi, opioid tüketimi azalır ve hasta memnuniyeti daha fazla olur.

Çalışmamızda SSA ve KSEA yöntemlerini diz ve TKP geçirecek hastalara uyguladık, anestezik ve hemodinamik etkileri ile postoperatif ağrı kontrolündeki etkinliklerini karşılaştırdık. T10 dermatomunda sensoriyal blok oluşma süresi SSA grubunda 8±4 dk, KSEA grubunda 7±3 dk idi. Her iki grupta anlamlı farklılık göstermemektedir, iki gruba da başlangıçta 15 mg levobupivakain intratekal olarak verilmiştir, SSA grubunda 1 hastanın cerrahi sırasında ek lokal anestezik ihtiyacı olmuştur, 50, 105 ve 115. dakikalarda toplam 10 mg levobupivakain verilmiştir. KSEA grubunda da yine sadece 1 hastanın ilave lokal anestezik ihtiyacı olmuştur ve 20. dakikada 50 mg levobupivakain verilmiştir. Andres ve ark yaptıkları bir çalışmada T 10 dermatomunda sensoriyal blok zamanını iğne üzerinden kateter tekniğinde (Spinocath) 8.6±4.9 dk, mikrokateter uygulanan hastalarda 12.3± 5.1 dk olduğunu bildirmişlerdir (13). Lundorf ve ark bupivakain ve SSA uyguladıkları hastalarda bu sürenin 8.5 dk olduğunu söylemişlerdir (14). Van Gessel ve ark SSA ile kalça cerrahisinde 10-12.5 mg % 0.5 bupivakain ile T 10 dermatomunda sensoriyal blok oluşturduğunu bildirmişlerdir (15). Demirel ve ark bupivakainle SSA uygulanan hastalarda T10 dermatomuna ulaşma zamanı 17.95±8.81 dk bulmuşlardır (16). Favarel ve arkadaşları SSA uyguladıkları yaşlı hastalarda T 10 sensoriyal blok zamanı 17.0±1.4 dk bulmuşlardır (17). Holmstrom ve ark KSEA uyguladıkları bir çalışmada T 10 dermatomunda sensoriyal blok zamanı 14.9±2.2 dk bulmuşlardır (18). KSEA yöntemi ile T 10 dermatomunda sensoriyal blok zamanını Wilhelm ve ark 7.85 dk, Barış ve ark ise 10.8 dk olarak tespit etmişler (11,19). Casati ve ark yaptıkları bir çalışmada T10'a ulaşma zamanı hiperbarik bupivakainle 10±4, hiperbarik levobupivakainle 10±5 ve hiperbarik ropivakainle 10±6 dk bulunmuştur (20). Wilhelm ve ark KSEA ile SSA tekniklerini karşılaştırdıkları bir çalışmada T 12 dermatomunda analjezi başlama zamanının her iki grupta da benzer olduğunu, T 12 seviyesi için SSA grubuna 3.2±1.0 ml, KSEA grubuna ise 9.7±5.0 ml % 0.5 bupivakain kullanıldığını bildirmişlerdir (21). Seli ve ark TKP cerrahisi geçirecek 41 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada SSA yöntemi kullanılarak levobupivakainin yeterli mimimum dozu 11.7 mg, cerrahi bitene kadar verilen ortalama levobupivakain dozu 15.2 mg bulunmuştur (22). Glaser ve ark yaptığı

çalışmada TKP ameliyatı geçirecek ve tek seferlik spinal anestezi yöntemi kullanılacak hastalarda levobupivakainin gereken dozu 17.5 mg olarak bulunmuştur (23). Bizim çalışmamızda her iki gruba da aynı miktarda levobupivakain kullandık ve T10 dermatomunda sensorial blok zamanını benzer bulduk.

Çalışmamızda hemodinamik parametre olarak SAB, DAB, OAB, KAH ve SpO_2 değerleri kullanılmıştır. SAB, DAB ve OAB değerleri her iki grupta da ilaç verilmeden önceki değerlere göre düşük seyretmiştir. SSA grubunun % 10'unda (20 hastanın 2'sinde), KSEA grubunun % 26'sında (19 hastanın 5'inde) tedavi gerektiren hipotansiyon olmuştur, bu istatiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da klinik açıdan önemlidir. KSEA grubunda daha fazla hipotansiyon olması bloğun rejyonal odasında yapılmasından, dolayısıyla hastanın bloğu yapıldığı halde sedyeden ameliyat masasına geçmesinden kaynaklanıyor olabilir, çünkü bu esnada hasta istenmeyen pozisyonlara girmektedir. Oysa SSA hastalarına kateterleri rejyonal odasında takılmasına rağmen lokal anestezikleri operasyon odasında uygulanmıştır, dolayısıyla bizler hastaların pozisyonunu uygun olan şekilde ayarlayabildik. Hipotansiyonu olan hastalar, idame sıvılarına ek olarak 5 ml/kg/sa kristaloid sıvı infüzyonu ve gerektiğinde 5 mg efedrin uygulanarak tedavi edilmiştir. SSA grubunun ortalama 16±29. dakikada, KSEA grubunun ise 12±23. dakikada efedrin ihtiyacı olan hipotansiyonu olurken, verilen ortalama dozlar 4±5mg ve 2±3 mg'dır ki bu anlamlı bir fark değildir. Hipotansiyon sempatik bloğa bağlıdır ve sensorial bloğun yükselmesiyle paralellik göstermiştir.

Birçok araştırmacı hemodinamik parametrelerdeki değişikliklerin sensorial blok düzeyine bağlı olduğunu göstermiştir (14,24,25,26). V Vilheim ve ark SSA ve KSEA yöntemlerini karşılaştırdıkları çalışmada; hemodinamik parametre olarak OAB ve KAH'ları kullanmışlardır (21). Bu parametrelerde SSA ve KSEA grupları arasında hemodinamik açıdan farklılık gözlemlememişlerdir. Hemodinamik parametrelerde farklılık olmamasını SSA'de düşük doz lokal anestezik ilaç kullanılmasına ve bu nedenle daha kontrollü yükselmesine, KSEA'de ise başlangıç subaraknoid lokal anestezik dozunun daha düşük olması ve epidural kateter ile seviyenin yükseltilmesine bağlı olduğunu ifade etmişlerdir. Reisli ve ark spinal anestezi ve SSA uyguladıkları çalışmada, spinal anestezi grubunun OAB değerlerinde, SSA grubuna göre anlamlı azalma olduğunu bildirmişlerdir (27). Lee ve ark spinal anestezi uygulayarak levobupikain ile rasemik bupivakaini kıyaslamışlar ve gruplar arasında hemodinamik değişikliklerde farklılık bulamamışlardır (28).

Bizim çalışmamızda preoperatif ve intraoperatif dönemde SAB, DAB, OAB ortalamaları SSA grubunda, KSEA grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Aslında bu pek de beklenmeyen bir sonuçtur. Bu, SSA grubundaki hastaların başlangıç SAB ve DAB ortalamalarının KSEA grubundaki hastaların SAB ve DAB değerlerine göre istatiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek olmasıyla, ayrıca SSA grubunda 13 hastanın ASA II, 3 hastanın ASA III iken, KSEA grubunda 11 hastanın ASA II, 1 hastanın ASA III olmasıyla, yine SSA grubunda yaş ortalamasının 64±4 iken, KSEA grubunda 61 ±11 olmasıyla açıklanabilir.

Çalışmamızda KAH başlangıç değerine göre genel olarak düşük seyretmekle birlikte iki grup arasında anlamlı fark yoktur. Atropinle tedavi gerektiren bradikardi oranı SSA grubunda % 10 (20 hastanın 2'sinde), KSEA grubunda % 15'dir (19 hastanın 3'ünde). Bu anlamlı bir fark değildir. SSA grubunda ortalama atropin verilme zamanı 26±30 dk; KSEA grubunda 5+13 dk'dır; verilen doz ortalaması ise SSA grubunda 0.4±0.5 mg; KSEA grubunda 0.1±0.2 mg'dır ve her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Kalp hızındaki değişiklikler kardiyoakselaratör liflerin blokajından çok venöz dönüşün ve kardiyak dolumun azalmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. KAH'daki düşüş preganglionik sempatik bloğun duysal anestezi düzeyine göre iki veya daha fazla dermatom üzerine çıkması ile açıklanmaktadır. Her iki grupta intraoperatif SpO_2 değerleri başlangıç değerlerine göre yükselmiştir. Bunun nedeni başlangıç kontrol SpO_2 değerleri tespit edildikten sonra, hastalara 3 L/dk maske ile oksijen verilmesidir.

Peroperatif komplikasyonlara baktığımızda bulantı SSA grubunun % 10'unda (20 hastanın 2'sinde), KSEA grubunun % 5.2'sinde (19 hastanın 1'inde) görülürken; kusma her iki grupta da görülmemiştir. Rejyonal anestezi uygulamalarında intraoperatif dönemde hipotansiyon, bulantı, kusma gibi yan etkiler preganglionik sempatik bloğa bağlı gelişirler. SSA ve KSEA yöntemlerini karşılaştıran V Vilheim ve Niemi de bizim çalışmamızda olduğu gibi bradikardi, hipotansiyon, bulantı ve kusma gibi yan etkilerin SSA ve KSEA grupları arasında farklılık göstermediğini bildirmişlerdir (21,29). Biz çalışmamızda peroperatif dönemde PSBA, idrar retansiyonu, kaşıntı ve solunum depresyonuna rastlamadık; ama SSA grubunda 1, KSEA grubunda 2 hastada tremor saptadık. Hastalara ısıtılmış serum vererek, ameliyat odasının ısısını arttırarak, açıkta kalan bölgelerini sıcak örtülerle kapatarak bu sorunla başa çıktık.

Motor bloğun düzeyi cerrahi rahatlık açısından önemlidir. Bizim çalışmamızda Bromage skalasına göre SSA grubunun % 10'unda (20 hastanın 2'sinde) 2, % 80'inde (20 hastanın 18'inde) 3; KSEA grubunun % 15'inde (19 hastanın 3'ünde) 2, % 85'ünde (19 hastanın 16'sında) 3 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında

motor blok açısından fark saptanmamıştır. Niemi ve arkadaşlarının SSA ve KSEA yöntemlerini karşılaştırdıkları çalışmalarda da motor blok düzeylerinin düzeylerinin benzer olduğu bildirilmiştir (29). Her iki grupta da benzer motor blok düzeylerinin görülmesi, subaraknoid aralığa başlangıçta eşit dozda lokal anestezik ilaç uygulanmasına bağlıdır. Burke ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada spinal anestezi için levobupivakain kullanmışlar ve tüm hastalarda tam motor blok bulmuşlardır (30). Lee ve arkadaşları spinal anestezi için levobupivakain ve rasemik bupivakain kullanmışlar ve motor blok açısından farklılık bulamamışlardır (28).

Çalışmamızda sensorial blok seviyelerine bakıldığında SSA grubunda ortalama en fazla T8; KSEA grubunda T7 seviyesinde duyu bloğu kaydedilmiştir. Bu istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Gruplar arasında postoperatif dönemde SAB, DAB, OAB, KAH ve SDS değerleri arasında farklılık saptanmamıştır. Niemi ve ark SSA ve KSEA yöntemlerini karşılaştırdıkları çalışmada, postoperatif hemodinamik parametrelerde farklılık olmadığını bildirmişlerdir (29). Postoperatif analjezide farklı rejyonal anestezi yöntemlerini karşılaştıran bir çok araştırmacı da yöntemler arasında belirgin hemodinamik farklılık olmadığını bildirmişlerdir.

Motor blok, intraoperatif dönemde istenilen bir özellik iken, postoperatif dönemde arzu edilmez. Postoperatif dönemde motor blok hastaların mobilizasyonunu engellediği gibi, hipotansiyon ve bradikardi gibi istenmeyen etkileri de beraberinde getirebilir. Bizim çalışmamızda SSA grubunda motor blok tam olarak ortalama 2 saatte; KSEA grubunda 90 dakikada kalktı. Postoperatif dönemde morfinle levobupivakaini kombine kullandığımız halde uzamış motor blok görülmedi. Casati ve ark postoperatif dönemde hasta kontrollü epidural levobupivakain infüzyonunu, rasemik bupivakain ve ropivakain infüzyonuyla kıyaslamış ve motor bloğun üç grupta aynı dönemde kalktığını belirtmişlerdir. Bazı araştırmacılar postoperatif dönemde lokal anestezik kullanıldığında motor blok gelişebileceğini ifade etseler de biz çalışmamızda böyle bir sorunla karşılaşmadık.

Gruplar arasında postoperatif VAS değerleri KSEA grubunda 9. sa hariç yüksek bulunmuştur. Bu durum istatiksel olarak da anlamlı olmaya yakındır ($p = 0.067$). Klinik açıdan da önemlidir, SSA grubuna HKA ortalama postoperatif 2.8±1. saatte; KSEA grubuna 1.6±1. saatte takılmıştır. Bu istatiksel olarak anlamlıdır. Ayrıca SSA grubunda ek analjezik ihtiyacı olmazken; KSEA grubunda 6 hastaya iv parasetamol verilmiştir. Möllman ve ark (48) postoperatif analjezide SSA ve KSEA'yi karşılaştırdıkları çalışmada erken postoperatif dönemde SSA yönteminin daha iyi analjezi sağladığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda SSA yöntemi postoperatif analjezi sağlamada KSEA yönteminden üstün bulunmuştur. Cord ve ark yaptığı bir çalışmada, kalça artroplastisi operasyonu yapılan hastalarda SSA grubuna postoperatif analjezi için 10 ml/24 sa hızında, SEA grubuna ise 2 ml/sa hızında gidecek şekilde % 0.25 izobarik bupivakain infüzyonu uygulanmıştır. SSA grubundaki hastaların % 90.2'sinde mükemmel analjezi oluştuğunu bildirilirken, bu oranın SEA grubunda % 21.6 olduğu, intratekal kateter kullanılarak istatistiksel olarak anlamlı derecede daha iyi postoperatif analjezi sağlandığı sonucuna varılmıştır. Gurlit ve ark kalça artroplastisi planlanan 59 hasta içeren bir çalışma yapmışlar ve SSA grubuna postoperatif analjezi amacıyla 1 ml bolusunu takiben 10 ml/24 sa hızında % 0.25 bupivakain infüzyonu, SEA grubuna ise 5 ml % 2 lidokainin bolus olarak verilmesinin ardından 4 ml/sa hızında % 0.25 bupivakain ve 0.001 mg/ml sufentanil infüzyonu uygulanmıştır (31). Postoperatif ilk 6 saatte 1. gruptaki hastaların % 43.3'ünün, 2. gruptaki hastaların % 37.9'unun komplet analjezi tarif ettiği, ayrıca postoperatif 72 sa boyunca yapılan analjezi takipleri sonucunda 2. grupta her saatte 1. gruba oranla ağrı skorlarının daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Bachmann ve ark, total kalça artroplastisi sonrası postoperatif analjezi sağlamak amacıyla 200 µg/24 sa hızında intratekal morfin infüzyonu kullanmışlar, ayrıca 8µg/sa morfin ile 1 mg/sa bupivakain kombinasyonunun intratekal infüzyonunun, bupivakainin yalnız başına 2 mg/sa hızıyla intratekal infüzyonuna göre daha az yan etki ile yeterli analjezi sağladığını bildirmişlerdir, iyi analjeziye ek olarak morfin-bupivakain kombinasyonunun daha az motor blok oluşturduğu ve bulantı kusma insidansında artışa yol açmadığı bildirilmiştir (32). Bu etkiyi muhtemelen kullanılan morfin dozunun düşük olmasına bağlamışlardır.

Postoperatif dönemde SSA grubunun % 15'inde (20 hastanın 3'ünde) hipotansiyon, % 5'inde (20 hastanın 1'inde) bradikardi, % 25'inde (5 hastada) bulantı, % 15'inde (20 hastanın 3'ünde) kusma, % 20'sinde (4 hastada) idrar retansiyonu, % 10'unda (2 hastada) tremor, % 25'inde (5 hastada) kaşıntı görülürken; KSEA grubunun % 21'inde (4 hastada) hipotansiyon, % 5.2'sinde (1 hastada) bradikardi, % 36'sında (7 hastada) bulantı, % 26'sında (5 hastada) kusma, % 31'inde (6 hastada) idrar retansiyonu, % 10'unda (2 hastada) tremor, % 21'inde (4 hastada) kaşıntı görülmüştür. Gruplar karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı farklılık göstermemişlerdir. Postoperatif analjezi için levobupivakainle birlikte morfin kullandığımız için

bulantı oranı fazladır. KSEA grubundaki 2 hastaya idrar sondası takılmış, ikisi de kalıcı olmamıştır. SSA grubunda böyle bir ihtiyaç olmamıştır.

Biz çalışmamızda PSBA, kauda ekuina sendromu ya da diğer nörolojik komplikasyonlara rastlamadık. Hastalar hipotansiyon olduğunda 5 ml/ kg/sa ek kristaloid infüzyonu ile tedavi edilmişlerdir. Kusma görülen hastalara bir kez 10 mg metoklopramid yapılmıştır. Kaşıntı kendiliğinden geçtiği ve tedavi gerektirecek kadar şiddetli olmadığı için ilaç verilmemiştir. Andres ve ark SSA uyguladıkları hastaların % 3.3'ünde başağrısı, % 6.6'sında bulantı ve kusma, % 3.3'ünde bel ağrısı görüldüğünü bildirmişlerdir (13). KSEA uygulamalarında duramater delinmesine bağlı başağrısı insidansını Dennison % 0.5, Cox % 0.6, Umey % 0 olarak bildirmişlerdir (33,34,35). SSA uygulamalarında duramater delinmesine bağlı başağrısı insidansını Hurley-Lambert % 0 - % 18, Deny ve ark % 0.85, Uçkunkaya ve ark % 2,7 olarak bildirmişlerdir (14,37,38). Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarda olduğu gibi postoperatif dönemde minör komplikasyonlar görülmüş ve gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Kwan ve ark yaptığı bir çalışmada, birinci gruba 2.2 ml % 0.5 izobarik bupivakain+0.4 ml serum fizyolojik (toplam 2.6 ml), ikinci gruba 2.2 ml % 0.5 izobarik bupivakain+0.2 mg morfin (toplam 2.6 ml) intratekal olarak verilmiştir (39). Postoperatif ağrı skorları karşılaştırıldığında ağrısız dönem kontrol grubunda ortalama 9 sa iken morfin grubunda 24 sa olarak bulunmuştur, intratekal morfin uygulamasının postoperatif ağrı kontrolünde oldukça yararlı bir teknik olduğunu bildirmişlerdir. Morfin uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla bulantı-kusma ile karşılaşılmış olup, kaşıntı şikayetine her iki grupta da birer hastada rastlanmıştır. Özalp ve ark yaptığı bir çalışmada, abdominal ve ortopedik operasyon planlanan 52 hastaya, 22 G kateter ve 27 G spinal iğne ile SSA uygulanmış, indüksiyonda 7.5 mg % 0.5 izobarik bupivakain başlangıç dozunun ardından istenilen duyu blok seviyesine ulaşılıncaya kadar 5 dk aralarla 2.5 mg % 0.5 izobarik bupivakain ek dozları verilmiştir. Postoperatif ağrı palyasyonu spinal kateterden titre edilerek verilen 200 μg morfin sülfat dozları ile sağlanmıştır. Postoperatif birinci günde kateterler çekilmiş ve 10 gün boyunca hastalar PSBA yönünden takip edilmiş, hiçbir hastada PSBA'na rastlanmadığı bildirilmiştir.

Sonuç olarak, diz ve TKP ameliyatlarında SSA ve KSEA ile hemodinami olumsuz yönde etkilenmeden yeterli cerrahi anestezi sağlanmaktadır. T10 dermatomunda sensorial blok oluşana kadar geçen süre benzer bulunmuştur. İki grup arasında KSEA grubu lehine sadece 1 dakikalık fark vardır. Her iki grupta da hastaların anestezi ve analjezi kalitesi ile motor blok düzeyleri benzerdir. Postoperatif analjezi sağlama yönünden SSA yöntemi bizim çalışmamızda daha başarılı bulunmuştur. HKA takılma zamanı SSA grubunda daha uzundur. Yani SSA yönteminde hastalar daha geç ağrı duymaya başlamıştır. Postoperatif komplikasyonlar KSEA grubunda daha sık görülmüştür. Sadece kaşıntı SSA grubunda daha fazladır. Her iki grupta da PSBA görülmemiştir. Her iki grupta da intraoperatif ve postoperatif dönemde hemodinamik ve solunumsal parametreler benzerdir. Diz ve TKP ameliyatlarında postoperatif komplikasyonların daha az olması ve analjezi kalitesinin daha iyi olması SSA yönteminin avantajlarıdır. Ancak hem SSA hem de KSEA yöntemleri diz ve TKP ameliyatlarında güvenle kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Valentin N, Lomholt B, Jensen JS, Hejgaard N, Kreiner S: Spinal or General Anaesthesia for Surgery of the Fractured Hip, Br. J. Anaesth 1986; 58: 284-291.

2. Atkinson RS, Rushman GB, Alfred Lee J.: History of intradural spinal analgesia. 11th. Edition. Butterworth Heinemann, Oxford, 1993; 691-719.

3. Chamberlain DP, Chir MB, Chamberlain DL: Changes in the skin temperature of the trunk and their relationship to sympathetic blockadge during spinal anaesthesia. Anesthesiology 1986; 65: 139-43.

4. Covino BG: Rationale for spinal anaesthesia. Int Anesth Clin 1989; 27: 8-12.

5. Kayhan Z.: Klinik Anestezi 3. Baskı. Logos Yayıncılık, istanbul, 2004; 503-523, 552-589,92

6. Collins VJ: Principles of Anaesthesiology 3rd. Edition Volum 1-2 Lea and Febrger Philadelphia, 1993; 12-63, 708-709, 1259-1262, 1445-1571.

7. Burgess FW, Perkins D, Walz E, Woiwood M, Lutz RL: A comparison of single dose vs continuous subarachnoid bupivacaine anesthesia for transurethral procedures. Anesth Analg 1990; 70: 43.

8. Gold BS, Bogestz S, Orkin FK, Drasner K: Continuous spinal anesthesia for ambulatory surgery patients. Anesthesiology 1989; 71: A722.

9. Albright, G.F., J. Thomas, G., Anaesthesia in Obstetric. 2th, Boston, 1986; 115-227, 275-325.

10. Rawal, N., Epidural and spinal agents for postoperative analgesia. Surg. Clin. North. Am., 1999; 79 (2): 313-344.

11. Barış S, Karakaya D, Kelsaka E ve ark.: Transüretral prostat rezeksiyonu yapılan hastalarda spinal, epidural ve tek doz kombine spinal epidural anestezinin karşılaştırılması. TARCM. 1999;27:282-286.

12. Uyar M, Eriş O ve ark.: Alt ekstremite cerrahisinde sürekli spinal ve sürekli epidural anestezinin karşılaştırılması. Ağrı Dergisi, 1996;8(4): 31-36.

13. Denny NM, Seiander DE: Continuous spinal anaesthesia (Review article) Br. J. Anaesth. 1998; 81: 590-597.

14. Lundorff L, Dich- Nielsen JO, Laugesen H, et al: Single -dose spinal anaesthesia versus incremental dosing for lower limb vasculer surgery.Acta Anaesthesio. 1999;43:405-410.

15. Van Gessel EF, Forster A, Schweizer A: Comparison of hypobaric, hiperbaric and isobaric solutions of bupivacain during continuous spinal anaesthesia. Anaesth Analg. 1991;72: 779-784.

16. Demirel CB,Katı i,Tuncer YC, Hüseyinoğlu ÜA, Silay E:Yaşlı hastalarda tek doz spinal anestezi ile sürekli spinal anestezi yöntemlerinin anestezik ve hemodinamik etkilerinin karşılaştırılması.TARCM.2001;29:563-569.

17. Favarel F.J., Garrigues MD, Sztark F, Petitjean E, Thicoipe M, Lassie P, Dabadie P.: Hemodynamic effects of spinal anaesthesia in the elderly: single dose versus titration through a catheter. Anaesth. Analg. 1996;82:312-316.

18. Holmstrom B,Rawal N,Arner S.:The use of central regional blocks in Sweden 1993-a nationwide survery(abstract)

19. Wilhelm S,Standi.:Continous spinal anesthesia vs combined spinal epidural anaesthesia technique in emergency surgery:the combined spinal epidural anaesthesia tecnique does not offer an spinal anaesthesia with a microcatheter.Anaesthesist.1997;46(11):938-940.

20. Casati A, Mozio E, Marchetti C, Vinciguerra F.: A prospective, randomized, double-blind comparison of unilateral spinal anesthesia with hyperbaric bopivacain, ropivacain, or levobupivacain for inguinal herniorrhaphy: Anesth Analg 2004; 99: 1387-92.

21. Wilhelm S, Standi T, Burmeister M, et al: Comparison of continuous spinal and combined spinal-epidural anaesthesia using plain bupivacain in trauma patients. Anaesth Analg. 1997; 85: 69-74.

22. Sell A, Olkkola K.T., Jalonen J, Aantaa R.: Minimum effective local anaesthetic dose of isobaric levobupivacaine and ropivacaine administered via a spinal catheter for hip replacement surgery. Br J Anaesth 2005, 94: 239-42.

23. Glaser C, Marhofer P, Zimpfer G, et al. Levobupivacaine versus racemic bupivacaine for spinal anesthesia. Anaesth Analg 2002; 94: 194-8.

24. Curelaru I. Long duration subarachnoid anesthesia with continuous epidural blocks. Praktische Anaesthesie Wiederbelebung und Intensivtherapie, 1979; 14: 71-78.

25. Labaille T, Benhamou D, Westermann J.: Haemodynamic effects of continuous spinal anaesthesia; a comparative study between low and high doses of bupivacaine. Rej Anaesth. 1992; 17. 193-196.

26. Klimscha W, Weinstabl C, Ilias W, et al.: Continuous spinal anaesthesia with a microcatheter and low dose bupivacaine decreases the hemodynamic effects of centroneuraxis block in elderly patients. Anaesth Analg. 1993; 77: 275-80.

27. Reisli R, Horasanlı E, Demirbilek S ve ark.: Tek doz spinal ve sürekli spinal anestezinin etkilerinin karşılaştırılması. TARCM. 1999;27:21-26.

28. Lee YY, Muchhai K, Chan CK.: Levobupivakain versus racemic bupivakain in spinal anaesthesia for urological surgery. Anaesth Intensive Care. 2003 Dec; 31 (6): 637-41.

29. Niemi L.Pitkanen M,Youminen M,et al:Technical problems and side effects associated with continous intratechal or epidural postoperative analgesia in patients undergoing hip arthroplasty.Eur J Anaestg. 1994; 11:469-474

30. Burke D, Kennedy S, Bannister J. Spinal anesthesia with 0.5 %S (-) -bupivacaine for elective lower limb surgery. Regional Anesthesia and Pain Medicine 1999, 24: 519-23.

31. Gurlit S.Reinhardt S.and Mollmann M,Continuous spinal anaesthesia or continuous epidural anaesthesiafor post-operative pain control after hip replacement?Eur J Anaesthesiol,2004.21(9):p.708-714

32. Bachmann M,et al.Intrathecal infusion of bupivacaine with or without morphine for postoperative analgesia after hip and knee arthroplasty.Br J Anaesth,1997.78(6):p666-670

33. Denny N, Masters R, Pearson D.Read J.Shhota M.Selander D:Postdural puncture headache after continuous spinal anaesthesia.Anaesth Analg.1987;66:791-804.

34. Cox M.Lawton G.Gowrie-Mohan S,Priest T.Arnold A.Morgan B.:Ambulatuary extradural analgesia.Br J Anaesth.1995;74:114

35. Dennison B.:Combined subarachnoid and epidural block for caesarean section.Can J Anaesth Soc. 1987;34:105-11

36. Butterworth J. Physiology of spinal anesthesia: What are the implications for management? Reg Anesth and Pain Med, 1998; 23 (4): 370-73.

37. Hurley R: Continuous spinal anesthesia. Int Anesth Clin 1989; 27: 46-50.

38. Denny N, Masters R, Pearson D.Read J,Shhota M.Selander D:Postdural puncture headache after continuous spinal anaesthesia.Anaesth Analg.1987;66:791 -804

39. Rawal, N., Epidural and spinal agents for postoperative analgesia. Surg. Clin. North. Am., 1999; 79 (2): 313-344.

Presentation ID/Sunum No= 70

Oral Presentation / Sözlü Sunum

The Effect of Esmolol on QT and QTc Time and Stress Hormones In Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery

Devrim Tanıl KURT [1], Neslihan ALKIŞ[2]

[1] Ankara City Hospital, Anesthesiology Department
[2] Ankara University Faculty of Medicine, Anesthesiology and Reanimation Department

Abstract

Background and objective: Beta-adrenergic receptor blockers are successfully used to reduce the sympathomimetic response to the induction of anesthesia, tracheal intubation and surgical stress. QT and QTc are easily available, inexpensive, and noninvasive parameter, and could also serve as an indicator in fatal arrhythmias such as ventricular tachycardia and fibrillation. This study aims to investigate the effects of esmolol administration in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery on hemodynamic variables, and QT, QTc and catecholamines in ECG. Method: Sixty patients were prospectively divided into two groups in a randomized manner: placebo and control. 100 mcg/kg/min esmolol infusion was started following 0.5 mg/kg bolus esmolol before the induction of anesthesia, and normal saline was infused in the control group. Etomidate 0.3 mg/kg and fentanyl 5 mcg/kg were administered to all patients during induction. Haemodynamic values of all cases were noted. Result: While no statistically meaningful differences were found between the groups for age, sex, body mass index, surgical and anesthesia times, and catecholamine levels, systolic blood pressure, mean blood pressure, diastolic blood pressure and cardiac output rate were lower in the esmolol group than the control group, with a statistically meaningful difference. The QTc values measured between the T1-T6 time points in the esmolol group were found to be meaningfully low ($p < 0.05$) compared with the placebo group. Conclusion: Tracheal intubation and sternotomy procedures following etomidate and fentanyl induction reduce the QTc interval. Esmolol infusion reduces this extension in the QTc interval, ensuring a better hemodynamic stabilization.

Keywords: Coronary artery bypass surgery, Esmolol, Electrocardiography

Background

The catecholamine level in circulation and the oxygen consumption of the myocardium increases in response to the pain caused by surgery, loss of volume, and stress. Tolerable by normal individuals, this condition leads to ischemia in individuals with coronary artery disease. Also, tachycardia and hypertension during the operation increases the oxygen need of the myocardium, worsening the condition (1,2).

Beta blockers are commonly used in improving adrenergic responses including tachycardia and hypertension developing intraoperative based on surgical stimulus (3,4). The use of long-acting intravenous beta blockers in patients with acute myocardial ischemia or infarct is limited, because the side effects of the drug cannot be quickly reversed in these patients (3-5). In such acute cases, it would be more convenient to use short-acting, titratable beta blockers (5).

The QT interval on the electrocardiography changes inversely proportionally to the cardiac rate. While increase cardiac rate causes a shortened QT interval, a reduced cardiac rate causes the QT interval to be prolonged. Therefore, the normality of the QT interval can be determined by correcting for the cardiac rate. The corrected QT interval (Corrected QT: QTc) is used much more than the QT interval measured in routine electrocardiography (ECG) analyses (6,7).

This study investigates the effects of esmolol administered at the induction of anesthesia and during sternotomy on myocardial protection and hemodynamic stability, on QT interval and QTc, and on noradrenaline and adrenaline levels in patients who were scheduled to undergo coronary artery bypass graft surgery.

Methods

This study was conducted at the Cardiac Surgery Operating Room, Department of Anesthesiology and Reanimation, and at the Department of Cardiac Surgery, Faculty of Medicine, Ankara University. 51 patients in the ASA II-III group who were scheduled to receive 18-85 age elective coronary bypass surgery were randomly divided into 2 groups after obtaining their consent forms.

Patients with unstable angina pectoris, severe diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, patients using anti-arrhythmic and adrenergic beta blocker, patients with an injection fraction <50% and an abnormal QTc time (>440ms) and with severe atrioventricular block were excluded from the study. Patients to be included in the study were instructed not to use alcohol and caffeine, and smoke 24 hours in advance. Intravenous 0.05 mg/kg midazolam (Dormicum ampoule® Roche, France) was administered to all patients

for premedication. Then, using a 20G venous catheter, intra-arterial monitoring was performed, with the first choice being from the non-dominant hand.

5-lead electrocardiogram, noninvasive blood pressure (NIBP), peripheral oxygen saturation (SpO_2), and end tidal CO_2 ($ET\text{-}CO_2$) pressures of the cases were monitored (Viridia CMS M1166A, Hewlett-Packard, Germany) and basal values were noted. Vascular access was established from the peripheral vein for all patients with a 20 gauge venous catheter after they were taken into the operating room, and 0.9% NaCl solution (8 mg/kg/hour) was started for all patients.

While 100 mcg/kg/min esmolol infusion was started (for 20 seconds) following 0.5 mg/kg intravenous bolus esmolol (Brevibloc®, Baxter, USA) before the induction of anesthesia in the esmolol group (Group E), normal saline was administered in the control group (Group K). Esmolol infusion was continued so that the cardiac rate is over 40/min or systolic blood pressure is over 80 mmHg.

Induction of anesthesia was started 5 minutes after the infusion of study drugs. Etomidate (Hypnomidate®, Johnson&Johnson USA) 0.3 mg/kg and fentanyl (Fentanyl®, Janssen-Cilag, Belgium) 5 mcg/kg were administered for the induction of anesthesia, and 0.1 mg/kg vecuronium (Norcuron ®, Schering Plough USA) was administered intravenous for tracheal intubation. The patient was kept ventilated with 100% oxygen until intubation. Laryngoscopy and intubation were performed at the third minute. After confirmation of the position of the endotracheal tube following intubation, sevoflurane (Sevorane®, Abbott, USA) was used as maintenance in an air mixture of 2 lt 50% O_2 + 2 lt 50%, maintaining end-tidal concentration at 2-3%.

Pre-induction (T0), 5 minutes after the infusion of study drugs (T1), 3 minutes after administration of vecuronium (T2), 1 minute (T3) and 5 minutes (T4) after intubation, pre-sternotomy (T5), 5 minutes after sternotomy (T6), cardiac output rate, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), mean blood pressure (MBP), and peripheral oxygen saturation (SpO2) values of all cases were noted. Again, 5-lead ECGs of all patients were taken at these time periods. Noradrenaline and adrenaline levels were measured in blood samples 5 minutes after the infusion of study drugs (T1), 5 minutes after intubation (T4), and 5 minutes after sternotomy (T6). All blood samples were assessed at the Central Endocrinology Laboratory of the Faculty of Medicine, Ankara University using the Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method.

Age, weight, height, and body mass index of patients were recorded. Operation time, anesthesia time, and extubation time were recorded. Period of stay at the intensive care unit and the hospital were recorded.

Blood sample was collected from each patient in dry tubes for the study. These samples were centrifuged at 3000 rpm for 10 minutes and serums were isolated. The serum samples were stored at -20 degrees centigrade. They were thawed on the study day and their adrenaline and noradrenaline levels were analysed using the ELISA method.

QT, QTc, and segment measurements were performed on ECG traces. The QT interval was corrected in the 5-lead electrocardiogram taken based on the cardiac output rate using *Bazett's* formula (QTc = QT/RR). And the RR interval was calculated by choosing a marked R wave, counting the small squares up to the R wave in the next cycle, and taking each small square as 0.04 sn. All measurements and calculations were done by the same person.

To statistically analyze the available data, normality was checked first for independent variables (SBP, DBP, MBP etc.) using the Kolmogorov Smirnov and Shapiro Wilk tests on the basis of groups to be compared, and parametric test variables were used. The analyses of groups based on the said variables were performed using the t-test in independent groups, and percentage changes between the first and last measurements were done to analyze change by groups at different time points. The results were summarized with descriptive statistics such as mean and standard deviation. $p=0.05$ was considered statistically significant. The Chi-square test was used to test the distribution of categorical variables of demographic characteristics by groups, and the results were expressed in frequencies and percentages. Changes in the two groups along the time points were visually expressed including the deviations with graphs drawn for each variable.

Results

Demographic data

The age, sex, weight, body mass index (BMI) values of the patients are shown in Table 1 with their standard deviation. No differences ($p > 0.05$) were found between the two groups for demographic data. No statistically meaningful difference ($p > 0.50$) was observed between the esmolol and placebo groups for the distribution of male and female sex.

Table 1 Demographic data

Group	**Esmolol**	**Placebo**	***p***
Age (years)[a]	60.2 ± 11.42	62.14 ± 10.32	0.55
Weight (kg)[a]	80.12 ± 13.15	79.65 ± 11.92	0.89
Height (cm)[a]	167.46 ± 9.81	168.70 ± 8.65	0.64
BMI[a]	28.54 ± 3.81	28.49 ± 3.00	0.96

[a] mean± SD

Heart rate values of groups

A review of heart rates revealed no statistically meaningful difference ($p > 0.05$) between the two groups at basal (T0), 5 minutes after the infusion of study drugs (T1), 3 minutes after the administration of vecuronium (T2), and before sternotomy (T5). And cardiac output rates were found to be meaningfully low ($p < 0.05$) in the esmolol group compared with the placebo group 1 minute (T3) and 5 minutes (T4) after intubation, and 5 minutes after sternotomy (T6). And in the placebo group, a statistically meaningful difference ($p < 0.05$) was found between the cardiac output rate values at basal (T0) and 1 minute (T3) after intubation, before sternotomy (T5). (Figure 1)

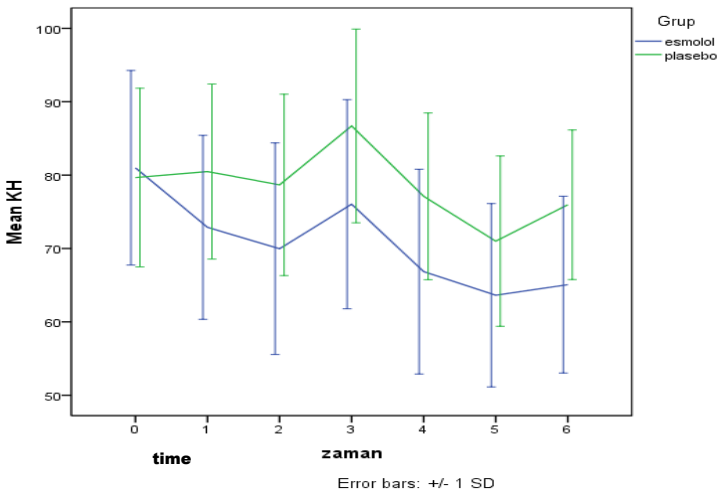


Figure 1. Changes in mean cardiac output rates in the groups

No severe bradycardia (cardiac output rate <50 pulses/min) was observed in the esmolol group except for in 2 patients. A review of the heart rate change rates at basal (T0) and 5 minutes after sternotomy (T6) for the esmolol and placebo groups revealed a statistically meaningful difference. A review of the mean blood pressures between the esmolol and placebo groups revealed a meaningfully high at basal (T0) diastolic blood pressure in the esmolol group. It was found to be lower ($p<0,05$) in the esmolol group than the placebo group 5 minutes after the infusion of study drugs (T1), 3 minutes after the administration of vecuronium (T2), 1

minute (T3) and 5 minutes (T4) after intubation, 5 minutes before (T5) and after (T6) sternotomy. In the placebo group, a statistically meaningful difference (p<0,05) was found in the MBP value between basal (T0) and 1 minute after intubation (T3) and before the sternotomy (T5) (Figure 2).

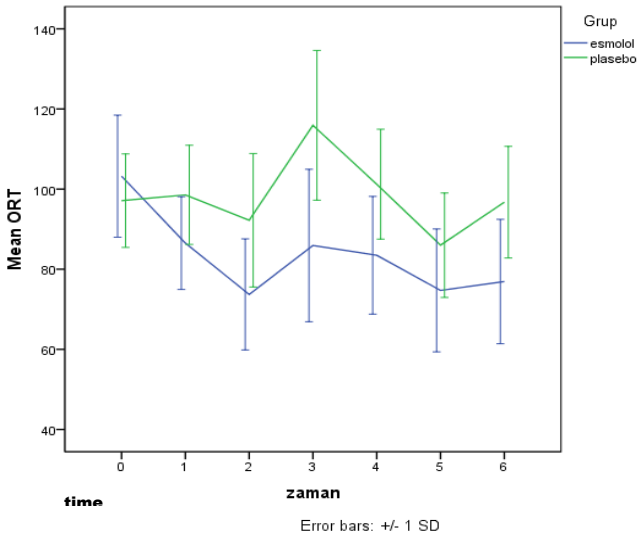


Figure 2. Changes in mean blood pressure values in the groups

Adrenaline and noradrenaline values of groups

No statistically meaningful difference (p<0,05) was found between the two groups in noradrenaline and adrenaline levels measured in blood samples harvested at basal (T0), 5 minutes after intubation (T4), and 5 minutes after sternotomy (T6) (Table 2).

Table 2. Adrenaline and noradrenaline levels

Group	**Esmolol**	**Plasebo**	***p***
T0			
Adrenalin	104.19	88.21	0.17
Noradrenalin	115.90	119.22	0.76
T4			
Adrenalin	139.98	133.49	0.69
Noradrenalin	190.75	175.01	0.35
T6			
Adrenalin	109.27	107.74	**0.01**
Noradrenalin	132.83	146.53	0.23

A comparison of the two groups in themselves revealed a statistically meaningful increase in the adrenaline value of the esmolol group at basal (T0) and 5 minutes after intubation (T4), with the difference 5 minutes after sternotomy (T6) being insignificant. And a statistically meaningful difference ($p < 0.05$) was found between the noradrenalin values in both time intervals.

QTc values of groups

A comparison of the QTc measurement values between the esmolol and control groups revealed that the QTc values measured 5 minutes after the infusion of study drugs (T1), 3 minutes after the administration of vecuronium (T2), 1 minute (T3) and 5 minutes (T4) after intubation, before sternotomy (T5), and 5 minutes after sternotomy (T6) were meaningfully lower ($p < 0.05$) in the esmolol group than the placebo group. And a analysis of the QTc value at basal (T0) showed no statistically meaningful difference ($p > 0.05$) between the two groups.

In the placebo group, a statistically meaningful difference ($p < 0.05$) was found between the QTc values at basal (T0) and 5 minutes after intubation (T4), before sternotomy (T5), and 5 minutes after sternotomy (T6) (Figure 3).

None of our patients developed an intraoperative acute coronary syndrome.

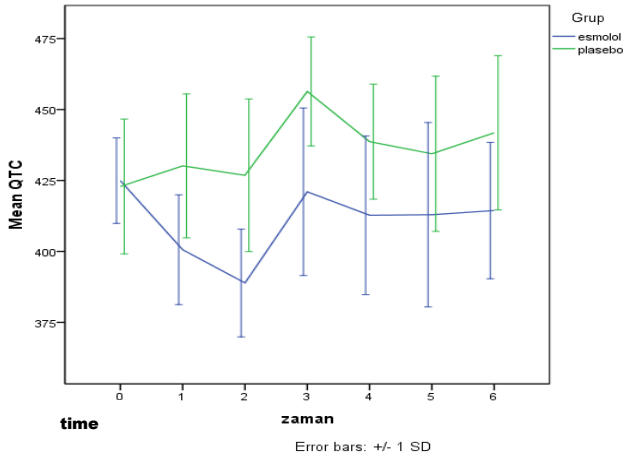


Figure 3. The distribution of QTc (msn) values and their comparison with the control values

Discussion

This study investigates the effects of esmolol administered at the induction of anesthesia and during sternotomy on myocardial protection and hemodynamic stability, on QT interval and QTc, and on noradrenaline and adrenaline levels in patients who were scheduled to undergo coronary artery bypass graft surgery.

An increase will be observed in the blood pressure and cardiac output rate in response to laryngoscopy and intubation (8). While these changes can be tolerated in normal healthy individuals, serious problems may show up in patients with limited cardiac reserves. Hypertension and tachycardia increase the oxygen need of the myocardium, reducing coronary perfusion times. Deep anesthesia, topical or intravenous lidocaine, direct acting vasodilators, alpha or beta adrenergic blockers, opioids, magnesium and calcium canal blockers are recommended in order to prevent unwanted changes in hemodynamic response (9).

The QT interval shows ventricular depolarization and repolarization. Since an extension in the QT interval causes life-threatening arrhythmias, mainly polymorphic ventricular tachycardia, the effects of drugs

used in anesthesia on QT have recently started attracting more attention and studies addressing this specific subject have increased (10).

Etomidate, as an intravenous anesthetic agent, causes minimal cardiovascular depression, and is a popular choice for the induction of anesthesia in patients with cardiac problems. In this study, etomidate was used as an induction agent together with muscle relaxant (vecuronium) that has opioid (fentanyl) and minimal cardiovascular side effects.

Commonly used anesthetic agents including sevoflurane, isoflurane and thiopental may induce the increases in QT and QTc. It has been demonstrated that sevoflurane blocks iKr channels in cardiac myocytes. And iKr (rapid delayed rectifier potassium channel) channels help the repolarizing current in many species during the third phase of the cardiac action potential cycle. Whyte et al. have demonstrated that sevoflurane with an end-tidal concentration of 3% caused a significant degree of extension in the QTc interval, and Kuensberg et al. showed that the QTc interval extended progressively in the induction and maintenance of anesthesia with sevoflurane (11,12). In their study, they increased sevoflurane concentration up to 6% in the induction of anesthesia. And Karagöz et al. demonstrated that the QTc interval did not extend when they used 2% sevoflurane in O_2 and nitrous oxide (N_2O) for the maintenance of general anesthesia (13]). In this study, 2% sevoflurane was used for the maintenance of anesthesia. We are of the opinion that the effect of sevoflurane will be minimal when it is used at a concentration of 2%.

Ay et al. reported that tracheal intubation significantly increased QTc dispersion in coronary artery patients regardless of the anesthetic agent (14).

Only succinylcholine extends QTc's interval from among the available neuromuscular blocker agents. Vecuronium was used in the study as muscle relaxant to avoid this effect. The sympathoadrenal hyperactivity caused by induction agents can change ventricular repolarization and cause an extension in the QTc interval (15). While, in the study, the QTc value in all measurement intervals in the placebo group except for the basal value was above 426 msn, it was below 421 msn in the esmolol group, with a statistically significant difference compared with the control group.

Figuerodo et al.'s meta-analysis has compared the efficacy of the various administration methods and doses of esmolol, resulting side effects, and its interactions with other drugs (16). This study contained a total of 72 publications and 2009 patients, and compared 11 different regimes and esmolol doses. As a result, it was found that the 200-300 mcg/kg/min infusion was the most effective regime after a loading dose of 500 mcg/kg/min for 4 minutes that reduced the cardiac output rate increase resulting from laryngotracheal intubation. They have also reported that the infusion route of administration reduced the incidence of side effects. Despite the difficulty in applying the infusion method, it was concluded that a useful method for the patient was more important than the difficulty in using the drug. In this study, it was found that the administration of 0.5 mg/kg esmolol for 20 seconds 5 minutes before the intubation in the form of 100 mcg/kg/min infusion following the loading dose maintained sufficient control in both heart rate and the blood pressure in combination with fentanyl.

Donald et al., in their multicenter study conducted in Canada, investigated the effects of individual use of esmolol 100 mgr, esmolol 200 mgr, and placebo and their use in combination with a small dose of opioid (fentanyl 2-3 mcg/kg or sufentanyl 0,3 mcg/kg) or medium dose of opioid (fentanyl 4-7 mcg/kg) at induction in preventing the hemodynamic developing secondary to laryngotracheal intubation (17). In this study, no differences were found between the esmolol 100 mg and esmolol 200 mg groups. It was concluded that both esmolol doses were effective on heart rate, but not sufficiently effective on systolic blood pressure. However, addition of small dose of opioid is recommended to achieve effects on systolic blood pressure. It was concluded that the use of medium dose of opioid in combination with esmolol led to hypotension. Similarly, in this study, the combination of esmolol and fentanyl was observed to maintain a more stable hemodynamics.

Korpinen et al., in their study, have demonstrated that 2 mg/kg esmolol prevented the extension of the QTc interval (18). Korpinen et al. reported a similar shortening in QTc interval following 1 mg/kg bolus and 200 mcg/kg/min infusion during propofol anesthesia (19). Hanci et al. investigated the effect of esmolol, lidocaine and fentanyl on P-wave dispersion (Pwd), QT and corrected QT (QTc) durations and hemodynamic responses to endotracheal intubation during propofol induction. They concluded that administration of esmolol before intubation prevents tachycardia and an increase in MAP, Pwd and QTc duration caused by laryngoscopy and tracheal intubation (20). If the bolus dose of esmolol is administered before the induction

of anesthesia, it proves insufficient in reducing the extension in QTc interval. In this study, we found that bolus and infusion immediately thereafter was a useful treatment for hemodynamic stability and the prevention of extension in the QTc interval.

The heart rate, arterial pressure, and the rise in the catecholamine level following laryngoscopy and intubation are regulated with the increase in sympathetic nervous system activity. Maguire et al., in their study on 20 ASA 2-3 patients, have compared the effects of alfentanil (10 mcg/kg) and esmolol (1.5 mg/kg) on endotracheal intubation (21). In both groups, they found an increase in adrenaline and noradrenaline levels after intubation, with a higher increase in noradrenaline level.

Gong et al., in a study investigating hemodynamic and catecholamine response to tracheal intubation, used 30 mcg/kg alfentanil and 2 mg/kg esmolol (22). They found that the increase in noradrenaline and adrenaline levels in the esmolol group was statistically meaningful, and that the increase in noradrenalin level in the alfentanil group was not statistically meaningful. Similar to the mentioned studies, we found statistically meaningful increases in post-intubation catecholamine levels.

As a result, in patients with cardiac problems, it becomes more important to prevent hypertension and tachycardia developing as a result of sympatoadrenergic response after laryngoscopy, endotracheal intubation and surgical stress. This response should be prevented in all patients receiving anesthesia. In this study, we concluded that the administration of esmolol, a very short-acting, cardioselective beta blocker, in the form of 100 mcg/kg/min infusion following a loading dose of 0.5 mg/kg added to the routine anesthesia protocol in patients who undergo CABS reduced the hemodynamic response to endotracheal intubation and surgical incision.

An extension is seen in QTc interval in these patients following intubation and sternotomy performed after induction of anesthesia with etomidate and fentanyl. The administration of esmolol in the form of infusion following bolus loading prevents the QTc interval to be extended. We found that esmolol did not affect the levels of adrenaline and noradrenaline in the blood following stress response, but reduced the catecholamine response on the heart.

As a result, esmolol infusion is effective in suppressing stress response secondary to laryngoscopy and intubation in patients with limited cardiac reserves who will undergo cardiac surgery. Esmolol also reduces the extension of the QTc interval, an indicator of arrhythmia in cardiac patients. Therefore, esmolol is one of the agents of choice in patients who were scheduled to undergo cardiac surgery as it does not cause an extension in QTc while suppressing stress response.

References:

1. Özcan N. Koroner Kalp Hastalıkları. 1ST edition. Ankara, GATA yayınları, 1997: 1-58, 473-532.
2. Kayhan Z. Kardiyovasküler Sistem ve Anestezi. Klinik Anestezi, 3RD edition , İstanbul: Logos yayıncılık, 2004: 307-351.
3. Safwat AM, Rertan JA, Misle GR, et al. Use of propranolol to control ratepressure product during cardiac anesthesia. Anesth Analg. 1981; 60: 732.
4. Kaplan JA, Dunbar RW. Propranolol and surgical anesthesia. Anesth Analg. 1976; 55:1.
5. Turlapaty P, Laddu A, Murthy S. Esmolol: A titratable short-acting intravenous beta blocker for acute critical care settings. Am Heart J. 1987; 114: 866-85.
6. Galen S, Wagner MD. Marrıott'un pratik elektrokardiyografisi. 10TH edition. USA, Lippincott Williams Wilkins: 2001: 3
7. Booker PD, Whyte SD, Ladusans EJ. Long QT syndrome and anaesthesia Review. Br J Anaesth. 2003; 90(3): 349–366.
8. Collins JV. Endotracheal Anaesthesia Basic Considerations. Principles of Anesthesiology, 3th Ed. Lea & Febiger, Philadelphia 1993: 460-468.
9. Morgan GE, Mikhail MS. Anaesthesia for patients with cardiovascular disease. Clinical Anesthesiology, 3th Ed. Appleton & Lange, Stamford 2002: 393-394.

10. Lindgren L, Yli- Hankala A, Randell T, Kirvela M, Scheinin M, Neuvonen PJ. Haemodynamic and cateholamine responces to induction of ananaesthesia and tracheal intubation: comparison between propofol and thiopentone. Br J Anaesth. 1993; 70: 306-310.

11. Whyte SD, Booker PD, Buckley DG. The effects of propofol and sevoflurane on the QT ınterval and transmural dispersion of repolarization in children. Anesth Analg. 2005; 100: 71-77.

12. Kuensberg E, Loeckinger A, Kleinsasser A, Lindner KH, Puehringer F, Hoermann C. Sevoflurane progressively prolongs the QT interval in unpremedicated female adults. Eur J Anaesth. 2000; 17: 662-664.

13. Karagoz AH, Basgul E, Celıker V, Aypar U.The effect of inhalational anaesthetics on QTc interval. Eur J Anaesth. 2005; 22(3): 171-174.

14. Ay B, Fak AS, Toprak A, Göğü YF, Oktay A. QT dispersion increases during intubation in patients with coronary artery disease. J Electrocardiol. 2003; 36(2): 99-104.

15. Yıldırım H, Adanır T, Atay A, Katircioglu K, Savacı S.The effects of sevoflurane, isoflurane and desflurane on QT interval of the ECG.Eur J Anaesth. 2004; 21(7): 566-570.

16. Figueredo E, Garcia-Fuentes EM. Assessment of the efficacy of esmolol on the haemodynamic changes induced by laryngoscopy and tracheal intubation: a meta-analysis. Acta Anaesth Scand. 2001; 45(8): 1011–22.
17. Donald RM, Raymond JM, Wynands JE, Jeremy H.: Bolus Administration of Esmolol for Controlling the Hemodynamic Response to Tracheal Intubation: The Canadian Multicentre Trial Can J Anaesth. 1991; 38(7): 849-858.

18. Korpinen R, Saarnivaara L, Siren K, Sarna S. Modification of the haemodynamic responses to induction of anaesthesia and tracheal intubation with alfentanil, esmolol and their combination. Can J Anaesth. 1995; 42(4): 298-304.

19. Korpinen R, Sımola M, Saarnıvaara L. Effect of esmolol on the heart rate, arterial pressure and electrocardiographic changes during laryngomicroscopy. Acta Anaesth Scand. 1997; 41: 371-375.

20. Hancı V, Yurtlu S, Karabağ T, Okyay D, Hakimoğlu S, Kayhan G, Büyükuysal Ç. Effects of esmolol, lidocaine and fentanyl on P wave dispersion, QT, QTc intervals and hemodynamic responses to endotracheal intubation during propofol induction: a comparative study. Rev Bras Anestesiol. 2013; 63(3): 235-244.

21. Maguire A, Thompson JP, Guest C, Sadler PJ, Strupish JW, West KJ. Comparison of the effects of intravenous alfentanil and esmolol on the cardiovascular response to double-lumen endobronchial intubation. Anaesthesia. 2001; 56(4): 319-325.

22. Gong Z, Luo A. Effects of alfentanil and esmolol on hemodynamic and catecholamine response to tracheal intubation. Chin Med Sci J. 1999; 14(3): 189-19

Presentation ID/Sunum No= 72

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Ekstraperitonel Sezeryan, Hasta İcin Güvenli ve Konforlu Mu'

Asst. Prof. Dr. Onur Karaaslan[1]
[1]*Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi*

Giriş

Ekstraperitoneal sezaryen doğumun (EPCD) trans peritoneal sezaryen doğumdan (TPCD) daha güvenli ve rahat olduğunu göstermeyi amaçladık.

Materyal & Metod

EPCD veya TPCD yapılan 60 hasta bu çalışmaya dahil edildi. Şüpheli plasental invazyon anomalilesi (plasenta akreata, inkreata veya perkreata), plasenta previa, orta hat uterin insizyon öyküsü, çoğul gebelikler, geçirilmiş sezaryen, geçirilmiş abdominal cerrahi, 34. gebelik haftasından önce doğum veya fetal makrozomi (tahmini fetal ağırlık > 4500 g) olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmada; operasyon süresi, operasyon sırasında bulantı ve kusma, postoperatif bulantı ve kusma, analjezik ilaçların sayısı, postoperatif omuz ağrısı, postoperatif gaz / defekasyona çıkma süresi, tam kan sayımı (CBC), üriner disfonksiyon ve yenidoğan sonuçları değerlendirilmeye alınmıştır.

Bulgular

TPCD hastaları, TPCD grubuna göre önemli ölçüde daha fazla intraoperatif bulantı (10%'a karşı 33.3%, p=0.03) ve postoperatif kusma (0%'a karşı 13.3%, p=0.04) olduğu tespit edildi. İki grup arasında intraoperatif kusma ve postoperatif bulantı oranları açısından anlamlı fark izlenmedi (p=0.282). TPCD'de operasyon süresi EPCD gruplarına göre daha kısaydı (25.5 dakikaya karşılık 28.7 dakika, p=0.01). Operasyon sonrasında EPCD'de TPCD grubuna göre anlamlı olarak daha az analjezik ilaç kullanıldı (p=0.01). Defakasyon için postoperatif geçen süre, EPCD grubunda TPCD grubuna göre anlamlı olarak daha kısaydı (p=0.042). Ameliyat sonrası omuz ağrısı ve mobilizasyon için geçen süre iki grup arasında benzerdi. İki grup arasında ameliyattan altı hafta sonra üreiner semptomlarda anlamlı fark yoktu (p=0.690). Gruplar arasında yenidoğan sonuçları arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

Sonuç

EPCD, sezaryen hastalarında postoperatif ağrı, analjezik gereksinimi, bulantı, kusma ve bağırsak disfonksiyonunu komplikasyon oranlarını arttırmadan, azaltmaktadır.

Tables:

Table 1. Clinical and demographic features of patients

BMI = Body mass index, CPD = Cephalopelvic disproportion, GHT = Gestational hypertension

Variable	**EPCD n:30** Mean±SD or (%)	**IPCD n:30** Mean±SD or (%)	**P value**
Age	24,83 ± 3,38	25,17 ± 3,39	0.651
BMI	26,57 ± 3,08	26,3 ± 2,79	0.783
Gestational age at delivery	37,47 ± 1,59	37,07 ± 1,68	0.384
Cesarean Indication			0.897
Breech presentation	9 (%30)	10 (%33,3)	
CPD	6 (%20)	6 (%20)	
Failure of labor	6 (%20)	4 (%13,3)	
GHT	4 (%13,3)	5 (%16,7)	
Fetal Anomalies	5 (%16,7)	5 (%16,7)	

Table 2: Maternal and neonatal outcomes of patients

	TPCD n:30 Mean±SD, n(%) or Median (Range)	**EPCD n:30** Mean±SD, n(%) or Median (Range)	P value
Intraoperative nausea	10 (% 33,3)	3 (%10)	0.030
Intraoperative vomiting	5 (% 16,7)	1 (%3,3)	0.088
Postoperative nausea	6 (% 20)	3 (% 10)	0.282
Postoperative vomiting	4 (% 13,3)	0 (% 0)	0.040
Shoulder pain	10 (% 33,3)	8 (% 26,7)	0.576
Preoperative Hemoglobin	11,95 ± 1,45	11,74 ± 1,26	0.530
Postoperative Hemoglobin	10,72 ± 1,04	10,44 ± 1,41	0.351
Preoperative Platelet	227133 ± 72381	233700 ± 73668	0.773
Postoperative Platelet	204300 ± 70966	206333 ± 67934	0.906
Preoperative White Blood Cells	10,790 ± 1,640	10,547 ± 1,928	0.620
Postoperative White Blood Cells	14,100 ± 2,540	14,523 ± 3,342	0.723
Apgar 1. Minute	8 (6-9)	8 (5-9)	0.403
Apgar 5. Minute	9 (7-10)	9 (7-10)	0.414
Flatulation time (min.)	14,8 ± 4,4	14,9 ± 5,04	0.870
Defecation time (min.)	19,83 ± 4,2	22,87 ± 5,8	0.042
Operation time (min.)	25,5 ± 4,3	28,27 ± 3,6	0.010
Birthweight (grams)	3214 ± 370	3201 ± 347	0.953
Uriner seymtomps	4 (% 13,3)	3 (% 10)	0.690
Analgesics	2,97 ± 0,718	2,27 ± 0,691	0.001
Postoperative Shoulder pain	10 (%33,3)	8 (%26,7)	0.576

Presentation ID/Sunum No= 76

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Ürotelyal Karsinomlarda Mikropapiller ve Sarkomatoid Morfolojinin HER-2 ile İlişkisi

Büşra Erşan Erdem[1], Bora Gürel[2]

[1]Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, Ordu, Türkiye
[2]The Institue of Cancer Research, London, UK

Özet:

HER-2, tip I transmembran büyüme faktörü reseptörüdür, mesane tümörlerinde kötü prognostik belirteç olduğu bildirilmiştir. HER-2 ekspresyonun ileri evre, yüksek tümör derecesi ve mikropapiller morfolojiyle ilişkili olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda ürotelyal karsinom (ÜK)'nin agresif seyirli, tanı anında ileri evrede olan, metastaz yapma potansiyeli yüksek 2 alt tipi olan mikropapiller tip ürotelyal karsinom (MİTÜK) ile sarkomatoid tip ürotelyal karsinom (SATÜK) olgularında HER-2 ekspresyonunun morfolojiyle ilişkisini ve bu olgulardaki kötü prognozun HER-2 ile bağlantısını incelemek istedik. Çalışmamıza 18 MİTÜK ve 18 SATÜK tanılı olgu ile mikropapiller ve sarkomatoid alanlara komşu klasik yüksek dereceli invaziv ÜK odaklarından oluşan "iç kontrol" grubu olguları ve aynı yaş, cinsiyet ve patolojik evrede farklı hastalara ait klasik yüksek dereceli invaziv ÜK tanılı "dış kontrol" grubu olguları alınmıştır. 1 SATÜK vakasında, iç kontrol grubu için uygun örnek bulunmadığı için alınamamıştır. MİTÜK'lerde; 10 vakada (%55,5) skor 0, 2 vakada (%11,1) skor 1+, 1 vakada (%5,6) skor 2+, 5 vakada (%27,8) skor 3+ HER-2 ekspresyonu izlendi. MİTÜK iç kontrol grubunda; 9 vakada (%50) skor 0, 2 vakada (%11,1) skor 1+, 1 vakada (%5,6) skor 2+, 6 vakada (%33,3) skor 3+ idi. MİTÜK dış kontrol grubunda; 11 vakada (%61,1) skor 0, 2 vakada (%11,1) skor 1+, 1 vakada (%5,6) skor 2+, 4 vakada (%22,2) skor 3+ idi. SATÜK olgularında HER-2 ekspresyonu görülmedi. SATÜK iç kontrol grubunda; 15 vakada (%88,2) skor 0, 1 vakada (%5,9) skor 2+ , 1 vakada (%5,9) skor 3+ idi. SATÜK dış kontrol grubunda, 8 vakada (%44,4) skor 0, 2 vakada (%11,2) skor 2+, 8 vakada (%44,4) skor 3+ idi. İstatiksel sonuçlara göre; SATÜK ile dış kontrol grubu (p=0,01), SATÜK iç ve dış kontrol grupları (p=0,01), MİTÜK ve SATÜK'ler arasında (p=0,003), MİTÜK ve SATÜK vakalarının iç kontrol grupları arasında (p=0,04) anlamlı fark izlendi. Çalışmamızda, MİTÜK ile klasik invaziv yüksek dereceli ÜK'ler arasında HER-2 ekspresyonu açısından fark izlenmediğinden, bulgularımız mikropapiller morfolojiyle HER-2 arasında ilişki olmadığını düşündürmektedir. Ayrıca çalışmamızda, SATÜK vakalarının hiçbirinde HER-2 ekspresyonu görülmemiştir. SATÜK'lerdeki agresif gidişatın, HER-2 ekspresyonu ilişkili olmadığı, hatta ekspresyon kaybının sarkomatoid morfoloji için spesifik olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: ürotelyal karsinom, mikropapiller, sarkomatoid, HER-2

2.Giriş:

HER-2, hücre içi sinyal yollarını aktive eden bir tip I transmembran büyüme faktörü reseptörüdür. HER-2, tirozin kinaz ailesine ait 185-kDa'lık bir transmembran proteini olup geni kromozom 17q21'de bulunur.[1] Klasik ÜK'lerde HER-2 amplifikasyonu ve HER-2 aşırı ekspresyonu tespit edilmiş ve aşırı ekspresyon mekanizmasının esas olarak HER-2 geninin amplifikasyonu olduğu bulunmuştur.[2] Yakın zamanda yapılan çalışmalar, HER-2 proteini aşırı ekspresyonu veya gen amplifikasyonunun ÜK'lerin %10-75'inde mevcut olduğu bildirilmiştir.[3-5]

Mikropapiller tip ürotelyal karsinom (MİTÜK) ve sarkomatoid tip ürotelyal karsinom (SATÜK)'ler, klasik ÜK'ye oranla daha nadir görülen ve daha agresif seyirli alt tiplerdir. ÜK'nin bu iki alt tipi, invazyon ve

metastaz potansiyelleri yüksek tümörler olup, tanı anında hemen herzaman ileri evrededirler. Bu tümörlerin klasik ÜK'ye göre daha kötü prognozlu seyretmelerinin sebebi merak konusu olmuş ve moleküler patogenezleri irdelenmiştir. Ancak agresif ve metastatik seyirli alt tiplerin çoğunun tanı anında kasa invaziv olması ve kasa invaziv ürotelyal karsinomlarla aynı moleküler yolaklar üzerinden gelişmeleri, araştırmacıları bu tümörlerin agresif seyrinin moleküler yolaklar dışındaki daha farklı nedenlerini irdelemeye yönlendirmiştir. Bu nedenle çalışmaların bir bölümünü de mesane tümörlerinde HER-2 ekspresyonun kötü prognoz ile ilişkisinin değerlendirilmesi oluşturmaktadır. Literatürde mesane kanserinde HER-2 ekspresyon artışının, daha erken zamanda rekürrens, yüksek derece ve daha kötü prognoz ile orantılı olduğunu bildiren çalışmalar yanısıra herhangi bir ilişki tespit edemeyen yayınlar da mevcuttur.[6,7]

Biz de çalışmamızda, mikropapiller ve sarkomatoid tip ÜK'lerde HER-2 ekspresyonunu değerlendirmeyi ve bu 2 alt tipin kötü prognozu ile HER-2 ekspresyonunun ilişkisini araştırmak istedik

3.Gereç-Yöntem:

3.1. Vaka Grubunun Tanımlanması

Çalışmamız kapsamında 2000-2017 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Laboratuvarı'na gönderilen transüretral rezeksiyon materyalleri, hasta dosya ve patoloji rapor kayıtları üzerinden incelendi. Toplam 21 tane MİTÜK ve 19 tane de SATÜK tanısı alan olgu tespit edildi. Bu vakaların preparatları arşivden çıkarılarak 2 patolog tarafından (BE ve BG) yeniden incelendi ve 3 MİTÜK vakası ile 1 SATÜK vakası teknik nedenlerden ötürü (blokta dokunun bitmesi) çalışma dışında bırakıldı. Böylece çalışmaya 18 MİTÜK vakası ile 18 SATÜK vakası kabul edildi.

Çalışmamızda doku mikrodizin (tissue microarray) yöntemi kullanılmış olup MİTÜK grubu için 18 MİTÜK örneğinin belirgin mikropapiller morfolojideki alanlarından alınan doku silindirleri yanı sıra, "iç kontrol" grubu için bu mikropapiller tümöre komşu klasik yüksek dereceli invaziv ÜK odaklarından 18 örnek ve "dış kontrol" grubu için ise aynı yaş, cinsiyet ve patolojik evrede farklı hastalardan alınan 18 adet klasik yüksek dereceli invaziv ÜK örnekleri bloğa gömüldü.

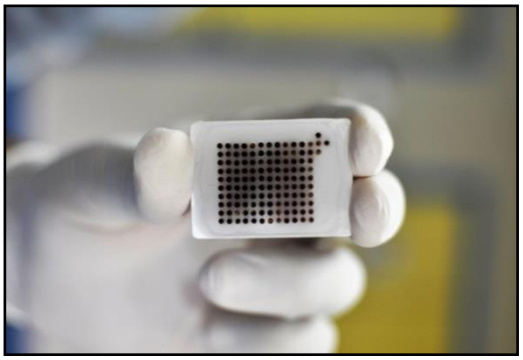
SATÜK grubu için ise belirgin sarkomatoid morfolojideki alanlarından 18 SATÜK örneği, iç kontrol olarak yine herbir vaka için sarkomatoid alanlara komşu klasik yüksek dereceli invaziv ÜK odaklarından 17 örnek (1 vakanın iç kontrole uygun tümör odakları izlenmediği için) ve dış kontrol için 18 örnek alındı. Bu şekilde doku mikrodizinlerine dahil edilen örnek sayısı MİTÜK+iç kontrol+dış kontrol için 54; SATÜK+iç kontrol+dış kontrol için 53'tür. Toplamda 72 hastadan 107 örnek çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2. Doku Mikrodizin Yöntemi ile Blok Hazırlanması

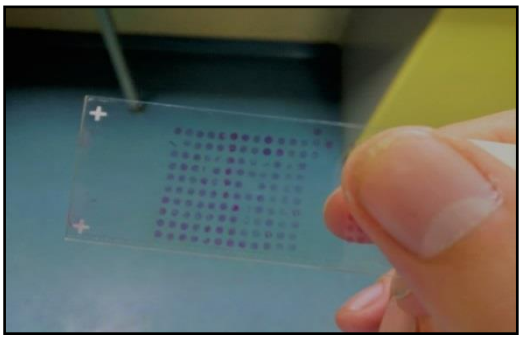
Her bir vaka (18 adet MİTÜK ve 18 adet SATÜK) için Hematoksilen ve Eosin (H&E) boyalı lamlarında tümörün genel morfolojisini (mikropapiller veya sarkomatoid) temsil eden en az 1,2 mm²'lik üç alan ile iç kontrol grubunu temsil edecek iki alan işaretlendi (1. Çizim). Dış kontrol bloklarında da 1,2 mm²'lik ikişer alan işaretlendi. Parafin blokta 0,3 mm'lik aralıklarla 1.2 mm²'lik 154 boşluk açıldı ve işaretlenmiş olan bu alanların bloklarından 1,2 mm²'lik dokular 14x11 matriksine göre, mikrodizin bloklarındaki boşluklara doku arrayer kullanılarak yerleştirildi (2. Çizim). Her bir mikrodizin bloğuna bu yöntemle 18 vaka (3'er kor) ile iç kontrol (2'şer kor) ve dış kontrol (2'şer kor) grupları yerleştirildi. MİTÜK için 1 blok SATÜK için 1 blok hazırlandı (3. Çizim). Sonrasında H&E ve immünohistokimyasal çalışmalar için kesitler alındı (4. Çizim).

1. Çizim. Örnek alınacak alanın lam üzerinde belirlenmesinden sonra parafin bloktan örnek alınacak yerin işaretlenmesi.

2. Çizim. Parafin blokta işaretlenmiş alandan örneğin alınıp mikrodizin bloğuna gömülmesi



3. Çizim. Doku mikrodizin bloğuna dokuların gömülmüş hali



4. Çizim. Mikrodizin bloğundan kesilerek hazırlanmış Hematoksilen ve Eosin boyalı lam

3.3. İmmünohistokimyasal Boyama

İmmunohistokimya çalışmaları için tüm doku, mikrodizin bloklarından Poly-L-Lysine ile kaplı lamlara 4 mikron kalınlığında seri kesitler hazırlandı. Kesitler ksilen ile deparafinize edildikten sonra, dereceleri azalarak ilerleyen bir şekilde etanol çözeltileri ile muamele edilerek rehidrate edildi. ‘‘Antijen retrieval’’ işlemi, kesitler sodyum sitrat tampon çözeltisinde (pH=6) 100ºC’de 4 dakika bekletilerek yapıldı. Endojen peroksidaz aktivitesi, kesitlerin %3 derişimde H_2O_2 çözeltisinde 15 dakika bekletilmesi ile önlendi. Daha sonra kesitler anti-HER-2 (c-erbB2/HER-2/neu, klon:Ab-17, 1/200, Lieca Biosystems, Newcastle, UK) antikoru ile 1,5 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası streptavidin-biotin kompleksi ile konjuge ikincil antikor (UltraVision Detection System Large Volume anti-Polyvalent, HRP, LabVision, Fremont, CA, USA) ve kromojen (AEC Substrate System, LabVision, CA, USA) kullanılarak birincil antikor görünür hale getirildi.

3.4. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

İmmünohistokimyasal çalışma yapılan preparatlar 2 patolog (BE ve BG) tarafından beraber değerlendirildi. HER-2 için skor 3+ meme tümörü dokusu pozitif kontrol ve HER-2 skor 0 meme tümörü dokusu negatif kontrol olarak seçilip boyandı. HER-2 immünreaktivitesi meme tümöründe kullanıldığı şekilde ASCO/CAP kriterlerine göre değerlendirildi[8]:

0 : Mebranöz boyanma yok veya <%10 hücrede zayıf, zor fark edilen, tam halka şeklinde olmayan(parsiyel) mebranöz boyanma var.

1+: >%10 hücrede zayıf, zor fark edilen, tam halka şeklinde olmayan(parsiyel) membranöz boyanma var.

2+: >%10 hücrede zayıf-orta tam halka şeklinde membranöz boyanma,

3+: >%10 hücrede kuvvetli tam halka şeklinde membranöz boyanma var.

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (25.-75. persantil), kategorik değişkenler ise frekans (yüzdelikler) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için Mann Whitney U Testi, Kruskal Wallis Tek Yönlü Varyans Analizi ve Dunn çoklu karşılaştırma testi ile belirlendi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ise Fisher Exact Ki-kare, Yates Kikare ve Monte Carlo Kikare analizi ile değerlendirildi. İki yönlü hipotezlerin testi için $p<0.05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

4.Bulgular:

Çalışmamızdaki 18 MİTÜK vakasının 15'i (%83,3) erkek olup 3'ü (%16,7) kadın idi. 18 SATÜK vakasının ise 13'ü (%72,2) erkek, 5'i (%27,8) kadın idi. Her 2 grup tümörde de sayıca erkek baskınlığı izlenmektedir. Sarkomatoid ile mikropapiller tip ÜK alt tipleri ile cinsiyet arasında istatiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p=0,69).

MİTÜK vakalarında ortalama yaş 69,5(39-89) olup 25.-75. persentil değerleri sırasıyla 58,75 ve 75'di. SATÜK olgularında da ortalama yaş 69,5(43-91) ve persentil değerleri sırasıyla 66,75 ve 85,25'di.

11 MİTÜK vakasının (%61,1) patolojik evresi 1 (kasa invaziv olmayan) olup, 7 vakanın (%38,9) evresi 2 (kasa invaziv)'dir. SATÜK vakalarında evre 1 tümörü olan 10 vaka (%55,6), evre 2 tümörü olan ise 8 vaka (%44,4) vardır. Tümörün patolojik evresi ile alt tip arasında anlamlı fark izlenmedi (p=1) (1. Çizelge). Evre 1 olan 11 MİTÜK vakasının 7'sinin TUR materyalinde muskularis propria olmadığı için evre 1 olarak tanı aldığı izlendi. Aynı şekilde evre 1 olarak kabul edilen 10 SATÜK vakasının hiçbirinin TUR materyalinde muskularis propria örneklenmediği için evre 1 olarak kabul edildiği tespit edildi. Bu vakalarda TUR sonrası sistektomi operasyonu yapılıp yapılmadığı arşiv kayıtlarından incelendiğinde; 18 MİTÜK vakasından sadece 5 tanesinde sistektomi yapılmış olduğu ve 5 vakanın da TUR materyalindeki evrelerden yüksek evrelere sahip olduğu izlendi. SATÜK vakalarının 5 tanesinde sistektomi uygulanmış olup sadece 1 vakada biyopsiye göre yüksek evre tespit edildi.

1. Çizelge. MİTÜK VE SATÜK Vakalarının Klinikopatolojik Özellikleri

	MİTÜK (n=18)	SATÜK (n=18)	P değeri
Yaş			
Ortalama değer	69,5	69,5	-
25-75. persantil	58,75-75,00	66,75-85,25	
Cinsiyet			
Kadın	3 (%16,7)	5(%27,8)	0,69
Erkek	15(%83,3)	13(%72,2)	
Evre			
Kas invazyonu olmayan (pT≤1)	11(%61,1)	10(%55,6)	1
Kas invazyonu olan (pT>1)	7(%38,9)	8(%44,4)	

MİTÜK: Mikropapiller tip ürotelyal karsinom; SATÜK: Sarkomatoid tip ürotelyal karsinom

MİTÜK vakalarında, HER-2 ekspresyonu 10 vakada (%55,5) skor 0 olarak izlenmiş olup 2 vakada (%11,1) skor 1+, 1 vakada (%5,6) skor 2+ , 5 vakada (%27,8) ise skor 3+ idi (5. Çizim). MİTÜK vakalarının

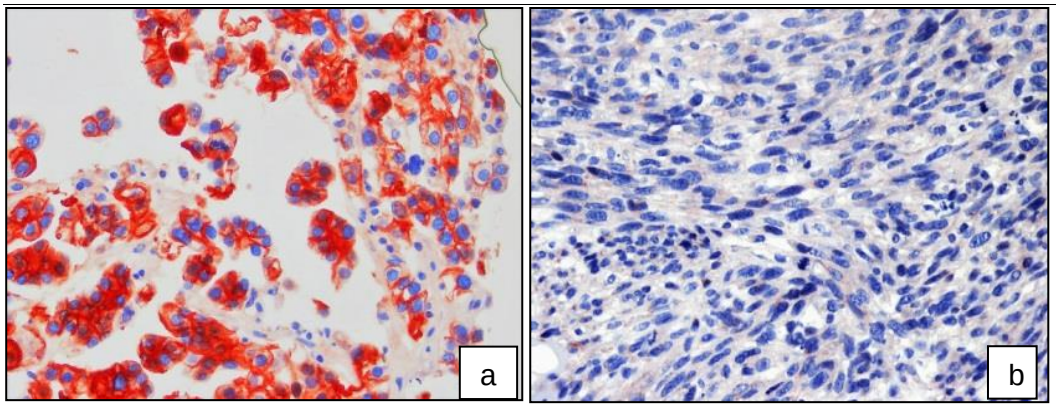
iç kontrol grubunda ise 9 vakada (%50) skor 0, 2 vakada (%11,1) skor 1+, 1 vakada (%5,6) skor 2+, 6 vakada (%33,3) ise skor 3+ boyanma izlendi. Dış kontrol grubunda, 11 vakada (%61,1) skor 0 iken, 2 vakada (%11,1) skor 1+, 1 vakada (%5,6) skor 2+, 4 vakada (%22,2) ise skor 3+ idi. MİTÜK ile iç kontrol ve MİTÜK ile dış kontrol grubu arasında fark yoktu (p=1). İç ve dış kontrol grupları arasında da anlamlı fark görülmedi (p=0,94).

SATÜK olgularındaki HER-2 ekspresyonu değerlendirildiğinde ise hiçbir vakada boyanma görülmedi (5. Çizim), 18 vakada ekspresyon (%100) skor 0 olarak izlendi. SATÜK vakalarının iç kontrol grubunda ise 15 vakada (%88,2) skor 0, 1 vakada (%5,9) skor 2+ , 1 vakada (%5,9) ise skor 3+ idi. Dış kontrol grubunda, 8 vakada (%44,4) skor 0 iken, 2 vakada (%11,2) skor 2+ boyanma, 8 vakada (%44,4) ise skor 3+ idi. SATÜK ile iç kontrol grubu arasında fark bulunmadı (p=0,22). SATÜK ile dış kontrol grubu arasında ise önemli fark izlendi (p=0,01). İç ve dış kontrol grupları arasında da fark görüldü (p=0,01).

MİTÜK'lerdeki HER-2 ekspresyonunun SATÜK'lere oranla daha fazla vakada görülmesi nedeniyle bu 2 grup arasında istatistiksel olarak önemli fark bulundu (p=0,003). MİTÜK ve SATÜK vakalarının iç kontrol grupları arasında da anlamlı fark izlendi (p=0,04). Ancak dış kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlılık görülmedi (p=0,2)(2. Çizelge).

2. Çizelge. MİTÜK ve SATÜK olgularında HER-2 ekspresyonu

	HER-2 Skor				P değeri
	0	1+	2+	3+	
	n %	n %	n %	n %	
MİTÜK(n=18)	10(55,5)	2(11,1)	1(5,6)	5(27,8)	0,003
SATÜK(n=18)	18(100)	0	0	0	
MİTÜK iç kontrol (n=18)	9(50)	2(11,1)	1(5,6)	6(33,3)	0,04
SATÜK iç kontrol (n=17)	15(88,2)	0	1(5,9)	1(5,9)	
MİTÜK dış kontrol (n=18)	11(61,1)	2(11,1)	1(5,6)	4(22,2)	0,2
SATÜK dış kontrol (n=18)	8(44,4)	0	2(11,2)	8(44,4)	



5. Çizim: a)MİTÜK olgusunda HER-2 ile diffüz kuvvetli membranöz boyanma=Skor 3+ ekspresyon (İmmünhistokimya x200), b) SATÜK olgusunda HER-2 ile negatif reaksiyon=Skor 0 (İmmünhistokimya x200)

5.Tartışma:

Mesane kanserlerinin büyük bir kısmını ÜK'ler oluşturmakta olup, ürotelyumun ve dolayısı ile ürotelyal tümörlerin diferansiyasyon yeteneğinin yüksek olması birçok alt tipin ortaya çıkmasına yol açmıştır. Yapılan çalışmalar ÜK alt tiplerinin büyük bir kısmının klasik ÜK'ye oranla daha sık rekürrens, daha hızlı progresyon ve daha kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermektedir.[9] Ancak bu agresif gidişatın bu tümörlerin differansiasyonundan mı yoksa tümörün zaten tanı anında yüksek dereceli ve yüksek evrede olmasından mı kaynaklandığı konusunda net bilgi yoktur. Ek olarak bazı histolojik alt tiplerin (ÜK, lenfoepitelyoma benzeri alt tip gibi) tedavisinde klasik ÜK'lere göre farklılıkların mevcut olması da ÜK'nin alt tip histolojisinin tanınmasının klinik önemini arttırmaktadır.

MİTÜK ve SATÜK gibi histolojik alt tipler tanı anında yüksek dereceli, ileri evreli ve genellikle metastatiktirler. Literatürde bu iki alt tip ile ilgili birçok çalışma yapılmış ve çeşitli sonuçlar elde edilmiş olup, ortak kanı bu tümörlerin agresif seyirli olduklarıdır. Bu yüzden çalışmalar, bu alt tiplerin neden daha agresif seyrettiklerini belirleme ve bunlara yönelik etkin tedavi yöntemlerini geliştirme üzerine yoğunlaşmıştır. En çok üzerinde durulan konu, radikal cerrahiye gitmeden uygulanabilecek etkili tedavi yöntemleri olmuştur. Yapılan çalışmalarda klasik ÜK'lerde, HER-2 amplifikasyonu ve HER-2 aşırı ekspresyonu tespit edilmesi üzerine tedavide anti-HER-2 reseptör antikoru (trastuzumab) kullanımı gündeme gelmiştir. Ayrıca meme tümörlerinde olduğu gibi HER-2'nin mesane kanserinde de kötü prognoz ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Mesane kanserinde, HER-2 ekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olduğunu bildiren yayınlar yanı sıra herhangi bir korelasyonun olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur.[7,10,11] ÜK'lerde %0-59 arasında değişen HER-2 geni amplifikasyonu ve %21 ile %89 arasında değişen HER-2 reseptör proteini aşırı ekspresyonu tespit edilmiştir.[7,12] Bu oransal çeşitliliğin görülmesi, çalışmaları HER-2 aşırı ekspresyonuna işaret edebilecek karakteristik morfolojik özelliklerin olup olmadığını araştırmaya yönlendirmiştir. Bu güne kadar yapılan çalışmaların bulguları, mikropapiller morfoloji ile HER-2 arasında ilişki olduğunu göstermektedir.[3]

Tschui ve ark.[3] çalışmasında 13 MİTÜK vakasının 10'unda (%77) skor 3+ HER-2 ekspresyonu tespit edilmiştir. Behzaoğlu ve ark.[1] çalışmasında da benzer şekilde MİTÜK'lerin %56'sında skor 3+ HER-2 ekspresyonu izlenmiştir. Aynı çalışmada klasik invaziv ÜK'lerin de %36'sında 3+ ekspresyon görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise 18 MİTÜK vakamızın 5'inde (%27,8) 3+ ekspresyon, 1 vakada (%5,6) ise skor 2+ ekspresyon izlendi. Dış kontrol grubu olarak seçtiğimiz yüksek dereceli 18 ÜK'lerin 1 tanesinde (%5,6) skor 2+ iken, 4 vakada (%22,2) ise 3+ ekpresyon görüldü. Bu açıdan MİTÜK ile yüksek dereceli klasik ÜK arasında HER-2 ekspresyonu açısından fark izlenmedi (p=1). Literatür bulgularının aksine, mikropapiller morfolojideki tümördeki HER-2 ekspresyonun klasik invaziv ÜK'den farklılık göstermediği tespit edildi.

Çalışmamızda, SATÜK ve klasik yüksek dereceli invaziv ÜK vakalarındaki HER-2 ekspresyonunu da karşılaştırdık. Çalışmamızdaki 18 SATÜK vakasının hiçbirinde HER-2 ekspresyonunun olmaması (skor 0) değerli bir bulgudur. Bizim çalışmamızın bulgularını destekler şekilde Behzatoğlu ve ark.[1] çalışmasında 5 SATÜK vakasının hiçbirinde skor 3+ boyanma görülmemiştir. Wang ve ark.[13] çalışmasında da 8 SATÜK vakasının hiç birinde HER-2 amplifikasyonu izlenmemiştir. Bu sonuçlar bağlamında SATÜK'lerde HER-2 ekspresyonun olmadığı ve tedavide anti-HER-2 reseptör antikoru (trastuzumab) kullanımın yararlı olmayacağı aşikardır.

Ayrıca SATÜK iç kontrol grubunda da 15 vakada (%88,2) boyanma izlenmezken, 1 vakada 3+ boyanma görülmesi SATÜK'lerdeki HER-2 ekspresyon kaybının sadece sarkomatoid morfolojideki alanlarda değil, buna komşu klasik yüksek derceli invaziv ÜK alanlarında görüldüğünü göstermektedir. Bu bulgu sayesinde SATÜK'lerdeki HER-2 ekspresyonun, tümörün henüz sarkomatoid morfoloji kazanmadığı dönemlerden itibaren kaybedildiğini akla getirmektedir.

SATÜK dış kontrol grubunda ise 8 vakada 3+ boyanma, 2 vakada ise 2+ boyanma izlenmektedir. Dış kontrol grubunda SATÜK'e oranla belirgin anlamlılıkta (p=0,01) HER-2 ekspresyonunun görülmesi, klasik yüksek dereceli invaziv ÜK'de HER-2 ekspresyonun azımsanmayacak oranda olduğu ve bu yüzden tedavide önemli bir yer kaplayabileceğini destekler niteliktedir.

Mesane kanserlerinde HER-2 ekspresyonun kötü prognostik faktör olduğu ve SATÜK'lerin de kötü prognoza sahip oldukları düşünülürse; SATÜK'lerin agresif seyrinin HER-2 ekspresyonu ile ilişkili olmadığını, hatta ekspresyon kaybının bu morfolojik alt tipdeki önemini gündeme getirmektedir.

6.Sonuç ve Öneriler:

MİTÜK vakalarına ait bulgularımız, literatür bulgularının aksine, mikropapiller histolojik alt tip ile klasik invaziv yüksek dereceli ÜK'ler arasında HER-2 ekspresyonu açısından fark olmadığını göstermektedir. SATÜK vakalarımızın hiçbirinde HER-2 ekspresyonu görülmemesi ise, SATÜK'lerdeki agresif gidişatın, HER-2 ilişkili olmadığı düşüncesi ortaya çıkmaktadır. Aynı zamanda hiçbir SATÜK vakasında HER-2 ekspresyonun izlenmemesi, SATÜK alt tipi için HER-2 ekspresyon kaybının karakteristik olabileceğini düşündürmektedir.

Kaynakça:

1. Behzatoğlu K, Yörükoğlu K, Demir H, Bal N. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Overexpression in Micropapillary and Other Variants of Urothelial Carcinoma. *Eur Urol Focus*. 2016:1-6.
2. Nicholson R., Gee JM., Harper M. EGFR and cancer prognosis. *Eur J Cancer*. 2001;37:9-15.
3. Tschui J, Vassella E, Bandi N, et al. Morphological and molecular characteristics of HER2 amplified urothelial bladder cancer. *Virchows Arch*. 2015;466(6):703-710.
4. Caner V, Turk N Sen, Duzcan F, et al. No strong association between HER-2/neu protein overexpression and gene amplification in high-grade invasive urothelial carcinomas. *Pathol Oncol Res*. 2008;14(3):261-266.
5. Fleischmann A, Rotzer D, Seiler R, Studer UE, Thalmann GN. Her2 amplification is significantly more frequent in lymph node metastases from urothelial bladder cancer than in the primary tumours. *Eur Urol*. 2011;60(2):350-357.
6. Bellmunt J, Werner L, Bamias A, et al. HER2 as a target in invasive urothelial carcinoma. *Cancer Med*. 2015;4(6):844-852.
7. Laé M, Couturier J, Oudard S, Radvanyi F, Beuzeboc P, Vieillefond A. Assessing HER2 gene amplification as a potential target for therapy in invasive urothelial bladder cancer with a standardized methodology: Results in 1005 patients. *Ann Oncol*. 2009;21(4):815-819.
8. Farshid, G., Dhatrak, D., Gilhotra, A. *et al*. The impact of 2018 ASCO-CAP HER2 testing guidelines on breast cancer HER2 results. An audit of 2132 consecutive cases evaluated by immunohistochemistry and in situ hybridization. *Mod Pathol* 33, 1783–1790 (2020).
9. Linder BJ, Boorjian SA, Cheville JC, et al. The Impact of Histological Reclassification during Pathology Re-Review—Evidence of a Will Rogers Effect in Bladder Cancer? *J Urol*. 2013;190(5):1692-1697.
10. Olsson H, Fyhr I-M, Hultman P, Jahnson S. HER2 status in primary stage T1 urothelial cell carcinoma of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol*. 2012;46(2):102-107.
11. Chen PC, Yu HJ, Chang YH, Pan CC. Her2 amplification distinguishes a subset of non-muscle-invasive bladder cancers with a high risk of progression. J Clin Pathol. 2013;66:113–9 .
12. Latif Z, Watters AD, Dunn I, Grigor K, Underwood MA, Bartlett JMS. HER2/neu gene amplification and protein overexpression in G3 pT2 transitional cell carcinoma of the bladder: a role for anti-HER2 therapy?
13. Wang X, MacLennan GT, Zhang S, et al. Sarcomatoid carcinoma of the upper urinary tract: clinical outcome and molecular characterization. *Hum Pathol*. 2009;40(2):211-217

Presentation ID/Sunum No= 90

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Parotidektomi Sonuçlarımızın Retrospektif Analizi

Sedat Alagöz[1]

[1]*Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB Kliniği*

Özet

AMAÇ : Tükürük bezindeki tümörler tüm vücuttaki tümörlerin %3 kadarını, baş-boyun bölgesinde görülen tümörlerin ise %5 ile 10'unu oluşturmaktadır. Tükrük bezinde kitlesi olan hasta ultrasonografik inceleme, bilgisayarlı tomografi ve/veya manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilerek, ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile kitlenin prognozu hakkında fikir sahibi olunabilmektedir. İİAB düşük maliyetli, kolay uygulanabilen çabuk sonuç veren ve tanısal değeri yüksek bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Parotis bezi tümörlerinde cerrahi rezeksiyon tedavinin esasını oluşturur. MATERYAL VE METOD : Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB Kliniği'ne ocak 2017 ile ocak 2021 tarihleri arasında parotiste kitle şikayeti ile başvurmuş ve parotidektomi operasyonu uygulanan 50'si kadın ve 50'si erkek olmak üzere toplam 100 hastanın dosya verileri retrospektif olarak incelenmiştirBULGULAR : Çalışmaya 50'i(%50) kadın, 50'i(%50) erkek olmak üzere 100 hasta dahil edildi. Yüzeyel lob tümörü olan hastaların yaş aralığı 18 ile 84 arasında değişmekle birlikte ortalaması 47,95 ± 16,33'idi. Derin lob tümörü olan hastaların yaşları 25 ile 83 arasında değişmekle birlikte ortalaması 51,72 ± 14,64'idi.Hastalardan 48'inde(%48) kitle sağda iken 52'inde(%52) solda idi. SONUÇ : Sonuç olarak parotis bezi tümörlerinin tedavisinde selim olanlarda parsiyel yüzeyel parotidektomi veya yüzeyel parotidektomi yeterli bir tedavidir. Habis tümörlerde ise yüzeyel veya total parotidektomi uygulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Parotis Bezi , Neoplazmlar , Tükürük Bezleri

Retrospective Analysis Of Our Parotidectomy Results

Abstract

OBJECTIVES : Tumors in the salivary gland make up 3% of all tumors in the body, and 5 to 10% of tumors in the head and neck region. The patient with a mass in the salivary gland can be evaluated by ultrasonographic examination, computed tomography and / or magnetic resonance imaging methods, and an idea about the prognosis of the mass can be obtained with fine needle aspiration biopsy (FNAB). FNAB is accepted as a low cost, easy to apply, quick result and high diagnostic value. Surgical resection is the mainstay of treatment in parotid gland tumors. MATERIALS AND METHODS : Adana City Training and Research Hospital ENT Clinic between January 2017 and January 2021 with the complaint of mass in parotid, and the file data of a total of 100 patients, 50 women and 50 men, who underwent parotidectomy operation were retrospectively analyzed. RESULTS : 100 patients, 50 (50%) female and 50 (50%) male, were included in the study. Although the age range of patients with superficial lobe tumors ranged from 18 to 84, the mean was 47.95 ± 16.33. Although the ages of the patients with deep lobe tumors varied between 25 and 83, the mean was 51.72 ± 14.64. 48 (48%) of the patients had the mass on the right, while 52 (52%) were on the left. CONCLUSION: In conclusion, partial superficial parotidectomy or superficial parotidectomy is an adequate treatment for benign parotid gland tumors. Superficial or total parotidectomy should be applied in malignant tumors.

Keywords : Parotid Gland , Neoplasms , Salivary Glands

GİRİŞ

Tükürük bezindeki tümörler tüm vücuttaki tümörlerin %3 kadarını, baş-boyun bölgesinde görülen tümörlerin ise %5 ile 10'unu oluşturmaktadır. Tükürük bezinden kaynaklanan tümörler her iki cinsiyette eşit sıklıkta görülür ve 20-60 yaş aralığı en sık görüldüğü dönemdir. Bu tümörlerin %75-80'i parotis bezi kaynaklıdır. Parotis bezi tümörlerinin %80'i benign olup, bunların %75'i pleomorfik adenom, %15-20'si Warthin tümör, %10'u da diğer benign tükürük bezi tümörlerinden meydana gelmektedir. Parotis bezinden köken alan en sık malign tümör ise mukoepidermoid karsinomdur.(1)

Tükrük bezinde kitlesi olan hasta ultrasonografik inceleme, bilgisayarlı tomografi ve/veya manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilerek, ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile kitlenin prognozu hakkında fikir sahibi olunabilmektedir. İİAB düşük maliyetli, kolay uygulanabilen çabuk sonuç veren ve tanısal değeri yüksek bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Parotis bezi tümörlerinde cerrahi rezeksiyon tedavinin esasını oluşturur. Selim tükürük bezi tümörlerinde tedavi yüzeyel parotidektomi iken, derin lobu tutan tümörlerde veya malign tümörlerde total parotidektomidir. (1,2)

MATERYAL METOD

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB Kliniği'ne ocak 2017 ile ocak 2021 tarihleri arasında parotiste kitle şikayeti ile başvurmuş ve parotidektomi operasyonu uygulanan 50'si kadın ve 50'si erkek olmak üzere toplam 100 hastanın dosya verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Dosya verilerinden demografik bilgileri, kitlenin yerleşimi, peroperatif İİAB sonucu, uygulanan cerrahi yöntemi ve histopatolojik sonucu kaydedilmiştir. Bu veriler yüzeyel ve derin lobta yerleşimlerine göre istatistiksel olarak karşılaştırılacaktır. Çalışmamız için, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır.(21/10/2020,SAYI : 68 , KARAR NO :1110)

İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 21.0 istatistik paket programı (deneme sürümü) ile yapılacaktır. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma değerleri dikkate alınarak sunulacaktır, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzdeleriyle verilecektir. Kategorik yapıdaki değişkenlerin analizi için Ki-kare testi kullanılacaktır, sürekli yapıdaki değişkenler için normal dağılıma uygunluk kontrolü Shapiro-Wilks ve Kolmogorov-Smirnov testleri ile kontrol edilecektir ve normal dağılıma uyan değişkenler için parametrik testler kullanılacaktır. Normal dağılıma uymayan değişkenler için ise parametrik olmayan istatistiksel testler kullanılacaktır. Tüm analizler için istatistiksel anlamlılık düzeyi (p değeri) 0,05 olarak alınacaktır.

BULGULAR

Çalışmaya 50'i(%50) kadın, 50'i(%50) erkek olmak üzere 100 hasta dahil edildi. Yüzeyel lob tümörü olan hastaların yaş aralığı 18 ile 84 arasında değişmekle birlikte ortalaması 47,95 ± 16,33'idi. Derin lob tümörü olan hastaların yaşları 25 ile 83 arasında değişmekle birlikte ortalaması 51,72 ± 14,64'idi.

Hastalardan 48'inde(%48) kitle sağda iken 52'inde(%52) solda idi.

İİAB sonuçları Tablo 1 ' de özetlenmiştir.

Tablo 1 : İİAB

MALİGNİTE ŞÜPHESİ	PLEOMORFİK ADENOM	WARHTİN TÜMÖRÜ	LENF NODU	SCHWANNOM	LİPOM
32	30	28	5	4	1

Uygulanan cerrahi yönteme göre hastaların 73'üne(%73) yüzeyel parotidektomi, 23'üne(%23) total parotidektomi ve 4'üne(%4) radikal parotidektomi uygulanmıştır.

Histopatolojik inceleme sonucuna göre yüzeyel lobda en sık pleomorfik adenom görülürken, derin lobta ise warthin tümörü görülmüştür.(Resim 1 , Resim 2)

Resim 1 : Yüzeyel Lob

		Frekans	Yüzde
Yüzeyel Lob Tümörü	Pleomorfik Adenom	38	50,7
	Whartin	22	29,3
	Reaktif Lenf Nodu	10	13,3
	Pleomorfik Adenom Ex Karsinom	1	1,3
	Onkositoma	2	2,7
	Mukoepidermoid Karsinom	1	1,3
	Lipom	1	1,3

Resim 2 : Derin Lob

Derin Lob Tümörü	Pleomorfik Adenom	1	4,0
	Whartin	10	40,0
	Schwannom	4	16,0
	Reaktif Lenf Nodu	4	16,0
	Granülomatoz	4	16,0
	SCC	1	4,0
	Asinik Hücreli Karsinom	1	4,0

TARTIŞMA

Tükürük bezi tümörleri vücuttaki tüm neoplazmların %3'ünü, baş boyun tümörlerinin ise %5-10'unu oluşturur ve en sık görüldüğü dönem 20-60 yaşları arasındadır. Her iki cinste eşit sıklıkta görülür. Tükürük bezi kökenli bütün tümörlerin %80'i parotis bezindedir. Minör tükürük bezi tümörleri genellikle (%65) habis karakterde olmasına rağmen, parotis bezinden kaynaklanan tümörler %80 oranında selim yapıdadır. İyi huylu tümörler genellikle uzun süreden beri var olan ve yavaş büyüyen tümörlerdir. Parotiste meydana gelen tükürük bezi tümörlerinin %80'i benign karakterdedir. Parotis bezinden kaynaklanan tümörlerin %80'ini pleomorfik adenom oluşturur. İkinci en sık benign tümör ise Whartin tümörüdür. Parotis bezinden en sık kaynaklanan malign tümör ise mukoepidermoid karsinomdur.(2,3)

Karabağ ve ark.'nın (2020) çalışmasında, parotis bezinde kitle sebebiyle ameliyat edilen 67 hastanın 29'u(%43) kadın, 38'i(%57) erkek ve yaş ortalamasının 59 olduğu belirtilmiştir.(2) Özbay ve ark.'nın(2016) 115 parotiste kitle nedeniyle opere ettikleri hasta üzerinde yaptıkları çalışmada malign tümör görülme yaş ortalaması 61.1, benign tümör görülme yaş ortalaması 42.9 olarak belirtilmiştir.(4) Arda ve ark.'nın(2002) yaptıkları çalışmada benign tümör yaş ortalamasını 41, malign tümör yaş ortalamasını 49 bulmuşlardır. (5)

Bizim çalışmamızda 100 hastanın 50'si kadın, 50 'si ise erkek idi. Yüzeyel lob tümörü olan hastaların yaş aralığı 18 ile 84 arasında değişmekle birlikte ortalaması 47,95 ± 16,33'idi. Derin lob tümörü olan hastaların yaşları 25 ile 83 arasında değişmekle birlikte ortalaması 51,72 ± 14,64'idi.

Shuanzeng ve ark'nın(2017) derlemesinde İİAB sonuçlarını histopatolojik verilerle birleştirmişler ve İİAB'deki her grubun malignite oranını belirlemişlerdir. Buna göre non-diagnostik olanların ortalama malignite oranı %25, nonneoplastik olanların %10.2, benign olanların %3.4, malignite potansiyeli belirsiz olanların %37.5, malignite şüphesi olanların %58.6, malign olanların %91.9'dur.(7)

Karabağ ve ark.'nın (2020) çalışmasında, parotidektomi yapılan 67 hastanın ameliyat sonrası sonuçlarına göre 58'i(%86,5) benign(Pleomorfik adenom, Whartin, Sebase lenfadenom, Siyalolitiyazis), dokuzu(%13,5) malign tanı almıştır. Benign olguların %52'sini pleomorfik adenom, ikinci sıklıkta görülen benign tümörün ise Whartin tümörü olup benign tümörlerin %43'ünü oluşturduğu bildirilmiştir.(2) Koçyiğit ve ark. (2017) çalışmasında parotis kitlelerinin %75,4'ünün pleomorfik adenoma, %18,5'inin Warthin tümörü olduğu belirtmiştir.(1) Sarıoğlu ve ark.'nın (1996) tükürük bezi tümörlerinin %78,9'unun parotiste yerleştiğini ve %76,5'inin pleomorfik adenoma olduğunu, Warthin tümörünün %7,69 oranında görüldüğünü bildirmiştir.(6) Görür ve ark.'nın Benign tümörlü hastalarda kitlenin parotis bezinde lokalize olduğu bölgeye bakıldığında; 172 (%84,7) hastada süperfisyal lobda, 15 (%7,4)'inde derin lobda, 16 (%7,9)'sında da hem süperfisyal hem derin lobda lokalize olduğu gözlendi.(8)

Bizim çalışmamızda, histopatolojik inceleme sonucuna göre yüzeyel lobda en sık pleomorfik adenom görülürken, derin lobta ise warthin tümörü görülmüştür. Çalışmamızda , parotidektomi tipi ile Lob derinliği arasında istatistksel olarak anlamlı ilişki vardır ($p<0.001$).Yüzeyel lob tümörlerinde süperficial parotidektomi , Derin lob tümörleridne total parotidektomi , yine Derin lob tümörlerinde radikal parotidektomi istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla yapılmıştır . Sol tarafa radikal ve süperficial parotidektomi , sağ tarafa da total parotidektomi istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla yapılmıştır . ($p=0,016$) Sağ tarafta malign tümöral lezyonlar istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla görülmüştür.($p=0,037$) Preop İİAB sonucu ile postop patoloji sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ama bu ilişki zayıftır.($p=0,01$) Preop benign olarak saptanan 67 hasta postop olarak da benign saptanmıştır . Preop İİAB sonucunda malign veya malignite şüphesi saptanan 32 hastanın postop patoloji sonucunda 3 tanesi malign , 29 tanesi benign olarak saptanmıştır .

Parotis tümörlerinde tedavi cerrahidir. Yapılması gereken en minimal cerrahi süperfisial parotidektomi olmalıdır. Derin yerleşimli benign tümörlerde ve yüksek grade malign tümörlerde tedavi seçeneği total parotidektomi olmalıdır. Özbay ve ark.'nın(2016) çalışmasındaki hastaların 72'sinde sağ, 41'inde sol, ikisinde kitle bilateral yerleşimliydi. Hastaların 95'ine süperfisial parotidektomi, 17'sine total parotidektomi, ikisine enükleasyon, bir hastaya radikal parotidektomi uygulandığı, post-operatif patoloji sonuçlarına göre tümörlerin 94 benign, 13'ü malign, 8'si non-neoplastik lezyon olduğu, benign tümörler içerisinde en sık pleomorfik adenoma 61 (%64,8) hastada görülürken whartin tümörü ikinci sıklıkta ve 23 (%24,4) hastada görüldüğü bildirilmiştir.(4) Görür ve ark.'nın(2019) çalışmasında benign tümörlü hastalardan süperfisyal lobda kitlesi olan 172 hastaya süperfisyal parotidektomi yapılırken, derin lobda kitlesi olan 15 hastaya ve hem derin hem süperfisyal lobda kitlesi olan 16 hastaya total parotidektomi yapıldığı bildirilmiştir. Malign tümörlü hastalarımızın kitlelerinin parotis bezinde lokalize olduğu bölgelere bakıldığında; 25 (%50,0)'inde süperfisyal lobda, 7 (%14)'sinde derin lobda ve 18 (%36)'inde de hem süperfisyal hem derin lobda lokalize olduğu gözlendi.(8)

Bizim çalışmamızda, hastalardan 48'inde(%48) kitle sağda iken 52'inde(%52) solda idi. Uygulanan cerrahi yönteme göre hastaların 73'üne(%73) yüzeyel parotidektomi, 23'üne(%23) total parotidektomi ve 4'üne(%4) radikal parotidektomi uygulanmıştır.

SONUÇ

Sonuç olarak parotis bezi tümörlerinin tedavisinde selim olanlarda parsiyel yüzeyel parotidektomi veya yüzeyel parotidektomi yeterli bir tedavidir. Habis tümörlerde ise yüzeyel veya total parotidektomi uygulanmalıdır.

Kaynakça

1- Koçyiğit M, Örtekin SG. Kliniğimizin yüzeyel parotidektomi tecrübesi ve sonuçları: Üç yıllık analiz. İKSST Derg 9(3):107-113, 2017.

2- KARABAĞ S , ERSÖZLÜ T. Parotidektomi yapılan olguların histopatolojik ve cerrahi sonuçları: tek merkez deneyimi. Namık Kemal Tıp Dergisi 2020; 8(1): 11 - 15.

3- Abdullah TAŞ, Safiye GİRAN, Recep YAĞIZ, Ömer YALÇIN1, Muhsin KOTEN, Mustafa Kemal ADALI, Ahmet KARASALİHOĞLUParotis Bezi Tümörü Nedeniyle Ameliyat Edilen Olguların Cerrahi ve Histopatolojik Sonuçlarının Değerlendirilmesi. Trakya Univ Tip Fak Derg 2009;26(1):43-48.

4- Musa Özbay, Engin Şengül, İsmail Topçu. Parotis Kitlelerinde Tanı ve Cerrahi Tedavi Sonuçları. Dicle Tıp Dergisi. 2016; 43 (2): 315-318.

5- Arda HN, Tuncel Ü, İkincioğulları A, Yılmaz YF, Ünal A. Parotis kitleleri ve tedavi yaklaşımımız. K.B.B. ve BBC Dergisi 2002;10:48-51.

6- Sarıoğlu S, Pabuçoğlu U, Kurtoğlu B, Sütay S, Candan MS. Yeni sınıflandırmanın ışığında (DSÖ, 1991) tükrük bezi tümörlerinin sınıflandırılması (67 olgu). Türk Neoplazi Dergisi 1996;4(2):78-83.

7- Wei S, Layfield LJ, LiVolsi VA, Montone KT, Baloch ZW. Reporting of fine needle aspiration (FNA) specimens of salivary gland lesions: A comprehensive review. Diagnostic Cytopathology. 2017;45:820–827.

8- Hasan GÖRÜR, Osman BAHADIR, H. Bengü ÇOBANOĞLU. Parotis Bezi Tümörlerinin Klinik ve Patolojik Olarak Değerlendirilmesi. KBB ve BBC Dergisi 2019;27(1):1-8.

Presentation ID/Sunum No= 94

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Nadir Görülen Bir Akut Apandisit Nedeni Olarak Tubülovillöz Adenom Olgu Sunumu ve Literatür Taranması

Dr. Ramazan Dönmrez[1]

[1]*Yeditepe Üniversitesi Kozyatağı Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği İstanbul-Turkey*

Özet

Appendiksin tubülovillöz adenomu çok nadir görülen benign bir tümördür. Bu bildirideki amacımız nadir görülen akut apandisit nedeni olarak patolojisi tubulovillöz adenom gelen olgumuzu sunmaktır. Tipik olarak 47 yaşındaki bayan hastamız hastanemiz acil polikliniğine 2 gündür devam eden karın ağrısı şikayeti ile müracaat etti. Yapılan fizik muayene ve tetkikler sonrasında akut apandisit tanısı ile eksplore edildi. Ekplorasyonda apendiks ileri derecede ödemli ve etraf dokulara yapışıktı. Laparoskopik olarak appendektomi yapıldı. Patolojisi yüksek displazi içermeyen tubulovillöz adenom olarak rapor edildi. Appendiksin tubulovillöz adenomlarında, mezoapendiküler yayılım olmaması, 2cm' den küçük olması, yüksek displazi olmaması, cerrahisi sınırlarda lezyon olmaması, appendiks kökünü tutmaması,lenf nodu tutulumu olmaması durumlarında appendektomi yeterlidir. Ancak yine de sonrasında kolonun kolonoskopik olarak taranması ve yakın takipte olunması gerekmektedir. ilk 2 yılda 6 ayda bir kolonoskopik değerlendirme ve sonrasındaki yıllarda da 3 yılda bir kolonoskopik kontroller yapılmalıdır.

Giriş

Akut apandisit tanısıyla yapılan apendektomilerin patolojileri incelendiğinde tubulovillöz adenom çok nadir olarak görülen bir benign tümördür. Amacımız akut apandisit tanısı ile opere edilen ve patolojisi tubulovillöz adenom olarak rapor edilen olgumuzu sunmaktır.

Vaka Sunumu

Tipik olarak 47 yaşındaki bayan hastamız hastanemiz acil polikliniğine 2 gündür devam eden karın ağrısı şikayeti ile müracaat etti. Yapılan fizik muayenesinde sağ alt kadranda hassasiyet, defans ve rebound mevcuttu. Ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografide akut apandisit ile uyumlu bulgulara ilaveten lökositoz da vardı. Hastaya laparoskopik olarak yapılan eksplorasyonda apendiks ileri derecede ödemli ve etraf dokulara yapışıktı. Laparoskopik alınan apendektomi materyalinin patolojik incelemesinde tubulovillöz adenom olarak rapor edildi.

Tartışma

Akut apandisit appendiksin en sık görülen hastalığıdır. Fizyopatolojisinden appendiks vermiformis lümeninin tıkanması sonucu buradaki bakteriyel enfeksiyon, ödem, gelişen distansiyon ve doku iskemisi sorumludur. Tıkanıklığın en sık nedeni fekalitlerdir. Parazit, meyve çekirdeği gibi yabancı cisimler ve lenfoid hiperplazi akut apandisit nedeni olarak karşımıza çıkabilir. Daha az sıklıkla endometriozis, mukosel, granülamatöz hastalıklar ve tümöral yapılar sayılabilir (1-3). Appendiks epitelyal neoplazmları appendektomi spesmenlerinin % 0.2-0.3'ünde görülür. En sık 5-7. dekatlarda görülmektedir. Appendiks tubulovillöz adenomu tüm appendiks epitelyal neoplazmlarının %30'unu oluşturur (4). Genellikle asemptomatik seyreden bu neoplazm en sık bizim vakamızda da olduğu gibi akut apandisit kliniği ile müracaat ederler (5). Daha az sıklıkla da ele gelen kitle, gastrointestinal kanama nedeniyle yapılan tetkiklerde rastlantısal olarak farkedilirler (6). Appendiksin adenomları kolonun polipoid adenomları ile

invaziv tümöre dönüşüm bakımından benzer özellikler gösterir (7). Akut apandisit nedeniyle opere edilen ve insidental olarak belirlenen tubulovillöz adenomlu olgularda mezoapendiküler yayılım olmaması, 2cm' den küçük olması, yüksek displazi olmaması, cerrahisi sınırlarda lezyon olmaması, appendiks kökünü tutmaması,lenf nodu tutulumu olmaması durumlarında appendektomi yeterlidir (8). Postoperatif ilk 2 yılda 6 ayda bir kolonoskopik değerlendirme ve sonrasındaki yıllarda 3 yılda bir kolonoskopik kontroller yapılmalıdır. Takipte karsinoembriyonik antijen (CEA) seviyelerinin yıllık izlenmesi de önerilmektedir (9). Postoperatuvar 6. ayda yapılan kolonoskopik değerlendirmemizde patolojik bulguya rastlanmadı ileri cerrahi bir işlem de yapılmadı.

Sonuç

Appendiksin epitelyal neoplazmlarından tubulovillöz adenom çok nadir akut apandisit nedeni olarak karşımıza çıkabilir. Preoperatif hatta peroperatuvar tanısını koymak güçtür. Tedavisinde öncelikle appendektomi yeterlidir.

Kaynaklar

1. Yabanoglu H, Caliskan K, Ozgur Aytac H et al. Unusual findings in appendectomy specimens of adults: retrospective analyses of 1466 patients and a review of literature. Iran Red Crescent Med J 2014; 16: 12931.
2. Flum DR, Koepsell T. The clinical and economic correlates of misdiagnosed appendicitis: nationwide analysis. Arch Surg 2002; 137: 799– 804.
3. Türkcü G, Keleş A, Alabalık U et al. 1829 apendektomi materyalinin retrospektif olarak değerlendirilmesi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2015; 12: 193-9.
4. N.J. Carr, T.D. Cecil, F. Mohamed, et al. A consensus for classification and pathologic reporting of pseudomyxoma peritonei and associated appendiceal neoplasia: the results of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) modified Delphi process Am. J. Surg. Pathol., 40 (1) (2016), pp. 14-26.
5. J.A. Schwartz, C. Forleiter, D. Lee, G.J. et al. Occult appendiceal neoplasms in acute and chronic appendicitis: a single-institution experience of 1793 appendectomies Am. Surg., 83 (December (12)) (2017), pp. 1381-1385.
6. B.B. Sunil Kumar, P. Jasuja. Appendiceal mucocele—a rare case report Int. J. Surg. Case Rep., 58 (April) (2019), pp. 21-25.
7. Bissoli F. Large villous adenoma of the appendix: A case treated with sequential endoscopic-minimal surgical technique Correspondence / Digestive and Liver Disease 2009;41:450–452.
8. C.M. Fernández Blanco, J.A. Fraguela, A. Gulías, et al. Villous adenoma of the appendix. Diagnostic and therapeutic approach. Rev. Esp. Enferm. Dig., 94 (2002), pp. 537-543.
9. J. Eakin, O.R. Ruiz, E. Fannin. Villous adenoma of the appendix: management recommendatios. Am. Surg., 79 (January (1)) (2013), pp. E49-51

Presentation ID/Sunum No= 100

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Olgu Eşliğinde Mini Laparotomi ile Pull (Ponsky) Tekniği Kullanılarak Cerrahi Perkütan Gastrostomi Uygulaması

Dr. Can Saraçoğlu[1]
[1]*Giresun Üniversitesi Prof.Dr. A.İlhan Özdemir Eğitim ve Araştırma Hastanesi*
**Corresponding author: Can Saraçoğlu*

Özet

Perkütan gastrostomi, çeşitli nedenlerle uzun süreli oral gıda alamayan hastalarda enteral beslenmenin devamı için karın duvarından mideye tüp yerleştirilmesi uygulamasıdır. Teknik nedenlerle endoskopi işleminin yapılamadığı durumlar veya özofagus ve mideye geçişi engelleyen lezyonları mevcut hastalarda cerrahi gastrostomiye başvurulmaktadır. Olgumuzda larenks ca nedeniyle endoskopik geçişi engelleyen lezyonu mevcut hastada mini laparotomi ile Pull (Ponsky) tekniği kullanılarak cerrahi perkütan gastrostomi uygulaması sunulmuştur. Bu teknik laparotomi insizyonunun küçük olması, gastrostomi tüpünün ciltaltı ve ciltten çıktığı insizyonun laparotomi insizyonundan yeterli uzaklıkta ve tüpü sabit tutacak büyüklükte olup fazladan tespit sütürü gerektirmemesi, gastrotomi insizyonunun açık teknik yol ile yapılan gastrostomide uygulanan mide insizyonuna göre daha küçük olması nedeniyle tercih edilebilir.

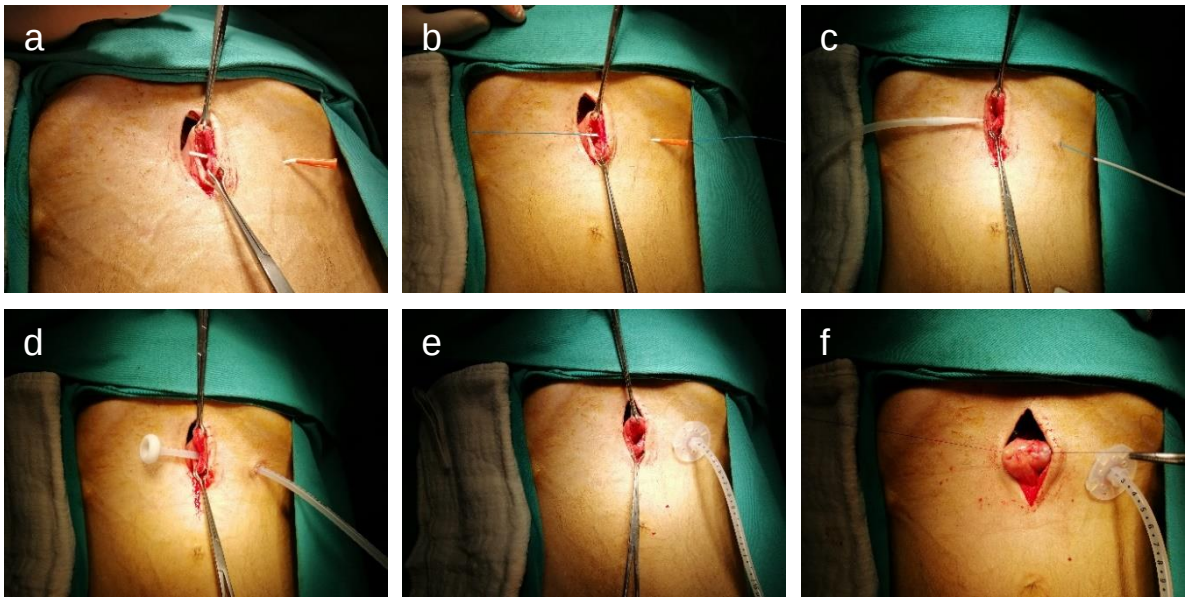
Anahtar Kelimeler: Gastrostomi, mini laparatomi, Pull (Ponsky) tekniği

GİRİŞ

Enteral beslenme ile gastrointestinal mukoza bütünlüğünün korunması, intestinal immün yanıtın ve normal flora yapısının sağlanması amaçlanır(1,2). Dört haftadan uzun süreli beslenme desteği gereksinimi olan, oral beslenme güçlüğü olan hastalarda enteral beslenmeyi sağlamak veya gastrik drenaj/ dekompresyon amaçlı bir uygulama olan gastrostomi, perkütanöz, laparoskopik veya açık teknik yoluyla uygulanmaktadır. Günümüzde en sık kullanılan yöntem olan perkütan endoskopik gastrostomi (PEG) yöntemi lokal anestezi altında ameliyathane şartları gerektirmeden uygulanabilmesi, işlem süresinin kısa olması, işlem sonrası beslenmenin erken başlanması ve komplikasyon oranlarının ve işlem maliyetinin düşük olması nedeniyle tercih edilmektedir(3,4). Olgumuzda tercih ettiğimiz yöntemde ise endoskopik geçiş obstrüksiyonu olan bir hastada PEG işleminde kullanılan Pull (Ponsky) metodu ile cilt ve gastrotomi insizyonunu olabildiğince küçük tutarak, daha hızlı yara iyileşmesi ve erken enteral beslenme sağlamayı amaçladık.

Olgu Sunumu

45 yaşında, larenks ca nedeniyle takip edilen erkek hastaya, oral beslenme güçlüğü ve malnutrisyon nedeniyle PEG açılması planlandı ancak özofagusa olan bası nedeniyle endoskopik geçiş sağlanamadı ve cerrahi yöntem ile gastrostomi planlandı. İşlemin aşamaları figüre.1 de gösterilmiştir. Genel anestezi altında 3 cm uzunluğunda yapılan göbek üstü median insizyon ile cilt ve ciltaltı geçilerek batına girildi. Mide eksplore edilerek prepilorik alanda yaklaşık 2 cm uzunlukta gastrotomi insizyonu yapıldı. İşlem sırasında perkütan endoskopik gastrostomi seti kullanıldı. İşlemin aşamaları figüre.1 de gösterilmiştir. Karın duvarından gastrostomi tüpünün çıkarılması planlanan alandan bir adet giriş iğnesi girilerek mide içine ilerletildi(a). Giriş iğnesi içinden kılavuz tel geçirildi(b). Kılavuz tel PEG tüpüne bağlandı(c).Tel karın dışına çekilerek tüp karın cildinden çıkarıldı(d) ve karın duvarına sabitlendi(e). Gastrotomi insizyonu 3/0 polidiaksanon kontinue sütur ile tek kat üzerinden, mini laparotomi insizyonu 1 numara polidiaksanon sütur ile kapatılarak operasyon sonlandırıldı(f).



TARTIŞMA

Oral beslenme güçlüğü olan hastalarda ilk planda tercih edilen yöntemler olan nazogastrik, nazoduodenal ve nazojejunal sondalar ile beslenme yöntemlerinin uzun süreli kullanımının farengeal ülserasyon, özofajit, özofagus ülserasyonu, gastrik erozyon ve ülserasyon gibi dezavantajları vardır. Parenteral beslenme ise sağlık personeline bağımlı bir yöntem olması ve gelişebilen metabolik bozukluklar nedeni ile uzun dönemli nutrisyonda tercih edilmemektedir(3). Bu nedenle uzun süreli oral beslenme güçlüğü olan hastalarda çeşitli gastrostomi yöntemleri tercih edilmektedir.

Bozulmuş yutma mekanizmaları, orofarengeal ve özofageal tıkanıklıklar ve baş-boyun bölgesi travmaları beslenme amaçlı gastrostominin en sık endikasyonlarıdır. Günümüzde en sık kullanılan yöntem olan perkütan endoskopik gastrostomi (PEG) ilk defa 1980 yılında Gauderer ve Ponsky tarafından uygulanmıştır (4). Açık teknik yoluyla yapılan yöntemlere ek olarak 1980'de tanımlanan PEG yöntemi, uygulama kolaylığı, komplikasyonların daha az izlenmesi, maliyet düşüklüğü gibi nedenlerle günümüzde daha sık uygulanmaktadır.

Ancak endoskopik girişime engel olan obstruktif lezyonlar ve diğer teknik sebepler nedeniyle açık teknik geçerliliğini korumaktadır. Endoskopik yöntemin kullanılamadığı durumlarda yapılan açık teknikte ise Stamm metodu, Witzel metodu ve Janeway metodu kullanılmaktadır. Açık teknikte uygulanacak yöntemin belirlenmesinde laparotomi ve gastrotomi insizyon uzunluğunun boyutu, gastrostomi tüpünün laparotomi insizyonuna olan uzaklığı ve enteral beslenmeye başlama süresi gözönünde bulundurulmalıdır.

Uyguladığımız teknikte ise karın duvarı ve gastrotomi insizyonunun küçük olması sebebiyle yara yeri enfeksiyonu riskinin azalacağını düşünmekteyiz. Beslenme tüpünün karın dışına çıktığı insizyonun küçük olması nedeniyle mideden batın içine olacak sızıntı oranının da klasik cerrahi gastrostomi uygulamalarına göre daha az olacağını öngörmekteyiz. Beslenme tüpünün karın cildine sabitlemek için ek bir sütür gereksinimi olmaması ve yara iyileşmesinin daha erken olması nedeniyle tüp yoluyla beslenmeye daha erken dönemde başlanması da bu tekniğin klasik cerrahi yöntemlere göre avantajları arasındadır.

SONUÇ

Beslenme amaçlı açık teknikle gastrostomi planlanan hastalarda; endoskopik yöntemlerden biri olan Pull tekniği ile birleştirilen açık gastrostomi tekniğinin, klasik tekniklere göre birçok açıdan avantajlı olabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Alverdy J, Chi HS, Sheldon GF. The effect of parenteral nutrition on gastrointestinal immunity. The importance of enteral stimulation. *Ann Surg*. 1985;202:681-684.
2. Deitch EA, Ma WJ, Ma L, Berg RD, Specian RD. Protein malnutrition predisposes to inflammatory-induced gut-origin septic states. *Ann Surg*. 1990;211:560-567; discussion 560-567.

3. JP Grant. Comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy with Stamm gastrostomy Annals of surgery, 1988
4. Ho CS, Yee AC, McPherson R. Complications of surgical and percutaneous nonendoscopic gastrostomy: review of 233 patients. *Gastroenterology*. 1988;95:1206-1210.
5. Tokunaga T, Kubo T, Ryan S. Long-term outcome after placement of a percutaneous endoscopic gastrostomy tube. Geriatr Gerontol İnt 2008; 8: 19-23
6. Gauderer WL, Ponsky JL, İzant RJ. Gastrostomy without laparatomy: a percutaneous endoscopic technique. J pediatry Surg 1980; 15:872-875.

Presentation ID/Sunum No= 101

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Kolesistektomi Sonrası Safra Kesesinin Rutin Histopatolojik İncelemesi Gerekli Mi?

Dr. Birkan BİRBEN

Ankara Şehir Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği

Özet

Amaç: Kolesistektomi sonrası her safra kesesinin kanser varlığı açısından analiz edilmesi şimdiye kadar yaygın bir uygulamadır. Kolelitiazis nedeniyle safra kesesi kanseri insidansı çok düşüktür. Bu çalışmanın amacı kolelitiazis nedeniyle kolesistektomi yapılan tüm hastalarda rutin histopatolojik değerlendirmenin gerekli olup olmadığını değerlendirmektir. Gereç ve yöntem: Şubat 2019-temmuz 2020 tarihleri arasında Ankara şehir hastanesi genel cerrahi kliniğinde 18 yaş ve üzeri kolelitiazis veya akut kolesistit nedeniyle kolesistektomi uygulanan 1045 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, uygulanan ameliyat yöntemi ve patoloji sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 1045 hastanın 716 (68.5%)' sı kadın, 329 (31.5%)' u erkekti. Yaş ortalama değeri 54±14 (18-97)' idi. Kolelitiazis nedeniyle 981 (93.9%), preoperatif safra kesesi kanseri şüphesi nedeniyle 8 (0.8%) hastaya elektif kolesistektomi ve akut kolesistit nedeniyle 56 (5.4%) hastaya acil kolesistektomi ameliyatı uygulandı. Patoloji sonucunda 577 (55.2%) hastada kolelitiazis, 436 (41.7%) hastada kolelitiazis ile beraber kronik kolesistit bulguları, 18 (1.7%) hastada metaplazi ile beraber kronik kolesistit bulguları, 6 hastada (0.6%) biliyer neoplazi, 4 (0.4%) hastada düşük displazi, 2 (0.2%) hastada ksantogranülomatöz kolesistit ve 2 (0.2%) hastada adenokarsinom izlendi. Patoloji sonucunda adenokarsinom saptanan 2 hastada preoperatif safra kesesi kanseri şüphesi nedeniyle açık kolesistektomi uygulanan hastalardı. Ve yaş ortalaması 69 (54-83) idi. Sonuç: Kolelitiazise ikincil safra kesesi malignite insidansı çok düşüktür. Preoperatif görüntüleme yöntemlerinde safra kesesi kanserinden şüphelenilen ileri yaş seçili hasta gruplarında histopatolojik inceleme önerilir.

Anahtar kelimeler: Kolelitiazis, safra kesesi kanseri, histopatolojik inceleme

Giriş:

Kolesistektomi spesmenlerinde insidental olarak saptanan safra kesesi kanseri insidansı 0.2-2% arasında değişmektedir[1]. Medyan sağkalım süresi 1 yıl dan düşük, genel sağkalım yaklaşık 17.8-21.7% ve 5 yıllık genel sağkalım 5%' tir[2]. İleri yaş bir risk faktörüdür ve literatürdeki yayınlarda yaş medyan değerleri 65 üzerindedir[3, 4]. . Bu çalışmanın amacı kolelitiazis nedeniyle kolesistektomi yapılan tüm hastalarda rutin histopatolojik değerlendirmenin gerekli olup olmadığını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem:

Hasta verileri:

Ankara şehir hastanesi genel cerrahi kliniğinde şubat 2019- temmuz 2020 tarihleri arasında kolelitiazis, akut kolesistit veya safra kesesi kanseri şüphesi nedeniyle kolesistektomi uygulanan 18 yaş ve üzeri hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Preoperatif histopatolojik safra kesesi kanseri tanısı alan, başka bir tanıyla ameliyat edilirken eş zamanlı kolesistektomi uygulanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen 1045 hasta demografik özellikleri, uygulanan ameliyat yöntemi ve patoloji sonuçları açısından değerlendirildi.

İstatistik:

Veriler istatistiksel olarak SPSS 23.0 yazılımı (SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) ile analiz edildi. Veri dağılımını analiz etmek için Shapiro-Wilk testi, kullanılmıştır. Tüm veriler, veri dağılımına göre ortalama ± standart sapma (SS) veya medyan (Çeyrekler arası aralık) olarak ifade edildi. Sonuçların istatistiksel analizi, normal dağılan veriler Student t-testleri kullanılarak gerçekleştirildi. Diğer veri türleri için, Mann-Whitney U-testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Ki kare testi veya Fisher'ın kesin testi kullanılarak test edildi. P <0.05 olduğunda anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular:

Çalışmaya dahil edilen 1045 hastanın 716 (68.5%)' sı kadın, 329 (31.5%)' u erkekti. Yaş ortalama değeri 54±14 (18-97)' idi. Kolelitiazis nedeniyle 981 (93.9%) hastaya elektif kolesistektomi uygulandı. Bu hastaların 931 (94.9%)' inde ameliyat laparoskopik, 34 (3.5%)' ünde açık ve 16 (1.6%)' sında laparoskopikten açığa dönüş şeklinde yapıldı. Preoperatif safra kesesi kanseri şüphesi nedeniyle kolesistektomi uygulanan 8 (0.8%) hastanın 4 (50%)'ü laparoskopik 4 (50%) 'ü açık olarak yapıldı. Akut kolesistit nedeniyle acil kolesistektomi uygulanan 56 (5.4%) hastanın 38 (67.9%)' i laparoskopik, 12 (21.4%)' si açık, 6 (10.7%)' sı laparoskopikten açığa geçiş şeklinde yapıldı. Patoloji sonucunda 577 (55.2%) hastada kolelitiazis, 436 (41.7%) hastada kolelitiazis ile beraber kronik kolesistit bulguları, 18 (1.7%) hastada metaplazi ile beraber kronik kolesistit bulguları, 6 hastada (0.6%) biliyer neoplazi, 4 (0.4%) hastada düşük displazi, 2 (0.2%) hastada ksantogranülomatöz kolesistit ve 2 (0.2%) hastada adenokarsinom izlendi. Patoloji sonucunda adenokarsinom saptanan 2 hasta da preoperatif safra kesesi kanseri şüphesi nedeniyle açık kolesistektomi uygulanan hastalardı. Ve yaş ortalaması 69 (54-83) idi. Kolelitiazis nedeniyle ameliyat edilen hastaların yaş ortalaması 53±14, preoperatif safra kesesi kanseri şüphesi nedeniyleameliyat edilen hastaların yaş ortalaması 67±11 idi. Kolelitiazis ve akut kolesistit nedeniyle ameliyat edilen hastalar preoperatif safra kesesi kanseri şüphesi ile ameliyat edilen hastalarla karşılaştırıldığında kanser şüphesi olan hastaların yaşlarının daha yüksek olduğu ve istatistiksel anlamlı olduğu görüldü (tablo:1) (P=.017).

Tartışma:

Wu ve ark[5] laparoskopik kolesistektomi sonrası insidental safra kesesi kanseri insidansının 0.2% olduğunu ve tüm safra kesesi kanserlerinin 5.4%' ünü oluşturduğunu, ileri yaş ve kadınlarda daha fazla görüldüğünü ifade etmişlerdir. ve evreden bağımsız olarak 5 yıllık genel sağkalım 40% olarak belirtilmiştir. Benzer bir çalışmada Holanda ve ark[6]. kolesistektomi sonrası kanser insidansının 0.5% olduğunu, kanser ile safra kesesi duvar kalınlığının 3mm ve üzerinde olması ve 60 yaş üstü hastalar arasında kuvvetli ilişki olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda literatüre benzer şekilde insidental safra kesesi kanseri insidansı 0.2% olarak ve iler iyaşlı hastalarda görüldü. Corten ve ark[7]. yaptıkları analizde kolesistektomi yapılan 2271 hastanın 1083(47.7%)' ünün histopatolojik incelemeye gönderildiğini, 1188 (52.3%) hastanın ise histopatholojik inceleme yapılmadan ortalama 49 ay takip edildiğini belirtmişlerdir. Histopatolojik inceleme yapılan 6 (0.6%) hastada ise malignite tespit edilmiştir. Malignite saptanan 6 hastanın 2' sinde ise cerrahi endikasyon nedeni polip ve diğer ikisinde ise malignite şüphesi olarak belirtilmiştir. Re-rezeksiyon gereken 4 hastaya ise performans durumu ve komorbidite nedeniyle cerrahi uygulayamamışlardır. Histopatolojik inceleme yapılmayan hastaları hiçbirinde takip süresince kanser bulgusu görülmemiştir. Ve sonuç olarak seçici bir histopatolojik değerlendirmenin onkolojik olarak güvenli olduğnu ve maliyetleri azalttığını belirtmişlerdir. Benzer bir çalışmada Olthof ve ark[8]. kolesistektomi yapılan 2763 hastanın199 (7%)' sinde makroskopik anomali izlendiğini ve bunların 4 (%2) ünde safra kesesi malignitesi saptandığını ve makroskopide normal görünen hiçbir safra kesesi spesmeninde kanser görülmediğini belirtmişlerdir. Makroskopide şüpheli görünümü olan seçili hasta gruplarında spesmenin histopatolojik değerlendirilmesi önerilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde preoperatif kanser olduğu düşünülen hastaların histopatolojik incelemesinde kanser saptandığı görüldü.

Sonuç olarak, Kolelitiazise ikincil safra kesesi malignite insidansı çok düşüktür. Preoperatif görüntüleme yöntemlerinde safra kesesi kanserinden şüphelenilen ve makroskopisinde anomali izlenen, ileri yaş seçili hasta gruplarında histopatolojik inceleme önerilir.

Referanslar:

1. Erdem S, White RR. Incidental Gallbladder Cancer: Permission to Operate. Annals of surgical oncology. 2020;27(4):980-982.

2. Mao W, Deng F, Wang D, Gao L, Shi X. Treatment of advanced gallbladder cancer: A SEER-based study. Cancer medicine. 2020;9(1):141-150.

3. Yu T-N, Mao Y-Y, Wei F-Q, Liu H. Cystic duct cancer: Should it be deemed as a type of gallbladder cancer? World Journal of Gastroenterology. 2019;25(44):6541.

4. Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. Clinical epidemiology. 2014;6:99.

5. Wu X, Li B, Zheng C, Liu W, Hong T, He X. Incidental gallbladder cancer after laparoscopic cholecystectomy: incidence, management, and prognosis. Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology. 2020;

6. Holanda AKG, ZB LJ. Gallbladder histological alterations in patients undergoing cholecystectomy for cholelithiasis. Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes. 2020;46(6):e20192279-e20192279.

7. Corten B, Leclercq W, Roumen R, van Zwam P, Dejong C, Slooter G. Histological examination of the gallbladder following routine cholecystectomy? A selective analysis is justified. European Journal of Surgical Oncology. 2020;46(4):572-576.

8. Olthof PB, Metman MJ, de Krijger RR, Scheepers JJ, Roos D, Dekker JWT. Routine pathology and postoperative follow-up are not cost-effective in cholecystectomy for benign gallbladder disease. World journal of surgery. 2018;42(10):3165-3170.

Tablo 1: Kolesistektomi uygulanan hastaların demografik özellikleri, ameliyat yöntemleri ve patoloji sonuçlarının karşılaştırılması

Sayı (1045)		**Kolelitiazis (981)**	**Akut kolesistit (56)**	**Preoperatif malignite şüphesi (8)**	**P değeri**
Cinsiyet K/E(%)		680/301(69.3/30.7)	32/24(57.1/42.9)	4/4(50/50)	
Yaş (yıl) ±sd		53±14	62±14	67±11	**=.017**
Ameliyat %	Laparoskopik	931 (94.9)	38 (67.9)	4 (50)	
	Açık cerrahi	34 (3.5)	12 (21.4)	4 (50)	
	Açığa dönüş	16 (.6)	6 (10.7)		
Patoloji	kolelitiazis	538	39		
	Kronik kolesitit+kolelitiazis	413	17	6	
	Metaplazi+kronik kolesistit	18			
	Biliyer neoplazi	6			
	Düşük displazi	4			
	Ksantogranülomatöz kolesistit	2			

Adenokarsinom	0	**2**

Presentation ID/Sunum No= 102

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Göz Kapağının Nadir Enfeksiyonlarından olan Nekrotizan Fasiitin İmmunokompetan ve İmmunsupresif İki Farklı Hastadaki Klinik Seyri

Dilek UZLU

Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

Özet

Nekrotizan fasiit, fasya ve cilt altı dokunun nekrozu ile karakterize akut fulminan enfeksiyondur. Baş, boyun bölgesi ve periorbital bölgede ender olarak rastlanılmaktadır. Bu yüzden tanıda gecikmeler yaşanabilmektedir. Teşhis ve tedavide gecikme enfeksiyonun yayılımı ile ölümlere neden olabilir. Bu yazımızda iki farklı hastada periorbital bölgede gelişen Nekrotizan fasiit olgularınının klinik seyirlerini ve tedavi yaklaşımlarını sunmayı amaçladık. Her iki olguda kliniğimize başvurmadan beş gün önce dış merkezde değerlendirilmiş olup preseptal selülit ön tanısı ile ikisine de oral antibiyotik tedavisi başlanmıştı. İlk olgumuz 56 yaşında, immunokompetan erkek hastada sağ kulak etrafında kaşıntı sonrasında gelişen sağ periorbital nekrotizan fasiit olgusunda etken olarak Streptococcus pyogenes üretildi. Hastaya intravenöz antibiyotik tedavisi (Kristalize penisilin), yatak başı doku debridmanı ve günlük yara pansumanı yapıldı. İkinci olgumuz 10 yaşında relaps Akut lenfoblastik lösemi tanısıyla takip edilen çocuk hastada bilateral gelişen periorbital nekrotizan fasitte etken olarak Pseudomonas aeruginosa üretildi. Çocuk olguda nekroz alanları debride edildi, topikal ve intravenöz antibiyotik (klindamisin ve sefepim) tedavisi uygulandı. Nekrotizan fasiit klinik olarak eritemle seyreden selülit gibi diğer yumuşak doku enfeksiyonlarıyla kolayca karışabilir. Tanıda en önemli faktör klinik bulgulara dayanarak Nekrotizan fasiitten şüphelenilmesidir. Sağkalım erken tanı ve tedavi ile mümkündür. Tedavide öncelikli olarak nekrotik doku debridmanı yapılmalı ve etken olan mikroorganizmanın duyarlı olduğu antibiyotik başlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Göz kapağı, fasiit, nekrotizan, enfeksiyon

Clinical Course of Necrotizing Fasciitis, A Rare Infection of the Eyelid, in Immunocompetent and Immunosuppressive Two Different Patients

Abstract

Necrotizing fasciitis is an acute fulminant infection characterized by necrosis of fascia and subcutaneous tissue. It is rarely encountered in the head, neck and periorbital region. Therefore, there may be delays in diagnosis. Delay in diagnosis and treatment can cause death with the spread of the infection. In this article, we aimed to present the clinical course and treatment approaches of necrotizing fasciitis cases developing in the periorbital region in two different patients. Both cases were evaluated at an external center five days before applying to our clinic, and oral antibiotic treatment was initiated in both of them with a pre-diagnosis of preseptal cellulitis. In our first case, a 56-year-old, immunocompetent male patient with right periorbital

necrotizing fasciitis developed after itching around the right ear. Streptococcus pyogenes was produced as the causative agent. Intravenous antibiotic therapy (Crystallized penicillin), bedside tissue debridement and daily wound dressing were applied to the patient.Our second case was a 10-year-old pediatric patient who was followed up with the diagnosis of relapse acute lymphoblastic leukemia.Pseudomonas aeruginosa was produced as the agent in this pediatric case with bilateral periorbital necrotizing fasciitis.In the pediatric case, the areas of necrosis were debrided, and topical and intravenous antibiotic (clindamycin and cefepime) treatment was administered. Necrotizing fasciitis can be easily confused with other soft tissue infections such as cellulitis with clinical erythema. The most important factor in diagnosis is suspicion of necrotizing fasciitis based on clinical findings. Survival is possible with early diagnosis and treatment. In the treatment, necrotic tissue debridement should be done first and the antibiotic to which the causative microorganism is sensitive should be started.

Keywords: Eyelid, fasciitis, necrotizing, infection

GİRİŞ

Nekrotizan fasiit, fasya ve cilt altı dokunun nekrozu ile karakterize akut fulminan enfeksiyondur. Genellikle gövde, perine veya bacakları tutan, nadir görülen ama çok ciddi seyreden cilt gangrenidir. Arteriyal kanlanmanın iyi olması nedeniyle baş, boyun bölgesi ve periorbital bölgede nadir olarak rastlanılmaktadır.[1,2] Travma, cerrahi sonrası ve idyopatik olarak gelişebilmektedir.[3,4] En sık olarak Streptococcus pyogenes ve Staphilococcus Aureus tarafından meydana getirilir ve tipik olarak travma sonrasında yaşlıları veya vücutça düşkün durumda bulunan hastaları etkiler. Erken tanı ve tedavi mortalite ve morbiditeyi azaltabilmektedir. Biz bu yazımızda immünokompetan ve immunsupresif iki farklı hastada gelişen periorbital nekrotizan fasiitin bulgularını ve klinik seyrini sunmayı amaçladık.

Olgu 1

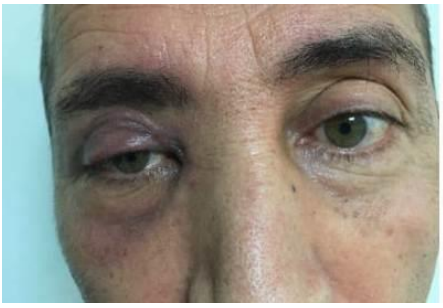
59 yaşında erkek hastanın öyküsünden 1 hafta önce sağ kulak bölgesinde kaşıntı ile başlayan sonrasında boyuna doğru yayılan kızarıklık şikayetiyle acil servise birkaç kez başvurduğu ve alerji ön tanısıyla prednol tedavisi uygulandığı öğrenildi. Boyun ve yüzdeki kızarıklığı gerileyen ama sağ göz kapağındaki ödem, kızarıklığı giderek artan hastanın tekrar acil servise başvurduğu ve çekilen orbital tomografisinde preseptal bölgede kalınlık ve dansite artışı olması üzerine preseptal selülit ön tanısı ile hastaya oral antibiyotik (Amoksisilin klavunat 2x1 gr) tedavisi verilerek eve gönderildiği öğrenildi. İki gün sonra hasta göz kapaklarındaki şişliğin giderek artması, kızarıklığın yoğunlaşması üzerine kliniğimize başvurdu. Olgunun yapılan başvuru muayenesinde sağ göz kapağının yoğun ödemli, kızarık ve kapak üzerinde nekrotize doku alanlarının olduğu görüldü. Muayenesi ağrılı olan hastanın kapakları aralanmaya çalışılarak göz küresinin doğal ve göz hareketlerinin serbest olduğu değerlendirildi. Hastanın başvuru anındaki görünümü Resim 1'de izlenmektedir. Hastanın kliniğimize başvurmadan beş gün önce evde çekilmiş görüntüsü Resim 2'de izlenmektedir. Hastanın Guatr dışında bilinen ek hastalık öyküsü yoktu. Travma, deri abrazyonu, böcek ısırığı, sinüzüt öyküsü ve diabetis mellitusu yoktu. Sağ kulak bölgesindeki kaşıntı bölgesinde herhangibir yaraya rastlanılmadı. Hastanın genel muayenesinde Ateşi 36,5 °C, tansiyon arteriyel 10/70 mmHg idi. Laboratuvar incelemesinde CRP 127mg/L, Sedimentasyon hızı 62 mm/saat, Lökosit düzeyi 13400/ µL idi. Hastanın çekilen tomografi görüntülemesinde sağ gözde preseptal alanda yumuşak dokularda kalınlaşma ve heterojen kontrastlanma olduğu izlendi, abse ve gaz izlenmedi, sinüzit eşlik etmiyordu ve yabancı cisim de izlenmedi. Hastaya periorbital nekrotizan fasiit ön tanısı ile yatak başı nekrotik doku debridmanı yapıldı, kültür gönderildi ve ampirik olarak intravenöz meropenem ve vankomisin tedavisi başlandı. Hastanın kültür sonucunda Streptococcus pyogenes izole edildi. Kültür sonucuna göre hastaya kristalize penisilin tedavisi başlandı. Hastanın antibiyotik tedavisinin 5. gününde göz kapaklarındaki ödemin gerilediği, kızarıklığın azaldığı, nekrotize yeni dokuların olmadığı Resim 3'te izlenmektedir. Hastanın intravenöz tedavisinin 14. gününde laboratuvar incelemesinde kan düzeyleri CRP 1.1mg/dL, kan lökosit düzeyi 5950/µL ve sedimentasyon hızı 15mm/saat olarak değerlendirildi. Tedavi süresince hastanın karaciğer enzimlerinde yükselme olmadı.14 gün intravenöz tedaviden sonra oral 3x1 gr Amoksisilin Klavunat tedavisi ile hasta taburcu edildi. Hastanın sağ göz kapağındaki cilt defekti sekonder olarak iyileşmeye bırakıldı. Hastanın tedavi sonrasında birinci aydaki görünümü Resim 4'te izlenmektedir.

Resim 1.Hastanın kliniğimize başvuru anındaki resmi. Sağ göz kapağı hiperemik, yoğun ödemli ve göz kapağında nekroz alanları izlenmektedir.

Resim 2. Hastanın kliniğimize başvurmadan 5 gün önceki görüntüsü.Boyun bölgesinden sağ yüz yarısına yayılan erizipel benzeri görüntü ve sağ göz kapağında yoğun kızarıklık ve ödem izlenmekte.

Resim 3.Hastanın İntravenöz antibiyotik tedavisi ve yatak başı nekrotize dokuların debridmanı yapıldıktan sonraki 5. gündeki görünümü.

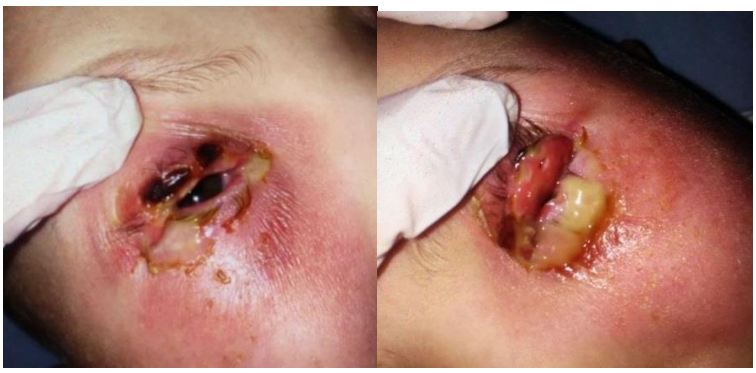
Resim 4.Hastanın Tedavi sonrası 1. Aydaki görünümü



Olgu 2

Down sendromu ve relaps Akut Lenfoblastik lösemi tanısıyla takip ve tedavisi yapılmakta olan hastaya, öyküsünden her iki göz kapağında üç gündür devan eden kızarıklık ve kaşıntı şikayetiyle dış merkezde enfeksiyon hastalıkları tarafından oral klamoks tedavisi başlandığı öğrenildi. Göz kızarıklığı, akıntı şikâyeti giderek artan ve göz kapaklarında kanama şikâyeti olan hasta tarafımıza konsulte edildi. Hastanın muayenesinde, her iki periorbital bölgede hiperemi ve ödem, ısı artışı ve yoğun pürülan sekresyon mevcutttu. Hastanın fotoğrafı Resim 5'te izlenmektedir. Hastanın genel muayenesinde Ateşi 38 °C, genel durumu iyi idi. Laboratuvar incelemesinde CRP 23 mg/L, Sedimentasyon hızı 41 mm/saat, Lökosit düzeyi 3400/ µL idi Hastaya pediatrik enfeksiyon tarafından nötropenik ateş ve periorbital selülit ön tanıları ile intravenöz klindamisin ve sefepim tedavileri başlandı. Kapaktaki akıntılardan kültür gönderildi. Topikal olarak Tobramisin damla günde 5 kez ve oksitetrasiklin göz pomadı günde 3 kez verildi. Hastanın 5 gün sonraki muayenesinde periorbital ödem ve hipereminin devam ettiği, pürülan sekresyonun azaldığı, her iki göz kapağında da hem üst hem alt kapakta nekrotik doku alanları olduğu izlendi (Resim 6). Lösemik infiltrasyon açısından çekilen orbital tomografisi her iki orbita preseptal alanlarda ve periorbital cilt altı yağ dokuda kalınlık artışı ve ödem inflamasyona sekonder retiküler yumuşak doku dansiteleri izlendi. Hastanın kültür sonucunda Pseudomonas augerinosa üremesi üzerine moksifloksasin damla günde dört kez ve gentamisin damla günde dört kez olacak şekilde topikal tedavisi düzenlendi. Sistemik antibiyotik tedavisi olarak intravenöz klindamisin ve sefepim tedavilerine 14 gün devam edildi. Hastanın 14. Gün Laboratuvar incelemesinde CRP 4,1 mg/L, Sedimentasyon hızı 16 mm/saat, Lökosit düzeyi 2940/ µL idi. Her iki göz kapağından tam kat doku defektleri olan hastanın göz kapaklarını kapattığında kornea açıkta kalmadığı için acil okuloplastik müdahale düşünülmedi. Oral siprofloksasin ve amoksisilin antibiyotik tedavisi ile hasta taburcu edildi. Hastanın taburculuk sırasındaki fotoğrafı Resim 7'de izlenmektedir.

Resim 5.Hastanın başvuru anındaki görüntüsü. Her iki göz kapağında yoğun pürülan sekresyon, ödem ve kızarıklık mevcut.



Resim 6.Hastanın antibiyotik tedavisinin 5. Gününde her iki göz kapağında nekrotik doku alanları izlenmektedir.

Resim 7.Hastanın tedavisinin 14. gününde nekrotize alanların sınırlandığı ve her iki göz kapağında tam kat doku defektinin olduğu izlenmektedir.

TARTIŞMA

Nekrotizan fasiit, nadir görülen ancak yaşamı tehdit eden bir yumuşak doku enfeksiyonudur. Erken dönemde tedavi edilmeyen fasyal nekrotizan fasiitli olgularda mortalite %20'ye kadar çıkmaktadır.[5] Nekrotizan fasiitde enfeksiyon genellikle ufak yaralanmalarla (laserasyon, böcek ısırığı) olmakla birlikte cerrahi girişimler ya da künt yaralanmalar sonrasıda görülmektedir. Görünür bir neden her zaman bulunmayabilir.[6,7] Nekrotizan fasiit gelişiminde diabetes mellitus, ileri yaş, alkolizm, organ yetmezlikleri, malignite, intravenöz ilaç kullanımı, HIV/AIDS gibi immun sistemi etkileyen enfeksiyonlar ve immünosupresif ajan kullanım gibi kolaylaştırıcı faktörler etkilidir.[8] Tanımlanmış birçok risk faktörü olmasına karşın olguların yarısı sağlıklı bireylerde ortaya çıkar.Bizim olgularımızdan ikincisinde relaps akut lenfoblastik lösemi gibi immunsupresif durum söz konusu iken, ilk olgumuz sağlıklı, predispozan faktörü bulunmayan erişkin hasta idi.

Altta yatan hastalıkla ilişkili olarak etken çoğu zaman polimikrobiyal olabilmektedir.[9,10] En sık görülen etkenler Streptococcus pyogenes ve Staphylococcus aureustur.[11,12] Bunların dışında Gram -negatif enterik bakteriler ve anaerop bakterilerde etken olabilmektedir. Bizim ilk olgumuzda etken olarak Streptococcus pyogenes saptanırken ikinci olgumuzda Pseudomonas augerinosa etken olarak saptandı.

Tanıda en önemli faktör klinik bulgulara dayanarak Nekrotizan fasiitten şüphelenilmesidir. Klinik olarak eritemle seyreden selülit gibi diğer yumuşak doku enfeksiyonlarıyla kolayca karışabilir. Antibiyotik tedavisine karşın klinik bulgularda hızlı ilerleme olması durumunda Nekrotizan fasiitten şüphelenilmelidir.[13,14]Yine aynı şekilde ciltteki bül oluşumu ve nekrotik dokuların gelişimi hızlı olmakla birlikte tanı koydurucudur. Bizim ilk olgumuza kliniğimize başvurmadan önce alerjik ödem ön tanısıyla prednol tedavisi ve sonrasında preseptal selülit ön tanısı ile oral antibiyotik tedavisi başlanmıştı. İkinci olgumuza da preseptal selülit ön tanısı ile oral antibiyotik tedavisi başlanmştı.

Nekrotizan fasiitte sağkalım erken tanı ve tedavi ile mümkündür. Tedavide erken nekrotik doku debridmanı yapılması ve etken olan mikroorganizmanın duyarlı olduğu antibiyotik başlanması hayat kurtarıcı olması nedeniyle önceliklidir. Akut tedavinin ardından sağlıklı granülasyon dokusunun elde edilmesinden sonra uygun rekonstrüktüf cerrahi girişim planlanmalıdır.[13,14] Periorbital nekrotizan fasitte erken tedavi göz kapağındaki nekrozun artmasını, sekonder doku kaybı oluşumunu ve birçok rekonstrüktif girişime olan ihtiyacı azaltır.

Kaynaklar

1.Akcay EK, Cagil N, Yulek F, Anayol MA, Cetin H, Cag Y, Altintas AG, Simsek S. Necrotizing fasciitis of eyelid secondary to parotitis. Eur J Ophthalmol. 2008 Jan-Feb;18(1):128-30. doi: 10.1177/112067210801800122. PMID: 18203098.

2.Tambe K, Tripathi A, Burns J, Sampath R. Multidisciplinary management of periocular necrotising fasciitis: a series of 11 patients. Eye (Lond). 2012 Mar;26(3):463-7. doi: 10.1038/eye.2011.241. Epub 2011 Dec 9. PMID: 22157919; PMCID: PMC3298976.

3.Rajak SN, Figueira EC, Haridas AS, Satchi K, Uddin JM, McNab AA, Rene C, Sullivan TJ, Rose GE, Selva D. Periocular necrotising fasciitis: a multicentre case series. Br J Ophthalmol. 2016 Nov;100(11):1517-1520. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307445. Epub 2016 Feb 2. PMID: 26837505.

4. Balaggan KS, Goolamali SI. Periorbital necrotising fasciitis after minor trauma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2006 Feb;244(2):268-70. doi: 10.1007/s00417-005-0078-4. Epub 2005 Jul 23. PMID: 16041587.

5. Shindo ML, Nalbone VP, Dougherty WR. Necrotizing fasciitis of the face. Laryngoscope. 1997 Aug;107(8):1071-9. doi: 10.1097/00005537-199708000-00013. PMID: 9261011.

6.Özütemiz A, Çakmaklı Z, Bayyata A, Akkaya A, Temel T. Üç olgu nedeni ile periorbital Nekrotizan fassiit. T Klin Oftalmoloji 1995, 4:350-356

7. Riefler J 3rd, Molavi A, Schwartz D, DiNubile M. Necrotizing fasciitis in adults due to group B streptococcus. Report of a case and review of the literature. Arch Intern Med. 1988 Mar;148(3):727-9. PMID: 3277575.

8. Hu V, Turner S, Robinson F. Non-progressive periorbital necrotising fasciitis. Orbit. 2008;27(1):59-62. doi: 10.1080/01676830601174692. PMID: 18307150.

9. Raja V, Job R, Hubbard A, Moriarty B. Periorbital necrotising fasciitis: delay in diagnosis results in loss of lower eyelid. Int Ophthalmol. 2008 Feb;28(1):67-9. doi: 10.1007/s10792-007-9108-z. Epub 2007 Jun 26. PMID: 17593324.

10.Öksüz H, Tamer C, Önlen Y, Hakverdi S. Pseudomonas Aeruginosa'ya Bağlı Nekrotizan Fasiitisli Bir Olgu.Turkiye Klinikleri J Ophthalmol 2008, 17:51-53

11. Shayegani A, MacFarlane D, Kazim M, Grossman ME. Streptococcal gangrene of the eyelids and orbit. Am J Ophthalmol. 1995 Dec;120(6):784-92. doi: 10.1016/s0002-9394(14)72732-1. PMID: 8540552.

12.Deneubourg DL, Catherine Z, Lejuste P, Breton P. Periorbital Necrotizing Fasciitis Induced by Streptococcus pyogenes: A Case Report and Clarification. J Oral Maxillofac Surg. 2018 Jan;76(1):154.e1-154.e5. doi: 10.1016/j.joms.2017.09.004. Epub 2017 Sep 11. PMID: 28972883.

13. Shah AN, Day AC, Healy VC, Olver JM. Eyelid necrotizing fasciitis: what were the early signs? J Emerg Med. 2013 Feb;44(2):349-51. doi: 10.1016/j.jemermed.2012.02.041. Epub 2012 May 11. PMID: 22579024.

14.Vayvada H, Demirdöver C, Menderes A, Karaca C. Nekrotizan fasiit: Tanı, tedavi ve literatürün gözden geçirilmesi. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 2012;18 (6):507-513

Presentation ID/Sunum No= 106

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Is Spontaneous Ovarian Hyperstimulation Syndrome Seen in Advanced Maternal Age?

Nur Dokuzeylül Güngör,Tuğba Gürbüz,Arzu Yurci

[1]*İstanbul Göztepe Medicalpark Hastanesi*
[2]*İstanbul Medistate Hastanesi*
[3]*Kayseri Memorial Hastanesi*

ABSTRACT

Objective:Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is mostly associated with ovulation induction therapies.It is very rarely associated with a spontaneous ovulatory cycle. Multiple gestations,polycystic ovarian syndrome or hypothyroidism can facilitate the occurence of spontaneous hyperstimulation. Case Report:Here we presented a case of OHSS in a 40-years-old woman who became pregnant naturally without known predisposing factors. The patient was managed expectantly without any complications. Conclusion: Although spontaneous ovarian hyperstimulation is a rare entity, it is important to manage it without complication. Mostly, it is a self-limiting process.

Keywords: advanced maternal age, spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome,pregnancy

INTRODUCTION

Previously,ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is a common iatrogenic complication of ovulation induction therapies for in vitro fertilization and intrauterine insemination (1). OHSS can cause ovarian enlargement due to formation of multiple ovarian cysts, extravascular fluid accumulation and intravascular volume depletion, renal failure, hypovolemic shock, and, even death in some severe cases(2).Spontaneous OHSS has been reported in rare instances during pregnancy, especially in multiple gestations or molar pregnancies where the supraphysiologic production of human chorionic gonadotropin(hcg) is seen.Hcg production makes its peak around the 10th week of gestation and decreases thereafter. Because of this,spontaneous OHSS is usually most severe during the first trimester of pregnancy (2). The characteristic features of OHSS, include the presence of multiple follicular cysts lined by luteinized cells, a condition called hyperreactio luteinalis(1).We presented a case of spontaneous OHSS in a 40-years-old aged woman who became pregnant naturally without known predisposing factors. The aim of this study was to raise awareness about this rare serious condition even in advanced aged woman.

Case Report

A 40-year-old primigravid woman was admitted to our clinic for routine pregnancy follow-up.She had a gestation of 7 weeks 1 days based on her last menstruation without any complaints.Her first trimester ultrasonography showed enlarged ovaries, multiples cysts but no ascites.She had regular menses before her pregnancy and she had no history of ovulation induction within the last 12 months.She had no chronic illnesses or drug use.On admission, she had a blood pressure of 100/60 mmHg, pulse rate of 94 beats/ minute.and her weight was 54 kg. In the physical examination, no distension or sensitivity in the abdomen were detected. Transabdominal ultrasonographic examination (5 MHz vaginal prob ve 3.5 MHz convex abdominal prob, GE 200 pro, Korea) showed a 7-weeks single,viable intrauterine fetus and bilateral multilocular cystic masses measuring 12*10 cm in size on the left and 10*8 cm on the right side extending to the upper abdomen under liver and spleen were found.She had no ascites. She had a hemoglobin level of

13.1 g/dL and hematocrit was 40.3%. Thyroid function tests, were within normal limits. Serologic tests (Anti-HAV IgM, HbsAg, AntiHCV) were negative, and PT, PTT, fibrinogen were normal.

Figure 1:The ultrasonographic picture of both ovaries in the 1. trimester of pregnancy.

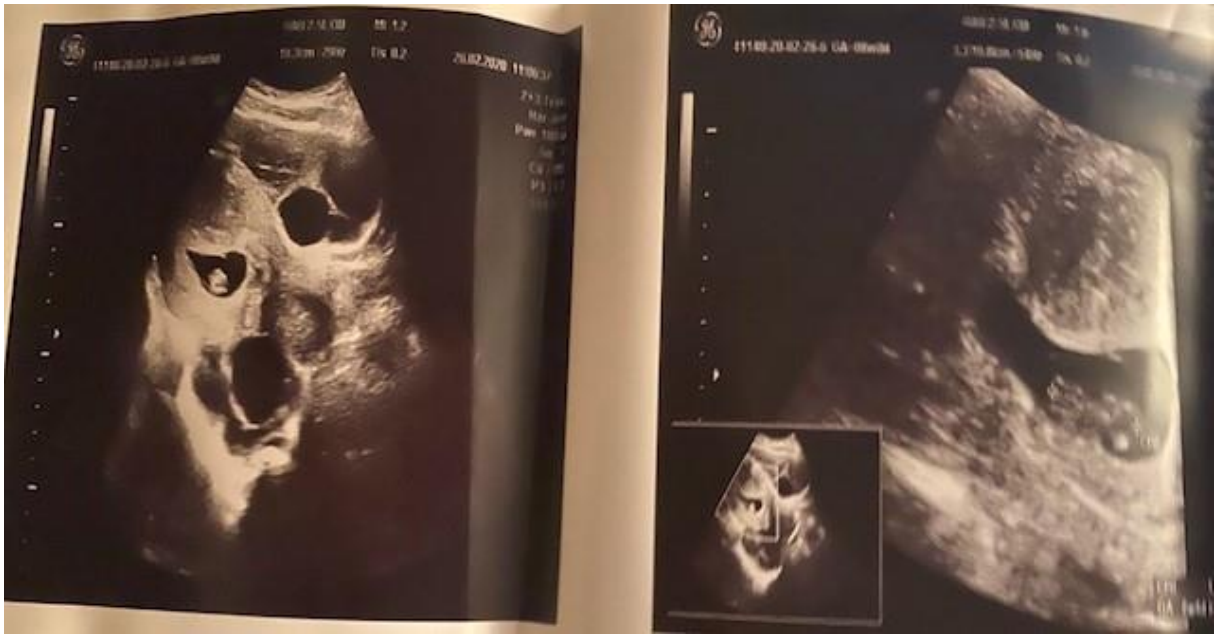


Figure 2:The ultrasonographic picture of baby and both ovaries in the 1. trimester of pregnancy.(8th week+4day)

Figure 3:The picture of left ovary in spontaneous ovarian stimulation (OHSS) during caeserian section

Figure 4: The picture of right ovary in spontaneous ovarian stimulation (OHSS) during caeserian section

Doppler ultrasonographic studies were normal. Due to the patient's history and laboratory findings, the diagnosis of spontaneous OHSS was considered. We decided to manage the patient expectantly.During the following 30 weeks, the patient required no intervention and laboratory findings remained within normal ranges; and the bilateral ovarian masses persisted in the same size 12cm on the left and 10 cm on the right respectively.The patient had been taken into our normal prenatal follow-up procedure and at 37 weeks 2days

of gestation she delivered a healthy female baby that weighed 3125gr with caeseran section.. She was discharged on the second postoperative day without problems, and her condition was observed with weekly ultrasound examinations. On the 2nd month of her postpartum period, both ovaries were monitored as normal sized and shaped by transvaginal ultrasonography and doppler observations.Diagnosis of ovarian cancer was not established considering, pregnancy status, normal tumor markers, and detection of bilateral, thin-walled, and multiloculated ovarian cysts without papillary projection.

DİSCUSSİON

OHSS in spontaneous pregnancy is uncommon. In our case, OHSS occurred spontaneously in association with a singleton gestation at 40- years- old woman.The pathophysiology of spontaneous OHSS is not clearly understood.The developing follicles produce high estrogen levels which is the marker of the degree of ovarian hyperstimulation (2).Vascular endothelial growth factor, components of the renin–angiotensin system and cytokines were mediators of increased vascular permeability, triggering this syndrome(3). De Leener classified spontaneous OHSS syndrome into three types based on clinical presentation and FSH receptor mutation. Type I is attributed to the mutated FSH receptor and seems to cause recurrent spontaneous OHSS. Type II is secondary to high levels of hCG as in hydatiform mole and multiple gestation and it is the most common one. Type III is associated with hypothyroidism. Mutations in the follicle-stimulating hormone receptor (FSHR) might be activated, which lead to a predisposition to OHSS, or inactivated, resulting in sterility due to poor ovarian response to gonadotropins (4). In our case, the values of TSH and hCG were normal. The most likely mechanism is the mutation of the FSH receptor gene. Some authors have suggested that the presence of an underlying polycystic ovary syndrome can predispose alterations associated with this dysfunction(5). In our case, there was no history of polycystic ovary syndrome. β-hCG was normal in our case. Consequently, β-hCG may not be a trigger in every case.OHSS may also be associated with hypothyroidism, and there are some reports supporting this relationship in the literatüre(6).Elevated thyroid stimulating hormone levels may mediate ovarian hyperstimulation via nuclear thyroid receptors in the granulosa cells. Thyroid function tests were also normal in our case.OHSS has also seen in multiple and molar pregnancies(7). Our patient had a singleton pregnancy..Because of this we did not suspect molar pregnancy. Doppler ultrasonography was normal in our case, thus excluding the diagnosis of ovarian malignancy. Pregnancy luteoma and hyperreactio luteinalis are two rare entities which should be included in the differential diagnosis of spontaneous OHSS.Both conditions are associated with large ovarian masses and they reflect different ends of a pathologic spectrum resulting from hyperresponsiveness to hCG.Pregnancy luteoma, which is a nodular hyperplasia of luteinized gonadal stromal or thecal cells, generally occurs during the last trimester of pregnancy and regresses spontaneously after delivery(8,9). They are generally multiparaous in their 30s and 40s.In pregnancy luteoma virilization is common in patients and in their female infants. It is frequently unilateral and nonpalpable. Generally it is asymptomatic, and diagnosed unexpectedly by ultrasonography or during the course of cesarean section .In contrast, hyperreactio luteinalis usually characterised by bilateral ovarian enlargement, which is caused by multiple theca lutein cysts. Some authors suggest that spontaneous OHSS and hyperreactio luteinalis are entities in a continuum(10). Hyperreactio luteinalis frequently occurs in patients with gestational trophoblastic disease, multiple pregnancies and fetal hydrops. It is rare in singleton pregnancies. Also it is generally asymptomatic but it may cause acute abdominal symptoms due to hemorrhage,rupture or torsion of the cysts. Virilization is rare in this condition and the cysts resolve following delivery. Hyperreactio luteinalis mostly occurs in the third trimester or immediately postpartum with a more indolent course.It is usually seen later than spontaneous OHSS (9).The most important feature of OHSS, which is increased vascular permeability, is not a usual finding in pregnancy luteoma and hyperreactio luteinalis. Based on these, and given the clinical features of the case, the diagnosis of spontaneous OHSS was established for our patient.Although time of onset is similar, duration of the condition in this patient is different from iatrogenic OHSS. Spontaneous OHSS generally develop between 8 and 14 weeks of amenorrhea, whereas iatrogenic OHSS, which usually starts between 3 and 5 weeks of amenorrhea. The identification of mutations in the follicle stimulating hormone (FSH) receptor gene, which display an increased sensitivity to hCG and are responsible for the development of spontaneous OHSS, helps us to understand this problem(11).In iatrogenic OHSS, the follicular recruitment and enlargement occur during the administration of exogenous FSH. In the spontaneous form however, the follicular recruitment and growth occur later through the promiscuous stimulation, by pregnancy-derived hCG, of a mutated FSH receptor that is abnormally sensitive to hCG or a wildtype FSH receptor in the presence of abnormally high levels of hCG(12).

CONCLUSİON

To the best of our knowledge, this is the first case of spontaneous OHSS starting from the beginning of pregnancy and continued till postpartum 2 months. The aim of this report is to emphasize that although the spontaneous OHSS is very rare, it can occur and it should be suspected and listed in the differential diagnosis.The etiology should be determined in order to focus the treatment and avoid future complications. Conservative management is the logical option, once ovarian malignancy is ruled out

Financial support and sponsorship

Nil.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

REFERENCES

1- Schenker JG, Ezra Y. Complications of assisted reproductive techniques. Fertil Steril 1994;61:411–22.
2- Keiser UB. Pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome. N Engl J Med 2003;349:729–32.
3- Todros T, Carmazzi CM, Bontempo S. Spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome and deep vein thrombosis in pregnancy: case report. Hum Rep 1999;14:2245–8.
4- De Leener A, Montanelli L, Van Durme J, et al. Presence and absence of follicle-stimulating hormone receptor mutations provide some insight into spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome physiopathology. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 555-562.).
5- Zalel Y, Orvieto R, Ben-Rafael Z, et al. Recurrent spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome associated with polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol 1995;9:313–5.
6- Nappi RG, Di Naro E, D'Aries AP, et al. Natural pregnancy in hypothyroid woman complicated by spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome. Am J Obstet Gynecol 1998; 178:610–1.
7- Ludwig M, Gembruch U, Bauer O, Diedrich K. Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) in a spontaneous pregnancy with fetal and placental triploidy: information about the general pathophysiology of OHSS. Hum Reprod 1998; 13:2082–7.
8- Wang YC, Su HY, Liu JY, Chang FW, Chen CH. Maternal and female fetal virilization caused by pregnancy luteomas. Fertil Steril 2005;84:509.
9- Check JH, Choe JK, Nazari A. Hyperreactio luteinalis despite the absence of a corpus luteum and suppressed serum follicle stimulating concentrations in a triplet pregnancy. Hum Reprod 2000;15:1043–5
10- Haimov-Kochman R, Yanai N, Yagel S, Amsalem H, Lavy Y, Hurwitz A. Spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome and hyperreactio luteinalis are entities in continuum. Ultrasound Obstet Gynecol 2004;24:675–8.
11- Delbaere A, Smits G, Olatunbosun O, Pierson R, Vassart G, Costagliola S. New insights into the pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome. What makes the difference between spontaneous and iatrogenic syndrome? Hum Reprod 2004;19:486–9.
12- Oztekin O, Ferit Soylu F, Tatli O.Spontaneous ovarıan hyperstımulatıon syndrome ın a normal sıngleton pregnancy. Taiwanese J Obstet Gynecol 2006 ;45(3):272-5.

Presentation ID/Sunum No= 113

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Evaluation of Corneal Langerhans Cells in Patients with Inactive Thyroid Ophthalmopathy by using an in vivo Confocal Microscopy

Büşra Yılmaz Tuğan[1]

[1]*Assistant Professor, Department of Ophthalmology, Medical School, Kocaeli University, Kocaeli/TURKEY*

Abstract

Aim: To assess corneal Langerhans cell (LC) density in thyroid-associated ophthalmopathy (TAO) patients to investigate the role of inflammation in ocular surface disease related to TAO by using in vivo confocal microscopy (IVCM). Methods: Thirty-three patients who had inactive disease [(Clinical Activity Score (CAS)<3] and thirty age-matched healthy control subjects were enrolled in the study. All subjects underwent routine ophthalmologic examination including visual acuity levels, intraocular pressure, anterior segment and posterior segment evaluation. The subjects were evaluated with tear break-up time (BUT). IVCM was performed to evaluate LC density in central cornea. Also, correlation analyses of confocal microscopy data and clinical data were performed. Results: The mean BUT was 9.61±5.01 seconds in the TAO group and significantly lower in the TAO group than in the control group (12.70±2.76 seconds) (p=0.003). The median central corneal LC density in the control group was 19.00 (7.00-24.50) whereas it was significantly increased to 68.00 (50.00-92.00) in the TAO patients (p <0.001). In correlation analysis, there were a significant negative correlation between age and CAS of TAO patients (p=0.047, r= -0.348) and the age of TAO patients was not correlated with BUT and LC count (p=0.186, r=0.236 and p=0.240, r= -0.211, respectively). BUT of TAO patients was negatively correlated with LC count and CAS (p=0.003, r=-0.495 and p<0.001, r= -0.644, respectively). CAS of the patients was not correlated with LC count of the patients. (p=0.143, r=0.261). In the control group, BUT, CAS, LC count were not correlated with each other. Conclusion: TAO patients in inactive phase suffer from ocular surface inflammation and LC participates in corneal inflammation in TAO.

Keywords: Langerhans cells; ocular surface; thyroid associated ophthalmopathy; in vivo confocal microscopy

İnaktif Tiroid Oftalmopati Hastalarında in vivo Konfokal Mikroskopi Kullanılarak Langerhans Hücrelerinin Değerlendirilmesi

Özet

Amaç: Tiroid orbitopati (TO) hastalarında görülen oküler yüzey hastalığında inflamasyonun rolünün in vivo konfokal mikroskopi (IVKM) ile korneal Langerhans hücre (LH) yoğunluğu araştırılarak değerlendirilmesi. Yöntem: Otuz üç inaktif hasta [(Klinik Aktivite Skoru (KAS)<3] ve otuz yaş uyumlu sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Tüm katılımcılara görme keskinliği seviyesi, göz içi basıncı, ön ve arka segment muayenesini içeren rutin oftalmik muayene yapıldı. Ayrıca gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) da değerlendirildi. Santral korneada LH yoğunluğu konfokal mikroskopi ile değerlendirildi. Ayrıca, konfokal mikroskopi ve klinik veriler korrele edildi. Bulgular: TAO grubunda ortalama GKZ 9.61±5.01 saniye idi ve TO grubunda kontrol grubuna (12.70±2.76 saniye) kıyasla anlamlı düşüktü (p=0.003). Kontrol grubunda

ortanca santral korneal LC yoğunluğu 19.00 (7.00-24.50) olmasına karşın TO grubunda 68.00 (50.00-92.00)'e yükseldi (p <0.001). Korrelasyon analizinde TO hastalarında yaş ve KAS arasında anlamlı negative korrelasyon görüldü (p=0.047, r= -0.348) ve TAO hastalarının yaşı, GKZ ve LH miktarı ile korrele değildi (sırasıyla p=0.186, r=0.236 ve p=0.240, r= -0.211). TAO hastalarının GKZ değerleri LH sayısı ve KAS ile negatif korreleydi (sırasıyla p=0.003, r=-0.495 ve p<0.001, r= -0.644). Hastaların KAS ile LH miktarı korrelasyon göstermedi (p=0.143, r=0.261). Kontrol grubunda GKZ, KAS, LH sayısı birbiriyle korrele değildi. Sonuç: İnaktif fazdaki TO hastalarında oküler yüzey inflamasyonu görülür ve LH, TO hastalarında görülen korneal inflamasyonda görev alır.

Anahtar Kelimeler: Langerhans hücreleri; oküler yüzey; tiroid ilişkili oftalmopati; in vivo konfokal mikroskopi

Introduction

Thyroid-associated ophthalmopathy (TAO), also called Graves' ophthalmopathy (GO) or thyroid eye disease is the most common autoimmune inflammatory orbital disease in adults[1].

Clinical manifestations of TAO involve not only orbital connective tissue but also eyelid, lacrimal system, conjunctiva and cornea[1]. Ocular surface damage in TAO is common but etiology of damage is not fully understood. Mechanical factors such as proptosis, incomplete blink, lagophthalmos, greater palpebral fissure width in TAO may lead to increased tear evaporation, which results in ocular surface damage[2-4]. A recent study revealed impaired cytokine balance in tear analysis of TAO patients[5]. Gurdal et al. suggested that ocular surface inflammation can be the only presenting clinical sign before development of classic findings of TAO[6]. Decreased aqueous production[7], increased tear evaporation and also inflammation play important roles in ocular surface damage in TAO[6,8].

Langerhans cells (LCs), a subtype of dendritic cells, act as the highly potent antigen-presenting cells found in the epithelial layer[9]. LCs can capture, process and present antigens and initiates inflammatory responses in the ocular surface[10]. Corneal LCs regulate and induce corneal immune process and normally they are localized both centrally and peripherally in corneal epithelium[10,11].

In recent years confocal microscopy has been used to obtain coronal optical sections of the cornea and to collect data of certain cell subtypes. Studies demonstrated LC density and distribution in normal corneal epithelium [11], in pathological conditions like postoperative endophthalmitis [12], keratoconus [13], corneal trauma[14].

In this study, we investigate the density of corneal LCs in TAO patients by using in vivo confocal microscopy to evaluate the role of inflammation in ocular surface disease related to TAO.

Materials and Methods

Patients

Thirty-three patients and thirty age-matched healthy control subjects were enrolled in the study. The mean age was 43.67± 2.43 in the TAO group and 42.30±2.27 in the control group (p=0.197). The patients were assessed according to Clinical Activity Score (CAS)[15]. Criteria for activity are spontaneous retrobulbar pain, pain on attempted up-gaze and downgaze, redness of eyelids, redness of conjunctiva, swelling of caruncle or plica, swelling of eyelids, swelling of conjunctiva (chemosis). The patients who had inactive disease (CAS<3) were enrolled in the study. The severity of the GO was assessed according to EUGOGO. The patients with Mild GO and moderate-to-severe GO were enrolled in the study. None of the patients had sight-threatening GO. The criteria for mild GO are; patients whose features of GO have only a minor impact on daily life insufficient to justify immunosuppressive or surgical treatment. They usually have one or more of the following: minor lid retraction (<2 mm), mild soft-tissue involvement, exophthalmos <3 mm above normal for race and gender, no or intermittent diplopia and corneal exposure responsive to lubricants. The criteria for moderate-to-severe GO are; patients without sight-threatening GO whose eye disease has sufficient impact on daily life to justify the risks of immunosuppression (if active) or surgical intervention (if inactive). They usually have two or more of the following: lid retraction ≥2 mm, moderate or severe soft-tissue involvement, or exophthalmos ≥3 mm above normal for race and gender, inconstant or constant diplopia.

Thyroid hormone function tests were normal. Exclusion criteria were: active GO, sight-threatening GO, ocular inflammatory diseases other than GO, rheumatologic diseases, surgery of eye and periocular tissues in 6 months. The study was approved by the Ethics Committee of Kocaeli University and adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki.

Clinical Evaluation

All subjects underwent routine ophthalmologic examination including visual acuity levels, intraocular pressure, anterior segment and posterior segment evaluation. The patients were also evaluated with tear break-up time (BUT). All ophthalmic examinations were performed by the same researcher (Ç.A)

Confocal microscopy

In vivo confocal microscopy (IVCM) was performed on the right eye of all patients with the Heidelberg Retina Tomograph (HRT3) equipped with a Rostock Corneal Module (RCM) (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany). Topical anesthetic eye drops (0.5% proxymetacaine hydrochloride, Alcaine®; Alcon Laboratories, Fort Worth, TX) was used to anesthetize the ocular surface. The eye was aligned and fixated with the help of a mobile red light target for the contralateral eye. To keep the distance from the cornea to the microscope head stable, sterile packaging disposable plastic cap (Tomocap®; Heidelberg Engineering GmBH, Almanya) was used. Carbomer gel (Viscotears®; Novartis, North Ryde, Australia) was used as a coupling medium between the applanating lens and the cornea. The positioning of the objective lens was monitored with a digital camera tangential to the eye.In vivo confocal microscopy was performed on the central region of each cornea by the same researcher.

LCs were seen as bright corpuscular cells with or without dendrite-like protrusions located at the level of basal epithelial cells and subbasal nerve plexus[16](Figure 1). Langerhans cells were counted by selecting the clearest image from any layer of the epithelium with the most visible cells by inspection. The number of cells in the whole 400x400 μm^2 image area was counted by using Java-based image processing and analysis freeware ImageJ (NIH, Bethesda, MD, USA) plus Counter Cell plugin and recorded as cells per square millimeter.

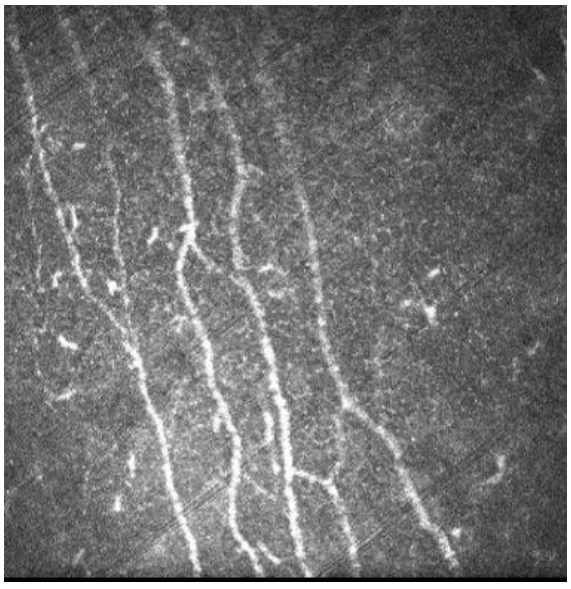


Figure 1. Confocal microscopic image of corneal LCs in TAO patients.

Statistical Analysis

All statistical analyses were performed using IBM SPSS for Windows version 20.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Kolmogorov-Smirnov test was used to assess the assumption of normality. Continuous variables were presented depending on normal distribution with either mean±standard deviation or (in case of no normal

distribution) median (25th-75th percentile). Comparisons of continuous variables between groups were carried out using independent samples t-test/Mann-Whitney U test, whichever was appropriate. Associations between continuous variables were determined by Pearson and Spearman correlation analyses. The association between two categorical variables was examined by Chi-square test. All statistical analyses were carried out with 5% significance and a two-sided p-value<0.05 was considered as statistically significant.

Results

The demographic and clinical features of the TAO and control groups are presented in Table 1. There were no significant differences in age or gender between the TAO patients and the control group. The mean clinical activity score was 1.55 ± 1.25 for TAO patients representing the inactive phase of GO. The mean BUT was 9.61±5.01 seconds in the TAO group and significantly lower in the TAO group than in the control group (12.70±2.76 seconds; p=0.003). The median central corneal LC density in the control group was 19.00 (7.00-24.50) whereas it was significantly increased to 68.00 (50.00-92.00) in the TAO patients (p<0.001).

Table 1: Demographic and clinical features of TAO patients and controls.

	TAO (n=33)	Control (n=30)	p
Gender (male/female)	15/18	14/16	1.000
Age (years)	43.67± 2.43	42.30±2.27	0.639
BUT (seconds)	9.61±5.01	12.70±2.76	***0.003***
LC (cell/mm^2)	68.00(50.00-92.00)	19.00(7.00-24.50)	***<0.001***

In correlation analysis, there were a significant negative correlation between age and CAS of TAO patients (p=0.047, r= -0.348) and the age of TAO patients was not correlated with BUT and LC count. (p=0.186, r=0.236 and p=0.240, r= -0.211, respectively). BUT of TAO patients was negatively correlated with LC count and CAS (p=0.003, r=-0.495 and p<0.001, r=-0.644, respectively) (Figure 2). CAS of the patients was not correlated with LC count of the patients. (p=0.143, r=0.261). In the control group, BUT, CAS, LC count were not correlated with each other.

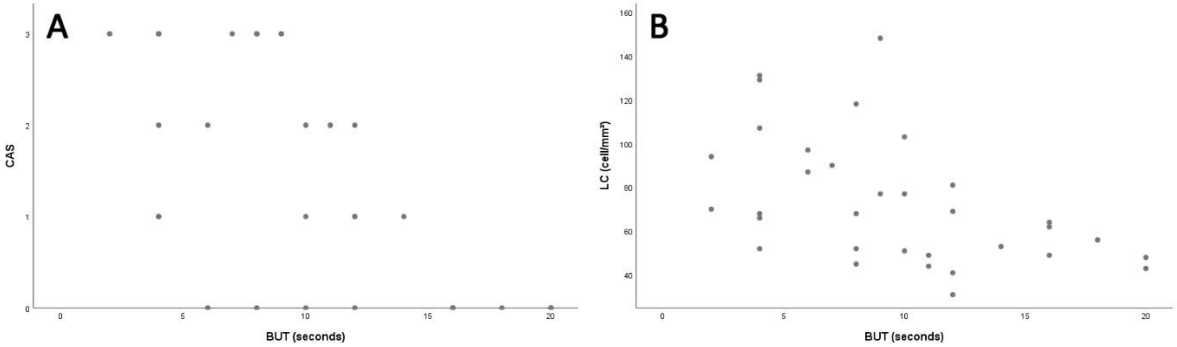


Figure 2. Correlations with the BUT. BUT of TAO patients correlated significantly with CAS (A) (p=<0.001, r=-0.644) and LC count (B) (p=0.003, r=-0.495) of the patients with TAO.

Discussion

TAO may cause many ocular surface problems related to the inflammatory process of the disease. In this study, we demonstrated increased LC density in the cornea of TAO patients in the inactive phase of the disease by using IVKM. Increased LC density was also associated with decreased BUT in the patient group. BUT was decreased in TAO patients and also decreased BUT was related to increased CAS showing more advanced disease.

In vivo confocal microscopy is a noninvasive method that provides getting images of different cell populations from the ocular surface at microscopic resolution. Numerous studies have been reported about ocular surface changes in TAO using IVKM. The densities of corneal epithelial cells and stromal keratocytes were found significantly different from controls in patients with TAO by Villani et al[17]. Also, they reported increased density of activated keratocytes in patients with active TAO. Wei et al. reported higher LC density and lower goblet cell density in patients with TAO compared controls[18]. A study reported by Wu et al. showed that patients with TAO had increased density and maturation of LC[19].

Corneal LCs have a role in immunoregulation of cornea. They regulate both innate and acquired immunity. They normally found in central cornea scarcely, but in extraordinary conditions, they transform into mature forms and migrate centrally. Also, in autoimmune conditions like TAO, it is expected to observe dry eye due to inflammation. In a study, both central and peripheral LC density was reported to increase in dry eye patients[20]. In study conducted in ankylosing spondylitis patients, Marsovszky et al. revealed that central and peripheral LC densities were correlated with systemic activity of inflammatory disease even without ocular symptoms[21]. Also, in another Marsovszky et al. study central LC density increased even in rheumatoid arthritis patients with remission[22]. In our study, we evaluated inactive TAO patients and observed increased central LC density compared to controls in accordance with their results. Also, increased LC density was also associated with decreased BUT in the patient group. All these findings led us think that, this increase can be due to dry eye seen in TAO patient and/or continuing inflammation during the inactive phase of TAO.

There were some limitations related with this study. First, sample size was relatively small. Second, we only examined central cornea. Peripheral cornea can be examined as in Wu et al. study[19].

In conclusion, TAO patients in inactive phase suffer from ocular surface inflammation and LC participates in corneal inflammation in TAO.

References

1. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. N Engl J Med 2010;362:726–738.
2. Ismailova DS, Fedorov AA, Grusha YO. Ocular surface changes in thyroid eye disease. Orbit 2013;32:87–90.
3. Brasil MV, Brasil OF, Vieira RP, Vaisman M, Amaral Filho OM. Tear film analysis and its relation with palpebral fissure height and exophthalmos in Graves' ophthalmopathy. Arq Bras Oftalmol 2005;68:615–618.
4. Iskeleli G, Karakoc Y, Abdula A. Tear film osmolarity in patients with thyroid ophthalmopathy. Jpn J Ophthalmol 2008;52:323–326.
5. Ujhelyi B, Gogolak P, Erdei A, Nagy V, Balazs E, Rajnavolgyi E, et al. Graves' orbitopathy results in profound changes in tear composition: a study of plasminogen activator inhibitor-1 and seven cytokines. Thyroid 2012;22:407–414.
6. Gürdal C, Saraç O, Genç I, Kırımlıoğlu H, Takmaz T, Can I. Ocular surface and dry eye in Graves' disease. Curr Eye Res 2011;36:8–13.
7. Eckstein AK, Finkenrath A, Heiligenhaus A, Renzing-Köhler K, Esser J, Krüger C, Quadbeck B, Steuhl KP, Gieseler RK. Dry eye syndrome in thyroid-associated ophthalmopathy: lacrimal expression of TSH receptor suggests involvement of TSHR-specific autoantibodies. Acta Ophthalmol Scand 2004;82:291–297.
8. Khalil HA, De Keizer RJ, Bodelier VM, Kijlstra A. Secretory IgA and lysozyme in tears of patients with Graves' ophthalmopathy. Doc Ophthalmol 1989;72:329e34.
9. Choi EY, Kang HG, Lee CH, Yeo A, Noh HM, Gu N, Kim MJ, Song JS, Kim HC, Lee HK. Langerhans cells prevent subbasal nerve damage and upregulate neurotrophic factors in dry eye disease. PLoS One. 2017 Apr 25;12(4):e0176153.
10. Hamrah P, Huq SO, Liu Y, Zhang Q, Dana MR. Corneal immunity is mediated by heterogeneous population of antigen-presenting cells. J Leukoc Biol 2003;74:172–178.
11. Lin H, Li W, Dong N, Chen W, Liu J, Chen L, Yuan H, Geng Z, Liu Z. Changes in Corneal Epithelial Layer Inflammatory Cells in Aqueous Tear–Deficient Dry Eye. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010 Jan;51(1):122-8.

12. Fiore T, Torroni G, Iaccheri B, Cerquaglia A, Lupidi M, Giansanti F, Cagini C. Confocal scanning laser microscopy in patients with postoperative endophthalmitis. Int Ophthalmol. 2018 Apr 13. doi: 10.1007/s10792-018-0916-0. [Epub ahead of print]
13. Mandathara PS, Stapleton FJ, Kokkinakis J, Willcox MDP. A pilot study on corneal Langerhans cells in keratoconus. Cont Lens Anterior Eye. 2018 Apr;41(2):219-223.
14. Resch MD, Imre L, Tapaszto B, Nemeth J. Confocal microscopic evidence of increased Langerhans cell activity after corneal metal foreign body removal. Eur J Ophthalmol 2008;18:703–707.
15. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. European Journal of Endocrinology 2008; 158(3):273–285.
16. Marsovszky L, Resch MD, Németh J, Toldi G, Medgyesi E, Kovács L, Balog A. In vivo confocal microscopic evaluation of corneal Langerhans cell density, and distribution and evaluation of dry eye in rheumatoid arthritis. Innate Immun 2013;19(4):348-54.
17. Villani E, Viola F, Sala R, Salvi M, Mapelli C et al. Corneal involvement in Graves' orbitopathy: an in vivo confocal study. Invest Ophthalmol Vis Sci 2010;51:4574-4578.
18. Wei YH, Chen WL, Hu FR, Liao SL. In vivo confocal microscopy of bulbar conjunctiva in patients with Garves' ophthalmopathy. J Formos Med Assoc 2015;114:965-972
19. Wu LQ, Cheng JW, Cai JP, Le QH et al. Observation of Corneal Langerhans Cells by In Vivo Confocal Microscopy in Thyroid-Associated Ophthalmopathy. Curr Eye Res. 2016; Jul 41(7):927-32.
20. Lin H, Li W, Dong N, Chen W, Liu J, Chen L, et al. Changes in corneal epithelial layer inflammatory cells in aqueous tear-deficient dry eye. Invest Ophthalmol Vis Sci 2010;51:122–128.
21. Marsovszky L, Németh J, Resch MD, Toldi G, Legány N, Kovács L, et al. Corneal Langerhans cell and dry eye examinations in ankylosing spondylitis. Innate Immun 2014;20:471–477.
22. Marsovszky L, Resch MD, Németh J, Toldi G, Medgyesi E, Kovács L, et al. In vivo confocal microscopic evaluation of corneal Langerhans cell density, and distribution and evaluation of dry eye in rheumatoid arthritis. Innate Immun 2013;19:348–354.

Presentation ID/Sunum No= 114

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı: Tek Merkez Sonuçları

Exp. Dr. Gürcan Türkyılmaz[1]
[1]*SBÜ Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

Giriş ve amaç: Gebeliğin intrahepatik kolestazı, gebeliğe özgü en sık karaciğer hastalığıdır. Bu hastalık anne için ciddi morbidite yaratmaz ve doğum sonrası sekelsiz iyileşirken, fetüs için preterm doğum, mekonyumla boyalı amniyotik sıvı, travay sırasında fetal distress ve antepartum ölüm gibi ciddi riskler taşımaktadır. Bu çalışmamızda gebeliğin intrahepatik kolestazı tanısı ile kliniğimizde takip edilen 48 olgunun gebelik sonuçlarını sunmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Mart 2019 ve Nisan 2020 tarihleri arasında kliniğimizde takip edilen 48 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Gebelik kolestazı için tanı kriteleri: 1-dermatolojik patoloji olmaksızın özellikle geceleri şiddetlenen yaygın kaşıntı 2- laboratuvar bulgularının gebelik kolestazını desteklemesi (ALT, AST>35 U/L, GGT>26 U/L, total bilurubin>1.2 mg/dl ve serum safra asitleri>10 μmol/L). Çoğul gebeliği olan, hepatit veya safra kesesi hastalığı öyküsü olan, gebelikte preeklampsi, diyabet gibi komplikasyonlar görülen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm hastalar gebeliğin 37. Haftasında doğurtuldu.

Bulgular: Ortalama anne yaşı 23.5±4.2, ortalama VKİ 22.4±6.1 kg/m^2, ortalama gravida 2.4±1.5 ve ortalama parite 1.6±0.9 olarak bulundu. Ortalama tanı haftası 30.4±5.4 hafta ve tanıdan doğuma kadar gçen süre ortalama 29.4±19.5 gündü. Hastaların ortalama ALT değeri 89.4±63.5, AST değeri 103.5±57.6 ve serum safra asitleri değeri 37.8±21.1 idi. Ortalama doğum haftası 37.8±21.1, ve doğum kilosu 3015±465 gramdı. 6 (%12.5) olguda pretem doğum gerçekleşti. Bunların hepsi spontan pretem doğumdu. Olguların %45.8'i vajinal yolla doğum yaparken %54.1 hastada sezaryen ihtiyacı görüldü. 15 hastada fetal distress nedeniyle sezaryen yapıldı. 11 vakada doğum sırasında mekonyumla boyalı amniyotik sıvı görüldü. Hiç bir olguda antepartum ölüm olmadı. Yenidoğanların ortalama 1. dakika Apgar skoru 7.5±2.1, 5. dakika Apgar skoru 8.1±1.6. idi. 7 (%14.5) bebeğin YDYBÜ ihtiyacı oldu.

Sonuç: Gebeliğin intrahepatik kolestazı fetus ve yenidoğan için ciddi riskler taşımaktadır. Yaygın kaşıntı şikayeti ile başvuran gebelerde gebelik kolestazı mutlaka tanıda akla gelmeli, bu hastalarda yakın fetal takip ve erken term doğum planlanmalıdır.

Tablolar

Değişken	**n:48**
Yaş	23.5±4.2
Gravida	2.4±1.5
Parite	1.6±0.9
VKİ	22.4±6.1
Tanıda gebelik haftası	30.4±5.4
Tanidan doğuma kadar geçen süre (gün)	29.4±19.5

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri (VKİ: vücut kitle endeksi)

Değişken	**n:48**
ALT (U/L)	89.4±63.5
AST (U/L)	103.5±57.6
Total bilirubin (mg/dl)	1.56±0.71
GGT (U/L)	56±25.4
Serum safra asitleri (µmol/L)	37.8±21.1

Tablo 2: Hastaların laboratuvar değerleri (ALT: serum alanin transferaz, AST: serum aspartat transaminaz, GGT: gama-glutamil transferaz)

Değişken	**n:48 (%)**
Doğumda gebelik haftası	37.8±21.1
Doğum ağırlığı	3015±465
Doğum şekli	Vajinal: 22 (45.8) Sezaryen: 26 (54.1)
Preterm doğum	6 (12.5)
Mekonyumla boyalı amniyotik sıvı	11 (22.9)
Fetal distress nedeniyle sezaryen	15 (31.2)
Antapartum ölüm	0
1. dakika Apgar	7.5±2.1
5. dakika Apgar	8.1±1.6
YDYBÜ ihtiyacı	7 (14.5)

Tablo 3: 48 olgunun gebelik sonuçları (YDYBÜ: yenidoğan yoğun bakım ünitesi)

Presentation ID/Sunum No= 128

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Anterior Cervical Revision Surgery in Spinal Degenerative Diseases: Long-term Results

Ahmet Çetinkal[1]

[1]*Istanbul Medipol University, Medical School, Department of Neurosurgery, Istanbul / Turkey*

Objective: To evaluate the long-term results of anterior cervical revision surgery (ACRS) in cases operated with three different surgical techniques for cervical spinal degenerative diseases.

Methods: Out of 642 patients who were operated for degenerative cervical spinal diseases between 1998 and 2003, long-term follow up of 522 cases could be reached. 44 cases who underwent revision surgery were included in the study. The cases were divided into three groups according to their primary surgery as; 1) simple discectomy (n:105), 2) Cloward (n:279), and 3) anterior cervical discectomy and fusion with cage (n:138). Operation time, revision rates, and results were analyzed in all groups.

Results: While 308 (59%) of the cases were male and 214 (41%) were female, the mean age was 42 years (17-77 years) in men and 40 years in women (21-74 years). Primary pathologies of revision cases were cervical disc disease (n:25,56%), spondylosis (n:17,38%) and myelopathy (n:4,9%). In all ACRS cases; the mean reoperation period was 545 days (79 days-5.1 years) and the mean follow-up time was 9.5 years (5-21 years). The average length of stay in hospital was 2.9 days (2-6 days). The reasons for revision according to the groups; in simple discectomy group (**Group A**) (n:10,%9,5); pseudofusion (n:4), insufficient decompression (n:2), postoperative kyphotic angulation (n:2), and combined (n:2), in Cloward group (**Group B**) (n:25,%8,9); graft dislocation (n:10), adjacent segment disease (n:8), graft collapse (n:4), insufficient decompression (n:3), and in the Cage group (**Group C**) (n:9,%6,5); cage dislocation (n:3), adjacent segment disease (n:3), embedding of cage in the vertebral corpus (n:1), insufficient decompression (n:2) (**Table 1**).

Discussion: In this study, the late term results of anterior cervical revision surgery in patients suffering spondylotic changes are presented. With the knowledge dating back to the beginning of this century, cervical spondylosis surgery, the first major series and initially posterior approach methods were defined. Over time, anterior surgery has become popular. Various anterior and posterior approaches have been defined in the light of technology developed with these historical references. In both anterior and posterior approaches in cervical degenerative spine surgery, varying degrees of complications have been described in a wide variety of series. Although higher fusion rate is reported in autografts in anterior surgeries, donor site complications have been revealed at a rate of approximately 10%. Neighboring segment problems have pushed surgeons to use disc prothesis in the light of technological developments, but when the long-term results are considered, it has been observed that there is no difference between cases using cages.

Conclusion: The revision rate was the lowest in the Cage group (6.5%), despite there was no statistically significant difference between the groups, we recommend anterior cervical discectomy and fusion technique with Cage in the anterior approach surgery of degenerative cervical pathologies, since the cases in other groups generally require earlier revision surgery and patients in Cage group have lower revision rates.

Keywords: Anterior cervical discectomy, revision surgery, degenerative cervical spinal diseases.

Groups	**A**	**B**	**C**
Total number of cases	105	279	138
Revisional surgery cases	10 (%9,5)	25 (%8,9)	9 (%6,5)
Revision reasons			
- Pseudofusion	4		
- Insufficient decompression	2	3	2
- Postoperative kyphotic angulation	2		
- Graft / Cage dislocation		10	3
- Adjacent segment disease		8	3
- Graft collapse		4	
- Embedding of cage in the vertebral corpus			1
- Combined	2		

Presentation ID/Sunum No= 131

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Kahramanmaraş İlinde Nöral Tüp Defekti Olguları (2000-2018)

Assoc. Prof. Dr. Emrullah Cem Kesilmez[1]
[1]*Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin Cerrahisi Anabilim Dalı*
**Corresponding Author: Emrullah Cem Kesilmez*

Özet

Amaç: Ocak 2000-Aralık 2018 tarihleri arasında Kahramanmaraş ili sınırları içerisinde doğan bebeklerde nöral tüp defekti (NTD) sıklığı belirlenmiştir..NTD'li bebeğe sahip ailelerinin sosyo-demografik özellikleri, bebeklerin ilk trimesterde teratojen etkenlerle maruziyeti (ilaç, ateşli hastalık) araştırılmıştır Gereç ve Yöntem:Ocak 2000-Aralık 2018 tarihleri arasındaki Kahramanmaraş ili sınırları içerisindeki canlı ve ölü doğum kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ve diğer hastanelerde NTD tanısı alan hastalar değerlendirilmiştir. Sosyodemografik özellikler, anne ve babaların meslekleri , aylık maddi gelirleri ve akrabalık durumları ,gebeliğin ilk trimestrında karşılaşılan teratojen etkenler , anket yöntemiyle değerlendirildi. Annelerin ilaç kullanım geçmişi ve ateşli hastalık geçirme oranı incelendi. Bulgular:Çalışmamızda 1159 NTD'li hasta değerlendirildi,905'inde spina bifida (%78,1),684'ünde meningomyelosel(%59,1),170'inde meningosel(%14,7),51'inde dermal sinüs traktı (%4,3),132'sinde anensefali (%11,4),122'sinde ensefalosel (%10,5) tanısı mevcuttu.Kahramanmaraş'ta NTD sıklığı ‰3,95 olarak hesaplanmıştır.Hastalardan 730'u kız(%63,2), 429'u erkek(%36,8) cinsiyetteydi.Olguların ebeveyn meslekleri değerlendirildiğinde işsizler veya ayda birkaç gün işçi olarak çalışanlar anlamlı oranda yüksekti($p<0,0001$).Anne babanın gelir seviyesi ve annelerin eğitim seviyesi düşüktü.($p<0,0001$).Annelerin folik asit preperatı kullanım oranı ise çok çok düşük olarak değerlendirildi Sonuçlar: Kahramanmaraş ilinde NTD görülme sıklığı Türkiye'deki benzer çalışmalar içinde göreceli olarak yüksekti.NTD'nin eğitim, gelir, meslek ve beslenme durumları itibariyle düşük seviyedeki bireylerde daha sık görüldüğü tespit edildi.Yine gebelik öncesi veya gebelik esnasında folik asit desteğinin çok önemli olduğu fakat ilimizde folik asit kullanım oranının ciddi olarak düşük olması sebebiyle gebelikte vitamin desteğinin öneminin yeterince bilinmediği kanısına varıldı.Ayrıca NTD hastalarında ek patolojiler olabileceği ve bu hastalara multidisipliner yaklaşımla, deneyimli kliniklerce takip ve tedavisinin yapılması gerektiği sonucuna ulaşıldı.

Anahtar kelimeler: Nöral tüp defekti , sosyodemografik özellik, folik asit, beslenme

Cases With Neural Tube Defects in Kahramanmaraş (2000-2018)

Abstract

We aimed to determine the features of newborns with neural tube defects (NTD) in Kahramanmaras district between January 2000 and december 2018.. We evaluated the sociodemographical features of families, possible teratogenic causes (drugs, febrile diseases) which had been encountered in the first trimester of the pregnancy. METHODS: Newborns diagnosed with NTD at Sütçü İmam University Medical Faculty Hospital and other centers in the same region from January 2000 to December 2018 were evaluated retrospectively and analysed in means of demographics of the patient , relationship between parents, history of a febrile illness and/or drug due to a standard questionnaire. FINDINGS: A thausand one hundred and

sfifty nine patients with NTD were evaluted, 905 of them had spina bifida (78,1 %), 684 of them had meningomyelocele (59,1%), 170 had meningocele (14.7%), 51 had dermal sinüs tract (4.3%), 132 of them had anencephally (11.4 %), and 122 of them were diogonised with encephalocele(10.5%).The frequency of NTD in K.Maraş was found to be 3.95%.In our study, 730 of the patients were females (63,2%), 429 of them were males (36.8%).When the parentel occupations were evaluated unemployed or those that worked only o few days a month were significantly higher ($p<0,0001$).The income levels of the parents and the education levels of the mothers were low ($p<0,0001$).The rate of folic acid preparation used by mothers with babies with NTD was considerved to be extremely low. RESULTS: The NTD incidence in K.Maraş was found to be relatively high when compared to similar studies in Turkey. It has been detemined that NTD is more common in individuals with low levels of education, lower money income , poor nutrition and low occupational status.Folic acid supplementation before and during pragnancy is known to be very important however the rate of folic acid intake in the district of K.Maraş is low and the importance of vitamin supplements is not widely known.In addition ,it has been concluded that patients may have additionals pathologies that may have occured during birth or after birth and hence these patients must be followed and treated with a multidisciplinary approach by experienced clinics.

Keywords: Neural tube defect, sociodemographic factors, folic acid, nutrition

GİRİŞ:

Nöral tüp defekti (NTD) intrauterin hayatta nöral tüpün tam olarak kapanmaması nedeniyle oluşur ve santral sinir sistemi anomalilerinin yüzde 60'ını teşkil eder. Anensefali, ensefalosel, spina bifida okkülta, meningosel, meningomyelosel, nöroenterik kist, tethered cord, dermal sinüs, diyastometamyeli ve conus medullaris şeklinde malformasyonlar olarak ortaya çıkar. (1, 2). NTD tüm dünyada %0.57 ile % 13.87 arasında bir sıklıkta görülmektedir (3) ve Doğu Asya insidansın en fazla olduğu yerdir (3). Türkiye'de ise NTD sıklığı %1.5-6.3 arasında yapılan araştıramalara göre değişmektedir (6) ve en yüksek Kuzey ve Doğu Anadolu', Batı Anadolu'da en düşük olduğu saptanmıştır. Eğitimsiz annelerin olduğu grupta %9.1' e kadar yükselen NTD sıklığının yüksek okul mezunları arasında %1.3'e kadar düşmesi sosyoekonomik düzeyle NTD ilişkisine bağlanmaktadır (4).

İnsanlarda NTD gelişiminde birçok faktör söz konusudur. Çevresel faktörler arasında başlıca, coğrafi yerleşim, etnik farklılık, beslenmeye ait faktörler, sosyoekonomik durum ve vitamin eksikliği bulunmaktadır.Genetik faktörlede NTD gelişiminde önemli etkenlerdendir.

Folik asitin hücre bölünmesinde ve gelişmesinde oynadığı rolun kesinleşmesinin ardından NTD ve bu vitamin ilişkisini ortaya koymaya çalışan pek çok çalışma bu alanda ortaya çıkmıştır. Günümüzde NTD'nin önlenmesinde folik asit kullanımı oldukça etkin bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin sağlık politikalarında doğurganlık çağındaki kadınların gebelikten üç ay önce başlayan ve gebeliğin ilk üç ayında devam eden 400mcg folik asit kullanımı, önemle vurgulanmaktadır. (4). Günlük folik asit gereksinimi 50 µgr dolayında olup gebelikte ve emzirme dönemlerinde bu miktar birkaç kat artar. Folik asit maya, yeşil yapraklı sebzeler karaciğer, böbrek, turunçgiller, baklagiller, yumurta sarısı, tahıl tanelerinin bütünü, fıstık ve bademde zengin olarak bulunur. Sağlıklı bir bireyde 500-20,000 µgr miktarda folik asit vardır. Günlük yıkım, idrar ve safra ile kaybedilen kaybı karşılayabilmek için 50-1000 µgr/gün folik asit alınması gerekmektedir.

Folik asit metabolizmasındaki azalmadan kaynaklanan DNA hipometilasyonu, sitozin metilasyonunu düzenleyen genlerin %30'unun expresyonunu değiştirebilir. Histonları içeren proteinler metillenemediği takdirde kromatin yapısında yetersizliğe meydana gelir. DNA replikasyonu için gerekli timidilatın yapılamaması sonucu DNA'da urasil içeriği artar. De novo purin ya da timidilat sentezi için gerekli tek karbon ünitelelerinin noksanlığı, mitoz oranını ve DNA onarımını azaltarak replikasyonunu yavaşlamasına yol açmaktadır. Neticede azalmış hücre proliferasyon kapasitesi ve genomik instabilite ortaya çıkar. Nöral tüpün gelişimini tamamlaması için hücre proliferasyonu, vitalite, differiasyon ve migrasyon olaylarında hassas koordinasyon gerekmektedir. Bu olaylardan herhangi biri folik asit metabolizmasındaki bir yetersizlikten dolayı aksayabilir.

Günümüzde, NTD'nin etyolojisi tam olarak açıklığa kavuşturulabilmiş değildir. Başlangıcı uzun yıllar öncesine dayanan çalışmalar ışığında; NTD'nin gelişiminde rol alan faktörlerin çevresel ve genetik orijinli olduğu düşünülmektedir. İlaçlar, viral hastalıklar, radyasyon, maternal alkol alımı, anne yaşı, annenin kronik hastalıkları gibi birçok etken nöral tüp kapanmadan önce fetusu etkileyen teratojenler faktörler olarak genel

kabul görmüştürler. Bazı antikonvulzan kullanan anneler NTD'li fetusa sahip olma açısından artmış riske sahiplerdir. Bu antikonvulzanlar valproik asit ve karbamazepindir. Bu antikonvulzanların oluşturduğu metabolitlere sekonder ortaya çıkan serbest radikallerin gelişen embriyoda yapısal hasar oluşturduğu düşünülmektedir. Aminopterin, metotreksat ve trimetoprim antifolik asit etkileri ile nöral tüp defektine neden olmaktadırlar. (5,6,7). Ayrıca hiperterminin insan embriyosu için nöroterotejen olduğu savı yapılan son metanalizlerde gebeliklerinde yüksek vücut ısısı ile karşılaşan annelerin artmış NTD oranlarına sahip olması gerçekliğiyle daha da kuvvetlenmiştir. Nörulasyonda fizyolojik seviyelerin üzerindeki vücut ısısı ve antipretik ajanlarla tedavi NTD için artmış risk faktörü olarak tespit edilmiştir. (8,9)

Nöral Tüp Defektleri tüm dünya ve ülkemizde olduğu gibi Kahramanmaraş ilinde de önemli bir halk sağlığı sorunudur. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Hastalıkları Cerrahisi kliniğinde Nöral Tüp Defekti endikasyonu ile cerrahi tedavi uygulanan olguların, demografik faktörler açısından özellikleri bu çalışmada ortaya konmak istenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kahramanmaraş sınırları içinde doğum gerçekleştirilen tüm hastanelerde doğum kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi.Ocak 2000-Aralık 2018 döneminde nöral tüp defekti tanısıyla Kahramanmaraş ili sınırları içinde doğan ve Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Beyin Cerrahisi Kliniğinde cerrahi tedavi uygulanan ve takip edilen hastalar dahil edildi.

Hastanedeki hasta kayıtlarından Nöral tüp defekti takip ve tedavisi yapılan hastaların sosyodemografik özellikleri incelendi.Yüz yüze görüşülerek ise kayıtlarda olmayan bilgiler elde edildi. Kontrole devam etmeyen veya hayatını kaybetmiş hastalara ait bilgiler ise telefonda ebeveynlerle görüşülerek değerlendirildi. Anne yaşı, eğitim düzeyi, anne ve babanın hangi meslek sahibi olduğu, ailenin gelir düzeyi, anne-baba arasında akrabalık olup olmadığı, nöral tüp defektli kardeş öyküsü, annenin gebelik sayısı, abort öyküsü olup olmadığı, ilk defa hamileliğin kaçıncı ayında doktora başvurdukları, hamileliğin ilk trimesterinde ateşli hastalık geçirip geçirmediği ve ilaç kullanımı sorgulandı.

NTD ile doğduğu tespit edilen bebeklerde ek anomaliler sınıflandırıldı. Ortopedik problemler, hidrosefali ve ürolojik problemlerde varlığı ve yokluğu şeklinde kayıt edildi. NTD gelişimi folik asit kullanımı arasındaki ilişkinin araştırılması anneye folik asit kullanıp kullanmadığı ve kullandıysa gebelik öncesi ve gebelik sonrası olmak üzere hangi aylarda kullanmaya başladığı ve ne kadar süre ile kullandığı soruldu. Anne eğitim durumu, okuryazar değil, okuryazar, ilkokul, ortaokul, lise ve yüksekokul mezunu şeklinde sınıflandırıldı. Ailenin gelir düzeyi değerlendirilmesinde 2018 yılı asgari ücret esas alındı. Gelir düzeyleri asgari ücretin altı ya da üstü şeklinde gruplandırıldı.

İstatistikselAnaliz

Veriler SPSS 20.0 programı kullanılarak analiz edildi. Verilerin analizinde frekans, yüzde olarak(%), ortalama ve standart sapma(SD) değerleri kullanıldı. NTD'li olguların sosyodemografik verilerinin karşılaştırılmasında X 2 ve Anova testi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

18 yıllık dönemde Kahramanmaraş ili sınırları içinde 303 998 canlı doğum, ölü doğum ve abortus olduğu öğrenildi. Bu süre içinde toplam 1201 NTD'li vaka tespit edildi. 42 NTD olgusuna ulaşılamadı ve değerlendirme dışında tutuldu. Kahramanmaraş ilinde NTD görülme sıklığı ‰ 3,95 olarak hesaplandı. Bilgilerine ulaşılabilen toplam 1159 hastanın 905' i spina bifida %78,1 [684'ü (%59,1) meningomyelosel, 170'i (%14,7) meningosel, 51'i (%4,3) dermal sinüs traktı], 132'si (%11,4) anensefali, 122'si (%10,5) ensefalosel tanısı aldı. 1201 NTD li hastaların 730 u (%63) kız 429' (%36,8) erkek bebekti.

Hasta Grubunun Genel Demografik Özellikleri

NTD li bebeklerin annelerinin yaş ortalaması 28,9 idi. Anneler yaş dağılımı yönünden gruplar arasında değerlendirildiğinde 20 yaş altı 140 kişi(%12,1) , 20-25 yaş arası 394 kişi (%34,0), 25-30 yaş arası 402 kişi (%34,7), 30-35 yaş arası 185 kişi (%16,0), 35 yaş üzeri 38 kişi (%3,2) olarak tespit edildi.

Annelerin eğitim düzeyleri incelendiğinde; Kahramanmaraş ilindeki NTD li çocuk sahibi annelerin 14 tanesi (%1,2) okur yazar değildi. 772'si (%66,6) ilkokul, 264'ü (%22,8) ortaokul, 105'i lise (%9,1) ve 4 tanesi de (%0,3) üniversite mezunuydu. Annelerin eğitim seviyesi düşüktü.($p<0,0001$)

Hastaların babaları meslekleri yönünden değerlendirildiğinde, 442 tanesi (%38.1) işsizdi. 221 tanesi (%19.1) serbest meslek sahibi, 30 tanesi (%2,6) kamu çalışanı, 466 baba (%40.2) ise işçi olarak tespit edildi.

Annelerin çalışma durumlarına göre dağılımları aşağıda yer almaktadır .

İncelenen NTD li çocukların annelerinin 1130'u(% 97.5) herhangi bir işte çalışmazken, 27'si(%2.3) işçi, 2 tanesi ise (%0,2) kamu çalışanıydı. Olguların ebeveyn meslekleri değerlendirildiğinde işsizler veya ayda birkaç gün işçi olarak çalışanlar anlamlı oranda yüksekti($p<0,0001$)

Anne-baba arasındaki akrabalık durumu incelendiğinde 321 (%27,7) çiftte akrabalık olduğu, 838(%72,3) çiftte ise akrabalık olmadığı tesbit edilmiştir.

Aylık gelir düzeyleri değerlendirilmesinde 2018 yılı net asgari ücret olan 1603.12 lira baz alındı. Asgari ücret altında ve asgari ücret ve üzeri şeklinde iki grup olarak değerlendirme yapıldı.125 aile (%10.8) 1603.12Türk Lirasının (TL) üstünde , 1034 aile ise (%89.2) 1603.12 Türk Lirası (TL) ve üzeri aylık gelire sahipti.

Araştırılan ailelerin daha önce kendilerinin veya 1.derece akrabalarının NTD'li çocuk sahibi olma durumları incelendi. Annelerin 107'si (%9,2) daha önce NTD'li gebeliğe sahipti ama 1.derece akrabalarda NTD'li olgu öyküsü mevcut değildi. 95 (%8,2) ailede sadece 1.derece akrabalarda NTD'li olgu öyküsü bulunmaktaydı. 18 (%1,6) ailede ise hem kendilerinde hemde 1. derece akrabalarında NTD'li olgu öyküsü tespit edildi. 939 (%81,0) ailede ise NTD'li olgu öyküsü bulunmamaktaydı.

Olguların annelerin gebelik sayılarına göre dağılımları değerlendirildiğinde 490'ının (%42,3) tek gebeliğe, 259'unun(%22,3) 2. gebeliğe , 308 'inin (%26,6) 3gebeliğe , 102'sinin (%8,8) ise 4 ve daha fazla gebeliğe sahip oldukları sonucuna ulaşıldı.

Hastaların doktora ilk başvuru dönemleri değerlendirildiğinde annelerin 504 'ü (%43,5) ilk trimestirde, 528'i (%46,7) ikinci trimestirde, 127 tanesi ise (%10,9) üçüncü trimestirde doktora başvurmuşlardı.

. Teratojen Etkilerin Değerlen dirilmesi

Gebeliğin ilk trimestirinde ateşli hastalık geçirme yönünden anneleri incelendi. Annelerin 276'sı (%23,8) prenatal dönemde ateşli hastalık geçirmişti. 883 (%76,2) gebede ise böyle bir öykü yoktu.

Anneleri gebeliğin ilk 3 ayında herhangi bir ilaç kullanımı açısından sorguladığımızda ise 703 (%60,7) kişi ilaç kullanmıştı. 456 (%39,3) anne ise ilaç kullanmamıştı.

Folik asit kullanımı

Toplam 1032 (89.0) annenin gebelikleri boyunca folik asit kullanmadığı sonucuna ulaşıldı. Folik asit kullanan annelerin sayısı ise 127 (%11,0) olarak tespit edildi. 61 Olguların hiçbirinin annesi konsepsiyon öncesi folik asit replasmanına başlamamış iken 121 anne konsepsiyon sonrası folik asit replasmanına başlamışlar. Folik asit kullanan bu 121 kişiden 15 ' i (tüm annelerin %1,3'ü, folik asit kullananların %11.8'i) ilk trimestrde kullanmaya başlamış. 70 kişi (tüm annelerin %6,0'ı folik asit kullananların ise %55,1'i) 2. trimestrde, 36 anne ise (tüm annelerin %3,1'i, folik asit kullananların %28,4'ü) son trimestrde folik asit kullanmaya başlamışlar.

Bu 127 folik asit kullanan annenin 85 tanesinin (tüm annelerin %7.3'ü, folik asit kullananların %66,9'u) 1 aydan daha az sürede folik asit kullandığı sonucu elde edildi. 30 annede ise sonuç (tüm annelerin %2,6'sı, folik asit kullananların %23,6 sı) 1-2 ay 37 arası sürede kullanm olduğu şeklindeydi. Sadece 12 annede (tüm annelerin %1'i , folik asit kullananların %9,5'i) 2 aydan daha uzun sürede folik asit kullanımı söz konusuydu.

1159 NTD'li bebeğin 951 si (%82,1) yaşamını sürdürmektedir. NTD ile doğan bebeklerden 781 (%67,4) tanesinde yapılan takiplerde ürolojik problemler (Hidronefroz, VUR, Nörojen mesane vb.) tespit edilmiştir. Yine bu bebeklerin 492 (%42,5) tanesinde doğduğunda ventrikülomegali tespit edilmiş ve operasyon sonrasında ise 304(%26,2) tane NTD' li bebekte hidrosefali gelişmiştir. Toplamda; doğduğunda ventrikülomegali oranı ve sonradan gelişen hidrosefali oranı%68,7 olarak not edilmiştir. 395 (%34,1) bebekte ise ortopedik problemler (kifoz, pes ekinavarus, parmak anomalileri vb.) olduğu görülmüştür

TARTIŞMA

Nöral tüp defektleri en ağır konjenital anomalilerden olup görülme sıklığı bölgesel ve demografik özelliklere göre değişim göstermektedir (4,17). Bebek ölümlerinin yaklaşık %3,5'i NTD yüzünden olmaktadır. Ülkemizde sağlık kayıt sisteminin yetersiz olması çeşitli konjenital malformasyonların sıklığı hakkındaki bilgileri öğrenmemizde ve yeni yapılacak araştırmaları yürütmede de zorluklara sebep olmaktadır. Türkiye'de NTD olarak sonlandırılan gebeliklerin kayıtlara sadece konjenital anomali olarak geçtiğini görmekteyiz. Bu yüzden NTD'li bebeklerin ne kadarında medikal abortus uygulandığı ülkemizde net olarak bilinmemektedir. Ülkemizde farklı zamanlarda ve farklı şehirlerde yapılan çalışmalarda NTD sıklığı %0,15-0,63 arasında saptanmıştır (4, 14-15, 18, 19). Bu sonuçlar Türkiye'de NTD görülme oranının Avrupa ve ABD'den fazla olduğunu göstermektedir. İlimiz sınırları içerinde yaptığımız çalışma bulunduğumuz bölgede bu konuda yapılan ilk çalışma olup NTD sıklığını %0,38 olarak hesapladık.

Türkiye'de 2004 yılında 18 yaş üstü kadınlarda yapılan bir çalışmada folik asitin doğum defektlerini önlediğini, çalışmaya katılanların sadece %13'ünün bildiği tespit edilmiş, bu kişilerin de daha çok üniversite mezunları olduğu görülmüştür (20). Yaptığımız çalışmada ise dahil olan annelerin hiçbirinin önerildiği şekilde gebelik öncesi folik asit kullanmadığı tesbit edilmiştir. Gebeliğin ilk bir ayında folik asit kullanan az sayıda anne ise yeterli miktarda folik asit kullanmamıştır. Bu sonuçlar ilimizde NTD sıklığının ülke ortalamasının üzerinde olmasının sebebini açıklayabilir.

NTD ile ilgili dünyada yapılan çalışmaları incelediğimizde kız cinsiyetinin daha baskın olduğunu görmekteyiz (3). Yeşilipek ve ark. yaptıkları çalışmada NTD'lerde erkek/kadın oranı 0,78 olarak bulunmuştur (15). Himmetoğlu ve ark.(1996) çalışmalarında erkek/kadın oranını 0,56 olarak bulmuştur (20). Yaptığımız çalışmamızda Kahramanmaraş ilinde erkek/kadın oranı 0,58 olarak bulunmuş olup bu çalışmalarla uyumlu şekilde kadın cinsiyetinin baskın olduğu görülmüştür.

Uluslararası doğum defektlerini izleme biriminin sonuçlarına göre (International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems, ICBDMS) dünyanın bir çok ülkesinde en sık spina bifida , ikinci sıklıkta anensefali ve ensafalosel üçüncü sıklıkta görülen NTD tipi olarak bildirilmiştir (21). Kendi çalışmamızda da spina bifida %77,4 ile en sık NTD tipini oluşturmuştur. İkinci sıklıkta anensefali % 11,8 ve üçüncü sıklıkta ensafalosel % 10,8 tespit edilmiştir. Bununla birlikte anensefaliyi en sık NTD tipi olarak bulan veya NTD tipleri arasında farklılık bulmayan çalışmalar da mevcuttur (3, 22). NTD tiplerinin dağılımındaki bu çeşitlilikler değişik bölgelerde epidemiyolojik farklılıkların olduğunu ve NTD için değişik risk faktörleri olabileceğini düşündürmektedir (3).

Anne ve doğacak olan bebeğinin sağlıklı olabilmesi için gebelik öncesi ve gebelik esnasında annenin ekonomik durumu, yaşı, sağlık hizmetlerine ulaşabilme imkanı, beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzı önemli görülmektedir (23, 24). Annenin eğitim düzeyinin düşük olması, ileri anne yaşı veya Türkiye'nin doğusunda ya da kuzeyinde yaşaması Tunçbilek ve ark. (1999) tarafından NTD için risk faktörü olarak bildirilmiştir (25). Farley ve ark. (2002) düşük maternal eğitim seviyesinin NTD'li bir çocuk sahibi olma açısından önemli bir gösterge olabileceğini belirtmişlerdir (31). Mandıracıoğlu ve ark. (2004) İzmir'de yaptıkları çalışmada NTD'li bebek sahibi annelerin eğitim düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük bulmuşlardır (26).Bizim çalışmamızda da NTD'li bebekleri olan annelerin eğitim seviyesinin düşük olduğu görülmüştür.

Bazı çalışmalarda NTD gelişiminde baba mesleğinin de önemli olabileceği vurgulanmıştır. Mutchinic ve ark.(1996) NTD'li çocukların babaları arasında, sağlıklı çocukların babalarına oranla duvar örme işinde çalışanların daha sık olduğunu tespit etmişler ve bunun düşük sosyoekonomik seviye ile alakalı olduğunu belirtmişlerdir (27). Aynı şekilde bizim çalışmamızda da NTD'li bebeklerin babaları arasında işsizlerin ve sadece ayın belli günlerinde çalışma imkanı bulabilen ve kendini işçi olarak sınıflandıran babaların oranının fazla olması ve ekonomik durumlarının kötü olması anlamlıydı.

Wasserman ve ark. (1988) düşük sosyoekonomik seviyeye sahip olmakla beraber, düşük sosyoekonomik çevrede yaşamanın da NTD'li gebelik riskini artırdığını, özeliklede düşük sosyoekonomik çevrede oturmanın NTD riski için daha güçlü bir gösterge olabileceğini tespit etmişlerdir (10). Bizim çalışmamızda da NTD li bebek sahibi ailelerin aylık gelirlerinin büyük çoğunluğunun asgari ücret veya altında olması genel kanıyı destekler niteliktedir. Bölgemizde de NTD oranının yüksek olduğu görülmektedir.

Bazı yapılan çalışmalarda çok genç ve yaşlı anneler arasında NTD riskinin çok yüksek olduğu belirtilmekle beraber Mandıracıoğlu ve ark. (2004) NTD'li bebeği olan annelerin yaşları ile kontrol grubu

arasında anlamlı fark bulmamışlar ve her iki grupta annelerin genç yaş grubunda olduğu görülmüşlerdir (26).Kendi çalışmamızda da NTD'li bebek sahibi anneler çoğunluğu genç yaş grubunda yer almaktaydı.

Nöral tüp defektlerinin meydana gelmesinde, özellikle nöral tüpün oluşum periyodunda karşılaşılabilecek teratojen etkenlerde araştırılmıştır. Gebelikte geçirilen ve yüksek ateşe neden olabilecek hastalıklar ve gebelikte kullanılan ilaçlar sorgulanmıştır. Gebelikte kullanılan antiepileptik ilaçların (valproik asit, karbamazepinin) ve folik asit antagonistlerinin (metotreksat, aminopterin, trimetoprim) NTD'ye yol açabildiği belirlenmiştir (5-7,28).

İlaçların yanında gebelikte vücut ısısının yükselmesine sebep olan enfeksiyon hastalıklarının hayvanlarda fetal kayıp ve çeşitli anomalilere neden olduğu belirtilmiştir. Shaw ve arkadaşları (1998) 538 NTD'li ve 539 kontrol grubunda yaptıkları çalışmada gebeliğin ilk trimesterinde geçirilen enfeksiyon hastalıklarının NTD riskinde iki kat artışa sebep olabileceğini belirtmişlerdir. Shaw aynı zamanda antipiretik ilaç kullanımının vücut ısısını düşürerek NTD gelişimini önlediğini belirlemiştir (29). Li ve ark. (2007) 363 NTD'li çocuk sahibi anne ve 523 sağlıklı bebek annesinde yaptıkları çalışmada ateşli hastalık geçirmenin ve antipiretik ilaç kullanmanın NTD için risk oluşturduğunu saptamışlardır (30). Kendi çalışmamızda NTD'li bebek sahibi annelerin gebelik esnasında ateşli hastalık geçirme sıklığı, ateşli hastalık geçirmeyenlere oranla düşüktü fakat gebeliğin ilk üç ayında herhangi bir ilaç kullanan anne sayısı kullanmayana oranla anlamlı yüksekti.

Kramer ve ark. artmış sosyoekonomik yetersizlikten dolayı gebelikte kötü sonuçların artabileceğini, fakirliğin ortadan kaldırılmadıkça gebeliklerin kötü sonuçlarının ortadan kaldırılamayacağını belirtmişlerdir (31). Sosyoekonomik eşitsizliği ifade eden gelir düzeyinin ve eğitim seviyesinin düşük olması gebelikteki beslenme kalitesinin de düşük olmasına sebep olmakta, beslenilen şeylerin ekmek ve şekerden zengin; meyve, sebze ve etten fakir olmasına neden olmaktadır (26). Mandıracıoğlu ve ark. (2004) İzmir'de yaptıkları çalışmalarında NTD'li hastaların annelerinin sosyoekonomik düzeylerinin düşük olduğunu ve kontrol grubuna göre süt ürünlerini, meyve, sebze, et ve ekmeği daha az tükettiklerini saptamışlardır (26). Kendi çalışmamızda da NTD'li gebeliğe sahip annelerin eğitim düzeylerinin ve gelir durumlarının düşük, bu sebeble de folik asitten zengin gıdalarla beslenme imkanlarının az olduğunun saptanması diğer çalışmalarla benzer sonuçlardır.

Wilson 1971 yılında nöral tüp defektlerinin sosyoekonomik düzeyi düşük kesimlerde daha sık görüldüğünü saptamıştır (32). Smithells ve Rogozinski folik asiti de içeren birçok vitaminin serum düzeylerinin sosyoekonomik düzeyi düşük olan bayanlarda sosyoekonomik düzeyi yüksek bayanlara göre daha düşük olduğunu saptamışlardır (32).Smithells ve ark. (1976) NTD'li gebeliğe sahip annelerde folik asit eksikliğini göstermiştir (16). Kirke ve ark. (1993) düşük folik asit ve vitamin B12 düzeylerinin NTD için bağımsız risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (12). Günümüze kadar ki vitamin B12 ve folik asitle ilgili çoğu çalışmada değişik sonuçlar ortaya konmuş olmakla birlikte genelde folik asitle birlikte vitamin B12 nin NTD etyolojisinde rol aldığı düşünülmekte ve gebelikte folik asit desteğinin yanında vitamin B12 takviyesininde yapılması da gündeme gelmeye başlanmıştır. (11, 13, 33- 34)

NTD'li doğan bebeklerde ekstra başka anomalilerde eşlik etmektedir. Bunlar genellikle ventrikülomegali, hidrosefaligibi kranial anomaliler veya kifoz, pes ekinovarus, parmak anomalileri gibi ortapedik problemler olabilmektedir. Bu bebeklerin takiplerinde ise büyük oranlarda hidronefroz, VUR, nörojen mesane gibi ürolojik problemler meydana gelmektedir. Bizim çalışmamızda da bebeklerin büyük çoğunluğunda doğduğunda ventrikülomegali vardı veya sonrasında hidrosefali gelişti ve opere olmak zorunda kaldı. Yine büyük çoğunluğunda ürolojik problemler gelişti ve ilgili kliniklerde tedavisi ve takibi yapılmaktadır.

SONUÇ

NTD'li olgular dünyada ve ülkemizde birçok hastalıktan fazla oranda görülmekte ve maddi ve manevi önemli kayıplara sebep olmaktadır. Gebelikteki riskin azaltılması için perikonsepsiyonel dönemde kullanılan folik asitin etkinliği bugün için tartışılmaz durumdadır. Bu bilgi pek çok ülkenin sağlık politikası haline dönüştürülmüştür. Bazı ülkeler sosyoekonomik düzeyi düşük ve folik asitten fakir gıdalarla beslenen insanlara temel ihtiyaçları olan ekmeğe belirli oranlarda folik asit takviyesi yaparak bu sorunu belirli oranda azaltmıştır. Kahramanmaraş ilinde de azımsanamayacak oranda görülen ve ciddi maddi ve manevi kayıba neden olan NTD defektleri de önlenebilir bir hastalık olması yönüyle önemle üzerinde durulması gerekli bir halk sağlığı sorunudur. Geliştirilebilecek projelerle bu sorunun üzerine gidilmesi hem halkımız hem de ülkemiz için gerekmektedir. Bu sebeple ülkemizde en kısa zamanda NTD'li olguların önlenmesi ve sonrasında takipleri ve tedavileri için bir strateji belirlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Fuchs HE. Congenital abnormalities. Sabiston DC (ed). Textbook of Surgery, 15. th edition, W.B. Saunders Company, Philedelphia, 1997: 1374-1381
2. French BN. Midline fusion defects and defects of formation. Youmans JR (ed) Neurological Surgery, 3. th edition, W.B. Saunders Company, Philedelphia, 1990: 1081-1095
3. Northrup H, Volcik KA. Spina bifida and other neural tube defects. Curr Probl Pediatr 2000; 30: 313-332.
4. Larsen WJ. The third week. Gastrulation, formation of the trilaminar germ disc and initial development of the somites and neural tube. Larsen WJ (ed). Human Embriology kitabından, 2. baskı, Churchill Livingstone Inc, United Kingdom, 1997: 49-72
5. Elwood JM, Little J, Elwood JH. Epidemiology and control of neural tube defects. Oxford (UK): Oxford University Press; 1992: 442-444
6. Wasserman CR, Shaw GM, Selvin S, et al. Socioeconomic status, neighborhood social conditions, and neural tube defects. Am J Public Health 1998; 88:1674-80
7. Feldman JG, Stein SC, Klein RJ, et al. The prevalence of neural tube defects among ethnic groups in Brooklyn, New York. J Chron Dis 1982; 35:53 60
8. Nevin NC, Johnston WP, Merrett JD. Influence of social class on the risk of recurrence of anencephalus and spina bifida. Dev Med Child Neurol 1981; 23:155-159
9. Munoz BJ, Lacasana M, Aburto BHV, et al. Socioeconomic Factors and The Risk of Anencephaly in a mexican population: A Case-control study. Public Health Rep 2005;120(1): 39–45.
10. Hauser AW. Epidemiology of Neural Tube Defects. Epilepsia 2003; 44(3): 4-13
11. Nikkila A, Rydhström H, Kallen B. The incidence of spina bifida in Sweden 1973- 2003: The effect of prenatal diagnosis. European Journal of Puplic Health 2006; 16(6):660-662
12. Li Z, Ren A, Zhang L, Ye R, Li S, Zheng J, Hong S, Wang T, Li Z. Extremely high prevelance of neural tube defects in a 4-county area in shanxi province, China. Birth Defects Research 2006; 76 (Part A): 237-240
13. Cherian A., Seena S. Bullock RK., Cntony AC. İncidence of neural tube defects in the least-developed area of India: a population-based study. The Lancet 2005; 366: 930- 931
14. Güvenc H, Uslu MA, Güvenç M, Ozekici U, Kocabay K, Bektaş S. Changing trend of neural tube defects in eastern Turkey. J Epidemiol Community Health 1993; 47(1): 40-1
15. Hacımustafaoğlu K M, Nöral tüp defektlerinde anne ve çocukta serum folatı, eritrosit folatı ve serum B12 vitamin değerleri ve karşılıklı ilişkileri. Uzmanlık Tezi 1989
16. Gaber KR, Farag MK, Soliman SE, et al. Maternal vitamin B12 and the risk of fetal neural tube defects in Egyptian patients. Clin Lab 2007; 53(1-2): 69 75
17. . Wen SW, Liu S, Joseph KS, Rouleau J, Allen A. Patterns of infant mortality caused by major congenital anomalies. Teratology 2000; 61: 342-346
18. Mocan H, Bozkaya H, Özbay G, et al. Neural Tube Defects in eastern Black Sea region in1990. Pediatr Perinat Epidemiol 1992; 6: 465
19. Himmetoğlu O, Tiras MB. The incidence of congenital malformation in a Turkishpopulation. Int J Gynecol Obstet 1996; 55: 117-121
20. Unusan N. Assesment of Turkish women's knowledge concerning folic acid and prevention of birth defects. Public Health Nutrition 2004; 7(7): 851-855).
21. Liu J, Yang G Z, Zhou L J, et al. Prevelance of neural tube defects in economically and socially deprived area of china. Childs Nerv Syst 2007; 23: 1119-1124
22. EORACAT Working group. Prevelance of neural tube defects in 20 regions of Europe and impact of prenatal diagnosis, 1980-1986. Journal of Epidemiology and Community Health 1991; 45: 52-58
23. Suitor CW. Nutrition for women in their childbearing years: a review of the literatureand a summary of expert recommendations. Nutr Clin Care 1999; 2: 11-45.
24. Bussel G, Marlow N. The dietary beliefs and attrtudes of women who have had a low –birtweight baby : a retrospective preconception study. J Hum Nutr Dietet 2000;13: 29-39)
25. Tunçbilek E, Boduroğlu K, Alikaşifoğlu M. Neural tube defects in Turkey:Prevelance, distrubiton and risk factors. Turk J Pediatr 1999; 41: 299-305
26. . Mandıracıoğlu A, Ulman İ, Lüleci E, Ulman C. The incidence and risk factors of neural tube defects in İzmir, Turkey: a nested case-control study. The Turkish of Pediatrics 2004; 46: 214-220

27. Muthinick O, Orozco E, Lisker R, et al. Risk factors associated with neural tube defects: exposure during the first trimester of gestation. Gaceta Medica de Mexico 1996;126: 227-34
28. Lynberg MC, Khoury MJ, Lu X, et al. Maternal flu, fever, and the risk of tube defects: a population-based case-control study. Am J Epidemiol 1994; 140: 244-255
29. Shaw G, Todorof K, Velie ME, Lammer JE. Maternal illness, including fever and medication use as risk factors for neural tube defects. Teratology 1998; 57: 1-7
30. Li Z, Ren A, Liu J, et al. Maternal flu or fever, medication use, and neural tube defects: A population-based case –control study in northen China. Birth Defects Research (Part A) 2007; 79: 295-300
31. Kramer MS, Sequin L, Lydon J, Goulet L. Socioeconomic disparities in pregnancy outcomes: why do the poor fare so poorly. Paediatric&Perinatal Epidemiology 2000;14(3): 194-210
32. Yates WRJ, Ferguson-Smıth MA, Shenkin A, et al. Is disordered folate metabolism the genetic predisposition to neural tube defects. Clinical Genetics 1987; 31: 279-287
33. Adams MJ, Khoury MJ, Scanlon KS, et al. Elevated midtrimester serum mrthylmalonic acid levels as a risk factor for neural tube defects. Teratology 1995;51(5): 311-7
34. Ray J G, Wyatt P R, Miles D T, Marian J V, Cris M, Pui-Yuen W, Sandra A F,David ECC. Vitamin B12 and the risk of neural tube defects in a folic-acid –fortified population. Epidemiology 2003; 18(3): 362-366

Presentation ID/Sunum No= 134

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Evaluation and Comparison of the Pre-operative Clinical and Demographic Status of the POAG and PEXG Patients Undergone Trabeculectomy or Trabeculectomy Combined with Phacoemulsification

Büşra Yılmaz Tuğan[1]

[1]*Assistant Professor, Department of Ophthalmology, Medical School, Kocaeli University, Kocaeli/TURKEY*

Abstract

Purpose: The aim of this study is to compare clinical and demographic characteristics of primary open angle glaucoma (POAG) and pseudoexfoliation glaucoma (PEXG) patients undergone glaucoma filtering surgery. Methods: Eighty-five eyes of 85 patients were enrolled in this retrospective study. PEXG and POAG patients treated with trabeculectomy or trabeculectomy combined with phacoemulsification in two years period were evaluated and compared for preoperative demographic and clinical examination data including age, gender, best-corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure (IOP), number of antiglaucoma medications, retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness, central corneal thickness (CCT), cup/disc (c/d) ratio, mean deviation (MD) and pattern standard deviation (PSD) and severity of glaucoma. Results: In POAG group 26 (57.8%) were male, 19 (42.2%) patients were female, PEXG group 34 (85%) patients were male, 6 (15%) patients were female ($p = 0.012$). Mean age was 55.49±14.21 years in POAG group and 69.03±7.71 years in PEXG group. Mean age was significantly higher in PEXG group ($p<0.001$). In POAG group, 24(53.3%) patients undergone trabeculectomy, 21(46.7%) patients undergone trabeculectomy combined with phacoemulsification. In PEXG group, 9(22.5%) patients undergone trabeculectomy, 31(77.5%) patients undergone trabeculectomy combined with phacoemulsification ($p=0.007$). Preoperative median IOP was higher in POAG group [20(10-44) mmHg] than in in PEXG group [24(9-63) mmHg], but did not reach statistical significance ($p=0.241$). BCVA, number of antiglaucoma medications, RNFL thickness, CCT, c/d ratio, MD, PSD and severity of glaucoma were not statistically different in two groups. Conclusions: When we evaluated the preoperative clinical and demographic data of POAG and PEXG patients who underwent trabeculectomy and trabeculectomy combined with phacoemulsification in our clinic for two years, we found that the PEXG patients we performed surgery were older, and that we performed phacoemulsification combined with trabeculectomy more frequently in PEXG patients compared to POAG patients.

Keywords: Trabeculectomy; trabeculectomy combined with phacoemulsification; Primary open angle glaucoma; Pseudoeksfoliation glaucoma

Trabekülektomi ve Fakoemülsifikasyon ile Kombine Trabekülektomi Yapılan PAAG ve PEXG Hastalarının Preoperatif Klinik ve Demografik Verilerinin Değerlendirilmesi ve Karşılaştırılması

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı glokom filtrasyon cerrahisi geçiren primer açık acılı glokom (PAAG) ve pseudoeksfoliasyon glokomu (PEXG) hastalarının klinik ve demografik bulgularının karşılaştırılmasıdır. Metod: Bu retrospektif çalışmaya 85 hastanın 85 gözü dahil edildi. İki yıllık sürede trabekülektomi ya da fakoemülsifikasyonla kombine trabekülektomi yapılan PEXG ve PAAG hastaları yaş, cinsiyet, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDK), göz içi basıncı (GİB), antiglokomatöz ilaç sayısı, retinal sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığı, santral kornea kalınlığı (SKK) çukurluk/disk (c/d) oranı, ortalama deviasyon (MD), patern standart deviasyon (PSD) ve glokom ciddiyetini içeren demografik ve klinik muayene verileri değerlendirildi ve karşılaştırıldı. Bulgular: PAAG grubunda 26(%57,8) hasta erkek, 19(%42,2) hasta kadın, PEXG grubunda 34(%85) hasta erkek, 6(%15) hasta kadındı (p=0,012). Ortalama yaş PAAG grubunda 55.49±14.21, PEXG grubunda 69.03±7.71 idi. Ortalama yaş PEXG grubunda istatistiksel anlamlı olarak fazlaydı (p<0,001). PAAG grubunda 24(%53,3) hastaya trabekülektomi, 21(%46,7) hastaya fakoemülsifikasyon ile kombine trabekülektomi yapıldı. PEXG grubunda, 9(%22,5) hastaya trabekülektomi, 31(%77,5) hastaya fakoemülsifikasyon ile kombine trabekülektomi yapıldı (p=0,007). Preoperatif medyan GİB POAG grubunda [20 (10-44) mmHg] PEXG grubuna [24 (9-63) mmHg] göre daha yüksekti, ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (p=0,241). EİDK, antiglokomatöz ilaç sayısı, RSLT kalınlığı, SKK, c/d oranı, MD, PSD ve glokom ciddiyeti iki grupta istatistiksel anlamlı fark göstermedi. Sonuç: İki yıl süresince kliniğimizde trabekülektomi ve fakoemülsifikasyon ile kombine trabekülektomi yapılan PAAG ve PEXG hastalarının preoperatif klinik ve demografik verilerini değerlendirdiğimizde cerrahi yaptığımız PEXG hastalarının daha ileri yaşlı olduğunu, PEXG olgularında POAG hastalarına göre daha sık fakoemülsifikasyon ile kombine trabekülektomi uyguladığımızı gördük.

Anahtar Kelimeler: Trabekülektomi; Fakoemülsifikasyon ile kombine trabekülektomi; Primer açık açık glokom, Pseudoeksfoliasyon glokomu

Introduction

The glaucoma syndromes are divided into two main groups as primary and secondary. The primary glaucomas are those for which the cause of increased resistance to outflow and elevated intraocular pressure (IOP) is unknown. The secondary glaucomas are associated with known ocular or systemic conditions responsible for the elevated IOP and resistance to outflow.

Primary open-angle glaucoma (POAG) is the most common form of glaucoma in the United States. It constitutes about two-thirds of all cases of glaucoma. POAG is chronic progressive neuropathy characterized with cupping of the optik nerve head, visual field defect, open anteror chamber angle and loss of ganglion cells. (1) PEXS is mostly seen 10-20% of population above 60 years and above and the most common identifiable reason for glaucoma worldwide.(2) Pseudoexfoliation glaucoma (PEXG) is a secondary glaucoma. The accumulation of fibrillar material in the lens capsule, iris, non-pigmented ciliary epithelium, trabecular meshwork and corneal endothelial cells may cause intraocular complications such as cataracts, open angle glaucoma, angle closure glaucoma, zonular instability. (3).

Trabeculectomy (TE) is still the most widely performed surgical procedure for the treatment of medically uncontrolled glaucoma (4). Cataract surgery in combination with trabeculectomy is often required for treat coexisting visually significant cataract to improve vision in glaucoma patients.

In this study, we aimed to evaluate clinical and demographic parameters of PEX and POAG patient in our clinic who undergone trabeculectomy or trabeculectomy combined with phacoemulsification surgery.

Material Methods

85 eyes of 85 glaucoma patients followed in Kocaeli University Medical Faculty glaucoma department were included in this study. Institutional Review Board of the Kocaeli University approved the study and our study was conducted in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki. Inclusion criteria were; POAG or PEXG patients treated with trabeculectomy or trabeculectomy combined with

phacoemulsification surgery. Exclusion criteria were previous glaucoma and/or other ocular surgery other than cataract surgery.

Patients data including age, gender, best-corrected visual acuity (BCVA), anterior and posterior segment examination, intraocular pressure (IOP) measurement with Goldmann applanation tonometry, number of antiglaucoma medications, retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness with spectral-domain optical coherence tomography (OCT), central corneal thickness (CCT), cup/disc (c/d) ratio, mean deviation (MD) and pattern standard deviation (PSD) and severity of glaucoma were noted. Glaucoma severity was done according to MD value (mild: MD greater than − 6 dB, moderate: MD between − 6 and − 12 dB, and severe: MD less than − 12 dB).

Statistical Analysis

IBM SPSS for Windows version 20.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) was used to perform all statistical analyses. The assumption of normality was tested with Shapiro- Wilk's test. Continuous variables with normal distribution were presented as mean±standard deviation, continuous variables with non-normal distribution were presented as median (25th-75th percentile). Counts (percentages) represented categorical variables. Independent samples t test/Mann-Whitney U test was performed to compare continuous variables between groups, whichever was appropriate. Associations between two categorical variables were determined by Chi-square test. All statistical analyses were performed with 5% significance and a two-sided p-value<0.05 was considered as statistically significant.

Results

We recruited 45 participants (45 eyes) in POAG group (26 men and 19 women) and 40 participants (40 eyes) in PEXG group (34 men and 6 women). In POAG group 26 (57.8%) were male, 19 (42.2%) patients were female, PEXG group 34 (85%) patients were male, 6 (15%) patients were female (p = 0.012). Mean age was 55.49±14.21 years in POAG group and 69.03±7.71 years in PEXG group. Mean age was significantly higher in PEXG group (p<0.001). In POAG group, 24(53.3%) patients undergone trabeculectomy, 21(46.7%) patients undergone trabeculectomy combined with phacoemulsification. In PEXG group, 9(22.5%) patients undergone trabeculectomy, 31(77.5%) patients undergone trabeculectomy combined with phacoemulsification (p=0.007). Preoperative median IOP was higher in POAG group [20(10-44) mmHg] than in in PEXG group [24(9-63) mmHg], but did not reach statistical significance (p=0.241). No significant difference was seen in BCVA, number of antiglaucoma medications, RNFL thickness, CCT, c/d ratio, MD, PSD and severity of glaucoma between two groups. 22(47%) of POAG patients 34(84%) of PEXG patients had severe glaucoma, but this difference was not statistically significant (p=0.157) (Table 1). When we evaluate other eyes of patients in two groups; in POAG group, 42 patients had POAG, 1 patient had absolute glaucoma, 1 patient was enucleated, 1 patient had undergone trabeculectomy surgery, in PEXG group, 35 patiens had PEXG, 1 patient had absolute glaucoma and 3 patient had PES, 1 patient in PEXG group had undergone Xen implantation.

Table 1: Demographic and clinical features of the Primary Open Angle Glaucoma (POAG) and Pseudoexfoliation Glaucoma (PEXG) Group.

	POAG Group (n:45)	PEXG Group (n:40)	p value
Age (years)	55.49±14.21	69.03±7.71	*p<0.001*
Sex (Male/female)	26(58%)/19(42%)	34(85%)/6(15%)	*0.012*
BCVA (decimal fraction)	0.70(0.00-1.00)	0.70(0.00-1.00)	0.664
IOP (mmHg)	20(10-44)	24(9-63)	0.241
Number of antiglaucoma medications	4(0-4)	4(0-4)	0.816
CCT (μm)	542.93±40.22	550.83±32.65	0.358
RNFL thickness (μm)	59.93±17.22	64.59±19.50	0.282
c/d ratio	0.8(0.2-0.9)	0.7(0.3-0.9)	0.529
MD	-14.01±10.44	20.69±7.49	0.067
PSD	6.24±3.56	8.49±3.47	0.104
Severity of glaucoma			0.157
Mild (MD greater than −6 dB)	9 (20%)	3(8%)	
Moderate (MD between −6 and −12 dB)	14 (33%)	3(8%)	
Severe (MD less than − 12 dB)	22 (47%)	34(84%)	
Surgery			*0.007*
Trabeculectomy	24 (53%)	9 (22%)	
Trabeculectomy combined with phacoemulsification	21 (47%)	31 (78%)	

BCVA: best-corrected visual acuity; IOP: best-corrected visual acuity; intraocular pressure; CCT: central corneal thickness; RNFL: retinal nerve fiber layer; c/d: cup/disc; MD: mean deviation; PSD: pattern standard deviation

Discussion

POAG is a chronic, degenerative optic neuropathy (1). PES is characterized by the deposition of fibrillar material in the anterior segment. It is considered to be an important risk factor for glaucoma. PEXG often presents with much higher intraocular pressure (IOP) values than observed in primary open angle glaucoma, and patients are often unaware of their condition. Therefore, early diagnosis gains much more importance in PEX and PEG. In current study, preoperative IOP was higher in POAG group than in in PEXG group supporting this condition, but did not reach statistical significance.

Studies evaluating the differences in CCT between glaucoma types have been conducted before. In some of these studies, CCT was found to be significantly lower in patients with PEXG than POAG (5-8), while in others there was no significant difference in CCT between pseudoexfoliative glaucoma (PEXG) and POAG (9-11). Different results regarding corneal thickness in the literature may be due to different races, methods, age distributions and different sample sizes. In this study, we did not find a significant difference between PEXG and POAG groups in terms of CCT.

Trabeculectomy (TET) was first described by Cairns more than 50 years ago and is the gold standard for the surgical treatment of glaucoma (12,13). IOP is lowered through subconjunctival drainage of aqueous humor without changing production in the ciliary epithelium. PEX glaucoma is associated with greater IOP fluctuations, visual field loss, and severity of optic nerve damage as well as an increased frequency of treatment failure requiring surgical intervention (14). Various studies have demonstrated that the clinical

course is likely to be more serious in pseudoexfoliation glaucoma than in primary open-angle glaucoma (15-17,18). Also, it is common to come across with patients with both cataract and glaucoma, both of which can be treated with combined phacoemulsification and glaucoma surgery to improve vision and avoid progression while improving cost-effectiveness (19). Cataract extraction alone does not provide a significant reduction of IOP in patients with primary open angle glaucoma (19), therefore a combined treatment with glaucoma surgery is almost always the preferred choice for adequate control of the intraocular pressure. The available evidence suggests at most a modest reduction in IOP from cataract extraction around 1.5–3 mmHg (20).

In curent study, we aimed to evaluate ophthalmological findings and demographic characteristics of POAG and PEXG patients who undergone trabeculectomy or trabeculectomy combined with phacoemulsification. We observed that mean age of PEXG patients was higher and trabeculectomy combined with phacoemulsification was performed more frequently in PEXG patients compared to POAG patients.

References

1. Kim, N. R., Kim, C. Y., Oh, J. H., & Lee, E. S. (2008). Corneal thickness and anterior chamber depth by Orbscan in normal and primary open-angle glaucoma patients in Korea. *Journal of glaucoma*, *17*(6), 465–469. https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e31815f52f6
2. YÜKSEL, N. (2008). Psödoeksfoliasyon ve LOXL1 Gen Birlikteliği. *Glokom-Katarakt*, *3*(3).
3. Kopacz, D., Maciejewicz, P., & Kecik, D. (2005). Pentacam--nowe mozliwości obrazowania przedniego odcinka gałki ocznej [Pentacam--the new way for anterior eye segment imaging and mapping]. *Klinika oczna*, *107*(10-12), 728–731.
4. Coleman A. L. (2012). Advances in glaucoma treatment and management: surgery. *Investigative ophthalmology & visual science*, *53*(5), 2491–2494. https://doi.org/10.1167/iovs.12-9483l
5. Kitsos G, Gartzios C, Asproudis I, Bagli E. Central corneal thickness in subjects with glaucoma and in normal individuals (with or without pseudoexfoliation syndrome.) Clin Ophthalmol. 2009;3:537–542.
6. Bechmann M, Thiel MJ, Roesen B, Ullrich S, Ulbig MW, Ludwig K. Central corneal thickness determined with optical coherence tomography in various types of glaucoma. Br J Ophthalmol. 2000;84:1233–1237.
7. Gorezis S, Christos G, Stefaniotou M, Moustaklis K, Skyrlas A, Kitsos G. Comparative results of central corneal thickness measurements in primary open-angle glaucoma, pseudoexfoliation glaucoma, and ocular hypertension. Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 2008;39:17–21.
8. Kniestedt C, Lin S, Choe J, Nee M, Bostrom A, Stürmer J, Stamper RL. Correlation between intraocular pressure, central corneal thickness, stage of glaucoma, and demographic patient data: prospective analysis of biophysical parameters in tertiary glaucoma practice populations. J Glaucoma. 2006;15:91–97.
9. Ventura AC, Böhnke M, Mojon DS. Central corneal thickness measurements in patients with normal tension glaucoma, primary open angle glaucoma, pseudoexfoliation glaucoma, or ocular hypertension. Br J Ophthalmol. 2001;85:792–795.
10. Ayala M, Karlsson J. No differences in central corneal thickness between open-angle and pseudoexfoliation glaucoma patients. Clin Ophthalmol. 2017;11:733–738.
11. Shah S, Chatterjee A, Mathai M, Kelly SP, Kwartz J, Henson D, McLeod D. Relationship between corneal thickness and measured intraocular pressure in a general ophthalmology clinic. Ophthalmology. 1999;106:2154–2160.
12. Stefan C, et al. Current options for surgical treatment of glaucoma. Rom. J. Ophthalmol. 2015;59:194–201.
13. Thederan L, Grehn F, Klink T. Comparison of canaloplasty with trabeculectomy. Klin Monbl Augenheilkd. 2014;231:256–261. doi: 10.1055/s-0033-1360392.
14. Ritch R (1994) Exfoliation syndrome. The most common identifiable cause of open angle glaucoma. J Glaucoma 3:176–178
15. Jacobi PC, Krieglstein GK (1995) Trabecular aspiration. A new surgical method for improving chamber angle facility in pseudoexfoliation glaucoma. Opthalmologe 92:550–555
16. Jacobi PC, Krieglstein GK (1995) Trabecular aspiration. A new mode to treat pseudoexfoliation glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 36:2270–2276

17. Jacobi PC, Dietlein T, Krieglstein GK (1998) Bimanual trabecular aspiration in pseudoexfoliation glaucoma; an alternative in nonfiltering glaucoma surgery. Ophthalmology 105:886–894
18. Drolsum L, Ringvold A, Nicolaissen B (2007) Cataract and glaucoma surgery in pseudoexfoliative syndrome: a review. Acta Ophthalmol 85:810–821
19. Francis BA, Minckler D, Dustin L, et al. Combined cataract extraction and trabeculotomy by the internal approach for coexisting cataract and open-angle glaucoma: initial results. J Cataract Refract Surg. 2008;34(7):1096–1103. doi: 10.1016/j.jcrs.2008.03.032.
20. Siegel MJ, Boling WS, Faridi OS, et al. Combined endoscopic cyclophotocoagulation and phacoemulsification versus phacoemulsification alone in the treatment of mild to moderate glaucoma. Clin Exp Ophthalmol. 2015;43(6):531–539. doi: 10.1111/ceo.12510.

Presentation ID/Sunum No= 135

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Management And Microbiological Profile of Microbial Keratitis in The Past Five Years

Asst. Prof. Dr. Sevgi Subaşı[1]
[1]*Kocaeli Üniversitesi*

INTRODUCTION

Microbial keratitis is one of the most common cause of preventable blindness (1). Tear film, health corneal epithelium, and eyelids are protective mechanisms that prevent the development of microbial keratitis. Contact lens use, trauma, ocular surface diseases, eyelid abnormalities, lagophthalmus are common conditions that predispose to the development of microbial keratitis. Especially contact lens use is one of the prominent factors in recent years. Although the frequency varies from region to region, the responsible microorganisms and their prevalence have been reported in the literature. In some regions, gram-positive microorganisms are reported as the most common agent, while fungi and gram-negatives stand out in others (2,3). Microbial keratitis is an ophthalmologic emergency and must be treated with broad spectrum antibiotics empirically. Because of this finding, knowing the most common microorganisms locally and acting accordingly in empirical treatment is an approach that will be very effective on the final success. Treatment is directed according to the culture results obtained immediately, microbiological sensitivity tests and clinical response.

The purpose of our study was to evaluate the culture positive microbial keratitis and treatment result seen in Kocaeli University Ophthalmology Department in the past five years. We also determineted the predisposing factors to the development of microbial keratitis and the possible relationship between isolated microorganism. We believe that the outcomes of this study could facilitate the management of such cases in this region.

METHOD: Between January 2015 and November 2020, 30 eyes of 30 patients who applied to Kocaeli University Ophthalmology Clinic with findings of microbial keratitis and were found to have microorganisms in corneal scraping cultures were evaluated retrospectively. Microbial keratitis is defined as a loss of the corneal epithelium with underlying stromal infiltration, associated with signs of anterior chamber cells with or without hypopyon, as proposed in Ormerod et al. (4). Only culture positive cases were enrolled the study.

In all cases, age, gender, predisposing factor, presence of previous eye surgery, comorbidities, time from the onset of symptoms to diagnosis, visual acuity and change at the time of admission and after treatment, the need for additional surgical intervention and what these were recorded.

The patients were hospitalized after admission and corneal scraping cultures were taken first with insulin needle. Direct examination and gram staining were performed. Blood agar, chocolate agar and sabouraud dextrose agar were used routinely. Anaerob and acanthamoeba culture were performed when we suspected.

In empirical treatment, considering clinical findings and biomicroscopic examination, when we thought bacterial factors, the combination of vancomycin and ceftazidime was considered, when we thought fungi, the combination of amphotericin and voriconazole was considered, and when we thought acanthamoeba a combination of brolene and chlorhexidine was used. Afterwards, treatment management was performed according to clinical course, culture results and antibiogram tests.

RESULTS: Thirty eyes of 30 culture positive patients diagnosed with microbial keratitis in the left 5 years were evaluated. There were 16 female (53.4%) and 14 male (46.7%). The mean age of all patients was 54.1±22.5 (range 20.0-94.0) years. The duration of time from the onset of symptoms to the moment of diagnosis was 15.5±23.6 days. Ninety percent of patients had more than one symptom. 80% of the patients described pain, 60% loss of vision, 86.7% conjunctival hyperemia, 26.7% photophobia, 23.3% foreign body sensation.

Table 1: Predisposing factors in patients with microbial keratitis

Predisposing factors	**n(%)**
Trauma	6 (20%)
Contact lens	4 (13,3%)
Eyelid anomalies	4 (13,3%)
Use of glaucoma medication	2 (6,7%)
Bullous corneal edema	3 (10%)
History of herpetik keratitis	1 (3,3%)
Lagophtalmus	1 (3,3%)
Keratpoplasty	1 (3,3%)
Dry eye	3 (10%)
None	4 (13,3%)

Hypopyon at different levels was detected in 60% of patients on biomicroscopic examination. Best corrected visual acuity (BCVA) was between 0.1 and below in 63.3% and 0.1 to 0.4 in 26.7% and above 0.4 in 10% at presentation. The predisposing factors were shown in Table 1. As a result of microbiological examination, 83.3% of the patients had a single microorganism, while 16.7% had more than one microorganism reproduction. In 63.3% (n:19) of the patients, the factor was also detected in gram staining. When evaluated in terms of causative microorganisms, (n:24)80% of bacteria, (n:5)16.7% of fungi, (n:1)3.3% of acanthamoeba were observed. The microbiological profile of the patients was shown in Table 2.

Table 2: Microbial profile of patients with microbial keratitis

Microorganisms	
Bacteria	
Pseudomonas aeruginosa	9
Staphylococcus Aureus	7
Staphylococcus Epidermidis	5
Serratia marcescens	3
Micrococcus luteus	2
Haemophilus influenzae	1
Fungus	
Aspergillus fumigatus	2
Alternaria alternata	1
Acremonium	1
Fusarium solani	1
Candida albicans	1
Protozoa	
Acanthamoeba	1

Empirically initiated broad-spectrum antimicrobial therapy was found to be susceptible in microorganism susceptibility tests in 86.7% of patients and clinical improvement was observed. However, empirical treatment was changed according to microorganism susceptibility tests in 13.3% of patients. 3 of these patients had pseudomonas aeruginosa resistant to vancomycin ceftazidime combination, who was seen to be sensitive to colistin and meropenem in microbiological sensitivity tests, was initiated in treatment. Under these treatments, a patient with general condition disorder, systemic comorbidities did not respond to treatment and evisceration was applied. One of the patients with fungal keratitis continued to progress under natamycin treatment, and tectonic keratoplasty was performed upon perforation. In addition, perforation developed in 2 patients who responded to medical treatment and tissue integrity was achieved with amniotic membrane implantation. BCVA remained the same in 26.7 of the patients during follow-up, while 70% improved and 3.3% worsened.

DISCUSSION

Microbial keratitis is one of the corneal diseases that require urgent treatment. They constitute an important part of keratoplasty indications. The treatment approach is to take culture and begin broad-spectrum antibiotherapy without waiting for the culture result. Afterwards, the treatment is directed according to the clinical response and microorganism sensitivity tests in culture positive cases. When topical medical treatment is insufficient, intracorneal antimicrobial injections, amniotic membrane implantation, therapeutic or tectonic keratoplasty and evisceration may be needed. The content of the first empirical treatment to be given is based on the prevalence of microorganisms in that area (5,6).

The distribution of factors reproducing in microbial keratitis varies in different studies. Although the distribution of causative microorganisms varies regionally, there is a change depending on the predisposing factor (7). While Pseudomonas aeruginosa and fungus are the most frequently isolated agents in regions with hot climates, Staphylococcus and Streptococcus are shown in colder climates (2, 8, 9). In our study, the most common microorganism isolated in culture positive microbial keratitis was found to be Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus Aureus. The most common agent seen in cases with more than one factor

detected was Pseudomonas aeruginosa. In 3 patients who were unresponsive to broad spectrum antibiotics (vancomycin + seftazidime) given among bacterial keratitis, the cause was Pseudomonas aeruginosa, despite the changed medical treatment, one patient was required to evisceration. In patients with Pseudomonas aeruginosa, the factors were mostly eyelid abnormalities (entropion, ectropion, e.g) and wearing contact lenses. In all of these patients, colistin was seen as a sensitive antibiotic in the antimicrobial susceptibility test. However, while two of them responded to this treatment, one patient with additional systemic diseases did not respond to this treatment.

In our region, in bacterial microbial keratitis, vancomycin-ceftazidime combination was considered to be an effective empirical treatment. It was observed that colistin could be a good transition treatment in patients with Pseudomonas aeruginosa, but advanced surgical methods such as amniotic membrane implantation, tectonic or therapeutic keratoplasty and evisceration may be required despite all treatments.

REFERENCES

1. Upadhyay MP, Karmacharya PC, Koirala S, Tuladhar NR, Bryan LE, Smolin G et al (1991) Epidemiologic characteristics, predisposing factors, and aetiologic diagnosis of corneal ulceration in Nepal. Am J Ophthalmol 111:92–99
2. Whal JC, Katz HR, Abrams DA (1991) Infectious keratitis in Baltimore. Ann Ophthalmol 23:234–237
3. Goldstein MH, Kowalski RP, Gordon YJ (1999) Emerging fluoroquinolone resistance in bacterial keratitis. Ophthalmology 106:1313–1318
4. Ormerod LD, Hertzmark E, Gomez DS et al. (1987) Epidemiology of microbial keratitis in southern California: a multivariate analysis. Ophthalmology 94:1322–1333.
5. Hernández-Camarena JC, Graue-Hernández EO, Ortiz-Casas M, et al. Trends in microbiological and antibiotic sensitivity patterns in infectious keratitis: 10-year experience in Mexico city. Cornea. 2015;34:778-85.
6. Shalchi Z, Gurbaxani A, Baker M, et al. Antibiotic resistance in microbial keratitis: ten-year experience of corneal scrapes in the United Kingdom. Ophthalmology. 2011;118:2161-5.
7. Masters J, Kocak M, Waite A Risk for microbial keratitis: Comparative metaanalysis of contact lens wearers and post-laser in situ keratomileusis patients. J Cataract Refract Surg. 2017 Jan;43(1):67-73.
8. Samarrai AR, Sunba MS (1989) Bacterial corneal ulcers among Arabs in Kuwait. Ophthalmic Res 21:278–284.
9. Safiye Yilmaz , Ilgin Ozturk, Ahmet Maden Microbial keratitis in West Anatolia, Turkey: a retrospective review. Int Ophthalmol 2007 Aug;27(4):261-8.

Presentation ID/Sunum No= 158

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Kronik Otitis Mediaya Bağlı Fasiyal Sinir Paralizisine Yaklaşım

Uzm. Dr. Oktay Bulut[1], Dr. Öğr. Üyesi Deniz Baklacı[2]

[1]Zonguldak Ereğli Devlet Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Bölümü, Zonguldak, Türkiye
[2]Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

Özet

Fasiyal sinir paralizisi, kronik otitis media'nın (KOM) nadir fakat önemli bir ekstrakraniyal komplikasyonudur. Fasiyal paralizinin üstesinden gelmenin en uygun yolu hastalığın cerrahi olarak ortadan kaldırılmasıdır. Bu nadir komplikasyonun tedavisine rehberlik etmek amacıyla KOM' a bağlı fasiyal sinir paralizisi geçiren bir olgumuza yaklaşımımızı ortaya koyduk. Hastamız 62 yaşında erkek hasta, kliniğimize sağ kulakta akıntı,ağrı ,işitmede azalma ve sağ yüzde fasiyal asimetri ile başvurdu. Hasta KOM'a bağlı fasiyal sinir paralizi ön tanısı ile tetkik edilip ivedilikle opere edildi. Hastaya intakt kanal mastoidektomi ile birlikte kemikçik zincir rekonstrüksiyonu işlemi uygulandı. Hastanın fasiyal sinirinin timpanik segmentte açık olduğu izlendi. Sonuç olarak KOM'a bağlı görülen fasiyal paralizilerin büyük bir bölümü kolesteatomalı KOM'lara bağlı iken, kolesteatomasız KOM'larda fasiyal paralizi gelişimi çok nadir olarak ortaya çıkmaktadır. Biz de bu olgu üzerinden KOM'a bağlı fasiyal sinir paralizisi yaklaşımımızı ortaya koymayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: Kronik otitis media, fasiyal sinir paralizisi

Management to Facial Nevre Paralysis Due to Chronic Otitis Media

Abstract

Facial nerve palsy is a rare but important extracranial complication of chronic otitis media (COM). The most convenient way to overcome facial paralysis is surgical removal of the disease. In order to management the treatment of this rare complication, we presented our approach to a patient who had facial nerve palsy due to COM. Our patient, a 62-year-old male patient, was admitted to our clinic with discharge, pain in the right ear, hearing loss and facial asymmetry on the right face. The patient was examined with a prediagnosis of facial nerve paralysis due to COM and was immediately operated. Intact canal mastoidectomy and ossicular chain reconstruction were performed. It was observed that the facial nerve of the patient was not intact in the tympanic segment. In conclusion, while most of the facial paralysis is due to COM with cholesteatoma, facial paralysis due to COM without cholesteatoma occurs very rarely. We aimed to demonstrate our approach to facial nerve paralysis due to COM through this case.

Keywords: Chronic otitis media, facial nerve paralysis.

Giriş

Kronik orta kulak enfeksiyonlarından kaynaklanan komplikasyonlar erken tanı ve uygun tedavilerle azalmaktadır. Bu komplikasyonlar arasında fasiyal sinir paralizisi potansiyel olarak ciddi bir

komplikasyondur çünkü yüz asimetrisine neden olabilir (1-5). Literatürde, kronik otitis media hastalarında fasiyal paralizi insidansının % 1-3 arasında değiştiği bildirilmiştir (6-8). Kolesteatom hastalarında ve kolesteatomasız kronik süpüratif otitis media hastalarında fasiyal sinir paralizisi sıklıkla gözlenmiştir (6,8-11). KOM'a bağlı fasiyal paralizi gelişiminin kesin mekanizması bilinmemekle birlikte en olası mekanizma, osteit, kemik erozyonu, kompresyon, direkt inflamasyon ve nörit kombinasyonudur (3).

Savic ve Djeric KOM'un neden olduğu fasiyal paralizi olan 64 hastayı analiz etmişler ve hastaların % 75'inde fasiyal sinir kanalının sağlam olmadığını bildirmişlerdir. Bununla birlikte, timpanik segment en sık tutulum olan bölgesi olarak rapor edilmiştir. Yazarlar, bu oluşumun ana nedeninin, en sık timpanik segmentte bulunan fasiyal sinir kanal dehissansı veya çok ince bir kanal duvarı olduğunu belirtmişlerdir (6). KOM'un bir sonucu olarak fasiyal sinir paralizisinin mekanizması tam olarak anlaşılamamış olsa da, tedavi önerileri, yüzün fizyolojik durumunu yeniden tahsis etmek için hem antibiyotik tedavisine hem de miringotomi, mastoidektomi ve fasiyal sinir dekompresyonu dahil cerrahiye odaklanmıştır. (12-14).

Olgu

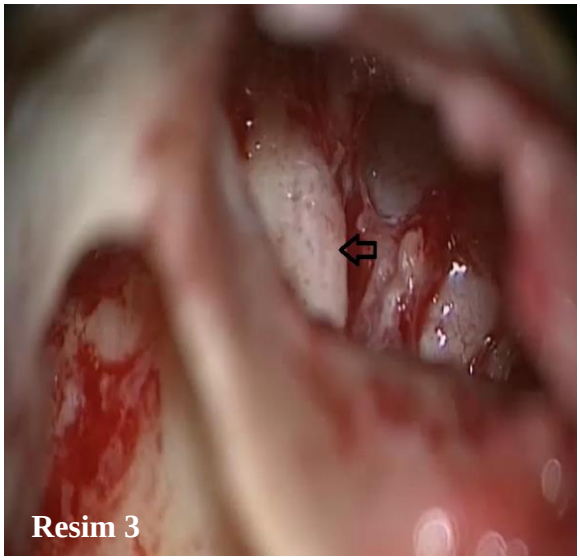
62 yaş erkek hasta, iki gündür yüzün sağ tarafında güçsüzlük, sağ gözü kapatamama, ağız köşesinde kayma, sağ kulak işitmede azalma , akıntı ve ağrı ile polikliniğimize ayaktan başvırdu. Hastanın yıllardır ara ara kulak akıntısı oluyormuş. Hastanın özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. Hastanın yapılan otoskopik muayenesinde timpanik membran adeziv görünümde ve timpanik membran posterosuperior kesimde içerisinde epitel debrisi ile dolu, dibi net izlenemeyen retraksiyon poşu mevcuttu.Yapılan fizik muayenede sağ periferik fasiyal paralizi mevcuttu sol taraf fasiyal sinir fonksiyonları normal izlendi. Hastanın yüz sağ tarafında hareket izlenmedi (House-Brackmann facial nerve grading system: grade V) (Resim 1).

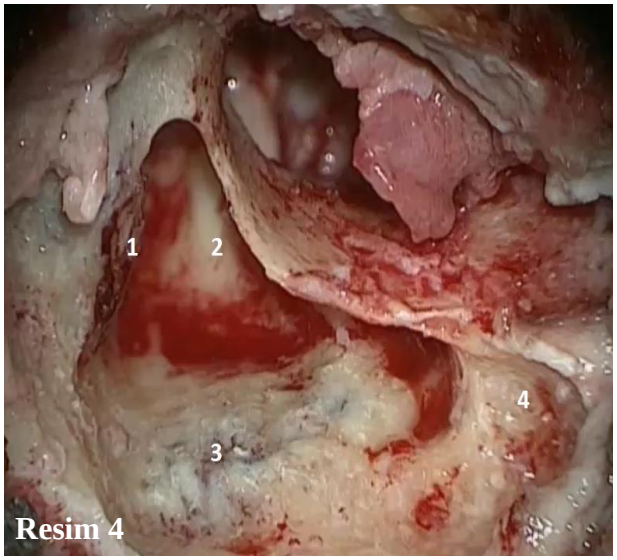
Resim 1: sağ yüzde görüntüsü

Olgunun burun ve boğaz muayeneleri normal olup, fasiyal paralizi dışında başka bir nörolojik defisiti yoktu. Hastaya yapılan timpanogramda sağ hafif iletim tipi işitme kaybı,sol kulakta normal işitme izlendi. Hastaya çekilen ince kesit temporal BT incelemesinde mastoid kavite ,antrum ve orta kulağın granulasyon dokusu ve/veya epitelyum ile dolu olduğu, kemikçik zincirde inkus uzun kolunun yenik ve fasiyal sinirin timpanik segmentte açık olduğu izlendi (Resim 2).

Resim 2 : Hastanın operasyon öncesi sağ taraf fasiyal sinirin timpanik segmentteki açıklığını gösteren temporal BT görüntüsü.

Hasta ileri tetkik ve tedavi amaçlı servisimize yatırıldı. Hastanın tedavisine geniş spektrumlu antibiyotik, intravenöz kortizon ve suni gözyaşı eklendi. Hastaya preop hazırlık yapılıp ivedilikle operasyona alındı. Otomikroskopide sağ timpanik membran adeziv izlendi ve adeziv zar epiteli kaldırıldı. Kemikcik zincir malleus tam, inkus uzun kolu yenik ve stapes tabanda inferiora eğilmiş olarak mobil izlendi. Kemikcik zincir etrafında, malleus başı medialinde ve attikte epitel dokusu izlendi. Fasiyal reseste epitel mevcuttu temizlendi. Fasiyal sinir, koklearifom proçes distalindeki timpanik segmentte 3-4 mm adeziv epitelin üzerine oturduğu bölgede açık izlendi (Resim 3). Epitel kaldırılarak dekompresyonu sağlandı. Hastaya intakt kanal mastoidektomi ile birlikte kemikçik zincir rekonstrüksiyonu işlemi uygulandı (Resim 4).





Resim 3 ve 4: Hastanın sağ kulak operasyon sırasında çekilmiş görüntüleri.
Siyah ok:Fasiyal sinir timpanik segmentteki 3-4 mm'lik açıklık, **1**: Aşağı yerleşimli dura, **2**:Lateral semisirküler kanal, **3**:sigmoid sinüs, **4**: Digastrik ridge.

antrumdan çıkarılan granülasyon dokuları patolojik incelemeye gönderildi. Patolojik incelemede kronik inflamatuvar reaksiyon olarak rapor edildi. Hastanın antibiyoterapisi ve kortikosteroid tedavisi bittikten sonra taburcu edilip ayaktan poliklinik kontrolü önerildi. Hastanın sağ periferik fasiyal paralizisi 1. haftada düzelme belirtileri gösterdi (Resim 5). Hastanın poreasyon sonrası 4. haftada yapılan poliklinik muayenesinde fasiyal fonksiyonları neredeyse tam olarak düzelmiş izlendi (Resim 6,7).

Resim 5: Hastanın operasyon sonrası 1. haftada çekilmiş fasiyal sinir muayene görüntüsü.

Resim 6 ve 7: Hastanın operasyon sonrası 4. haftada çekilmiş fasiyal sinir muayene görüntüleri.

Tartışma

Antibiyotiklerin gelişmesine ve otitis mediayı yönetme konusundaki bilgi ve becerilerimizdeki ilerlemeye rağmen, hala KOM'a bağlı ciddi komplikasyonlar olmaktadır. Erkeklerin kadınlara göre otojenik komplikasyonlara daha fazla yatkın olduğu görülmektedir (15-19). Bu komplikasyonlarla hala karşılaşılmasının muhtemel nedeni, inatçı ve bazen rahatsız edici kulak akıntısının ciddiyeti konusundaki cehaletle ilgili olabilir. Bizim olgumuz da erkek hasta ve uzun yıllar sağ kulakta akıntı ve ağrı şikayeti ile defalarca polikliniğe başvurup tedavi verilmiş bir hastaydı. Hatta hastaya birkaç kez operasyon önerilmiş ama hasta cerrahi tedavi olmayı hep reddetmiştir. En son sağ kulakta akıntı, ağrı, işitmede azalma ve sağ yüzde fasiyal asimetri olunca tarafımıza başvurmuştur.

Fasiyal sinir paralizisi (FSP), hem akut hem de kronik orta kulak enfeksiyonunun bir komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir. Otitik kökenli fasiyal sinir paralizisi prevalansı hakkında çok az veri olmasına rağmen, sıklıkla antibiyotik öncesi dönemde FSP'den akut orta kulak enfeksiyonları sorumlu tutulmuştur. Antibiyotiklerin yaygın kullanımı ile birlikte kronik otitis media, FSP'ye akut enfeksiyondan daha sık neden olmaktadır (20). Pollock ve Brown, orta kulak iltihabı olan 1250 hastada iki (% 0,16) FSP vakası bildirmiştir (21). Kangsanarak ve ark. 13948 KOM hastasında FSP insidansını % 0,29 olarak bulmuşlardır (3). Bununla birlikte, Savic ve Djeric bunu 1261 hastada % 5,1 olarak bildirmişlerdir (6).

Temporal kemikte fasiyal sinir, yüz ifadesini, gözyaşı ve tat hissini kontrol eden önemli bir yapıdır. Kemik yapılarla çevrili olmasına rağmen gelişimsel olarak kemikleşme sürecinde, travma sırasında, otolojik cerrahi sırasında ve otitis media ve kolesteatom gibi iltihabi hastalıklarda fasiyal paralizi ortaya çıkabilmektedir. Literatürde, temporal kemik çalışmalarında fasiyal kanal dehissansının insidansı % 20-% 74 arasında bildirilmiştir (22-24). Fasiyal kanal dehissansının en yaygın yerinin fallop kanalının timpanik segmenti olduğu bilinmektedir çünkü orta kulak tabanında bulunur ve çok ince kemik örtüsüne sahiptir. Fallop kanalının timpanik kısmı, embriyolojik olarak fasiyal siniri çevrelemek için genikulat fossadan anteroposterior olarak gelişmiştir. Fasiyal sulkusun inkomplet kapanması timpanik segmentte konjenital kemik defektlerine yol açabilmektedir (25).

Kolesteatomasız KOM'larda ve akut otitis medialara bağlı gelişen fasiyal paralizilerde kemik destrüksiyonundan ziyade fasiyal kanal üzerindeki konjenital kemik defektleri rol oynamaktadır. İnflamasyon bu kemik defektlerinden fasiyal sinire ulaşarak sinirsel iletiyi engelleyip paraliziye neden olabilmektedir. Bu kemik defektlerinin embriyolojik gelişiminden hem otik kapsül hem de ikinci brankial arkın sorumlu olabileceği düşünülmektedir (26-27). Baxter 535 temporal kemik üzerinde yaptığı çalışmada

fasiyal kanal üzerinde konjenital açıklık oranını %55 olarak kaydederken, bu kemik açıklıkların %91'inin timpanik, %9'unun mastoid parçalar üzerinde olduğunu bildirmiştir (28). Bizim olgumuzda da operasyon öncesi yapılan temporal BT incelemesi ve operasyon sırasında fasiyal sinirin timpanik segmentinde açıklık olduğu tespit edilmiştir.

Kronik kulak enfeksiyonunda fasiyal paralizinin kesin etiyolojisi iyi bilinmemekle birlikte, fallop kanalının açılması yoluyla fasiyal sinirin direkt inflamatuvar tutulumunun ve ödemden kaynaklanan kompresyonla ilgili patofizyoloji olduğuna inanılmaktadır. Bazıları kolesteatomun salgılayabileceği nörotoksik maddeler yoluyla fasiyal paraliziye neden olabileceğine ve / veya çeşitli enzimatik aktiviteler yoluyla kemik yıkımına neden olabileceğine inanmaktadır (9,29). Kolesteatomsuz KOM' a bağlı fasiyal paralizili hastalarda fasiyal sinirde dejeneratif ve inflamatuvar değişiklikleri gösteren histopatolojik birçok çalışma da vardır (30).

Yüksek çözünürlüklü BT taramaları sıklıkla fasiyal sinirin kemik kanalının büyük kusurlarını veya dehissansını ortaya çıkarmaktadır. Ancak fasiyal sinirin timpanik kısmındaki kemik örtü o kadar incedir ki görülmeyebilmektedir. Fasiyal sinirin dolambaçlı seyri nedeniyle, optimal bir görünüm için birden fazla görüş düzlemi ve ince kesitler gerekli olabilmektedir (31,32). Ancak kolesteatom genellikle granülasyon dokusu veya fibrozdan ayırt edilememektedir (31,33). Bu nedenle, fasiyal sinirin ameliyat öncesi BT taramaları cerrahın ihtiyaç duyduğu kesin bilgileri sağlayamamaktadır. Fasiyal sinir kanalındaki küçük kemik kusurlarının çoğu, çok düzlemli ve dolambaçlı yolu nedeniyle radyolog tarafından tespit edilememektedir. Olgumuzun çekilen ince kesit temporal BT raporunda fasiyal sinir ile ilgili herhangi bir açıklama bulunmamaktaydı kendi yaptığımız incelemelerde timpanik segmentte açıklık olabileceğini öngördük. Nitekim operasyon sırasında öngördüğümüz gibi fasiyal sinirin timpanik segmentinde açıklık olduğunu tespit ettik.

Sinir dejenerasyonu sonucu gelişen kronik otitis mediaya bağlı fasiyal paralizilerinde erkenden acil cerrahi tedavi endikasyonu vardır. Cerrahinin amacı, mastoidektomi ile mastoid kemikteki kronik enfeksiyonu eradike etmek, fasiyal sinir üzerindeki granulasyon dokusu veya kolesteatomu uzaklaştırmak ve gerekiyorsa ödemli fasiyal siniri fallopian kanalı açarak dekomprese etmektir. Otitlere bağlı fasiyal paralizilerin cerrahi tedavisi sırasında enfeksiyona bariyer oluşturan epinöral sinir kılıfının açılmamasına özen gösterilmesi gerekmektedir (29). Biz de hastamızı ivedilikle operasyona aldık. Hastanın fasiyal sinir timpanik segmenti üzerindeki adeziv doku kaldırılıp sinir kılıfı üzeri dekomprese edildi. Epinöral sinir kılıfı intakt olarak bırakıldı. Hastaya intakt kanal mastoidektomi ile birlikte kemikçik zincir rekonstrüksiyonu işlemi uygulandı. Hastanın tedavisi tamamlandıktan sonra düzenli aralıklarla kontrole çağırıldı. Hastanın 1. hafta kontrolünde fasiyal sinir muayenesi grade 3-4 olarak izlendi (Resim 5). Hastanın 4. hafta poliklinik kontrolünde neredeyse normale yakın fasiyal sinir muayenesi izlendi (Resim 6,7).

İntakt kanal mastoidektomi, pnömatize kemiklerde tercih edilen bir prosedür iken, açık kavite mastoidektomi zayıf pnömatize kemiklerde gerçekleştirilmektedir (10). KOM'a sekonder fasiyal paralizi ortaya çıktığında, kolesteatom varlığına bakılmaksızın genellikle cerahi müdahale gereklidir. Bazı yazarlar dış kulak yolu posterior duvarı veya aynı anda kemikçik zincir rekonstrüksiyonu ile ilgili farklı önerilerde bulunmşlardır. Biz de olgumuza intakt kanal mastoidektomi ile birlikte kemikçik zincir rekonstrüksiyonu uyguladık.

Sonuç olarak bizim de olgumuza uyguladığımız gibi erken cerrahi müdahale ile birlikte dikkatli yönetim, yüz fonksiyonlarının iyileşmesinde önemli role sahip olduğunu göstermiştir. Cerrahi ile birlikte steroid tedavisi ve intravenöz antibiyotik tedavisi, kolesteatomasız kronik otitis mediaya bağlı fasiyal paralizi tedavisinin temel yönetimidir. Kronik otitte bağlı fasiyal paralizi olgularının erken tedavileri, morbidite ve mortalite açısından önemi bu olgu ile birkez daha teyid edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Agrawal S, Husein M, MacRae D. Complications of otitis media: an evolving state. J Otolaryngol. 2005 Jun;34 Suppl 1:S33-9.

2. Juselius H, Kaltiokallio K. Complications of acute and chronic otitis media in the antibiotic era. Acta Otolaryngol. 1972 Dec;74(6): 445-50.

3. Kangsanarak J, Fooanant S, Ruckphaopunt K, Navacharoen N, Teotrakul S. Extracranial and intracranial complications of suppurative otitis media. Report of 102 cases. J Laryngol Otol. 1993 Nov;107(11): 999-1004.

4. Pfaltz CR. Complications of otitis media. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 1982;44(6):301-9.

5. Yorgancılar E, Yildirim M, Gun R, Bakir S, Tekin R, Gocmez C, et al. Complications of chronic suppurative otitis media: a retrospective review. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2013 Jan;270(1):69-76.

6. Savic DL, Djeric DR. Facial paralysis in chronic suppurative otitis media. Clin Otolaryngol Allied Sci. 1989 Dec;14(6):515-7.

7. Takahashi H, Nakamura H, Yui M, Mori H. Analysis of fifty cases of facial palsy due to otitis media. Arch Otorhinolaryngol. 1985;241(2): 163-8.

8. Yetiser S, Tosun F, Kazkayasi M. Facial nerve paralysis due to chronic otitis media. Otol Neurotol. 2002 Jul;23(4):580-8.

9. Antoli-Candela F Jr, Stewart TJ. The pathophysiology of otologic facial paralysis. Otolaryngol Clin North Am. 1974 Jun;7(2):309-30.

10. Harker LA, Pignatari SS. Facial nerve paralysis secondary to chronic otitis media without cholesteatoma. Am J Otol. 1992 Jul;13(4):372-4.

11. Redaelli de Zinis LO, Gamba P, Balzanelli C. Acute otitis media and facial nerve paralysis in adults. Otol Neurotol. 2003 Jan;24(1):113-7.

12. Fliss DM, Leiberman A, Dagan R. Medical sequelae and complications of acute otitis media. Pediatr Infect Dis J 1994;13(1 Suppl 1):S34-40.

13. Ellefsen B, Bonding P. Facial palsy in acute otitis media. Clin Otolaryngol Allied Sci 1996;21:393-5.

14. Elliott CA, Zalzal GH, Gottlieb WR. Acute otitis media and facial paralysis in children. Ann Otol Rhinol Laryngol 1996;105:58-62.

15. Garap JP, Dubey SP. Canal-down mastoidectomy: experience in 81 cases. *Otol Neurotol* 2001;22:451–456.

16. Shambaugh GE Jr, Glasscock ME III. Meningeal complications of otitis media. In: *Surgery of the Ear*, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1980:289–315.

17. Wetmore RF. Complications of otitis media. *Pediatr Ann* 2000;29:637–646.

18. Kangsanarak J, Navacharoen N, Fooanant S, Ruckphaopunt K. Intracranial complications of suppurative otitis media: 13 years' experience. *Am J Otol* 1995;16:104–109.

19. Osma U, Cureoglu S, Hosoglu S. The complications of chronic otitis media: Report of 93 cases. *J Laryngol Otol* 2000;114: 97–100.

20. Mattox DE. Clinical disorders of the facial nerve. In: Cummings CW, editor. Otolayngology Head and Neck Surgery. St Louis, MO: Mosby Year Book, 1993:3217–33.

21. Pollock RA, Brown LA. Facial paralysis in otitis media. In: Graham MD, House WF, editors. Disorders of the Facial Nerve. New York: Raven Press, 1982:221–4.

22. 12. Di Martino E, Sellhaus B, Haensel J, Schlegel JG, Westhofen M, Prescher A. Fallopian canal dehiscences: a survey of clinical and anatomical findings. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2005 Feb;262(2):120-6.

23. Takahashi H, Sando I. Facial canal dehiscence: histologic study and computer reconstruction. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1992 Nov; 101(11):925-30.

24. Yetiser S. The dehiscent facial nerve canal. Int J Otolaryngol. 2012; 2012:679708.

25.Barnes G, Liang JN, Michaels L, Wright A, Hall S, Gleeson M. Development of the fallopian canal in humans: a morphologic and radiologic study. Otol Neurotol. 2001 Nov;22(6):931-7.

26. Erkan M, Kutluhan A: Fasiyal Sinir. Erciyes Tıp Dergisi Ek 1. 277-96,1992.

27. Nager GT, Proctor B: Anatomic Variations and Anomalies Involving the Facial Canal. In: Mattox DE. Management of Facial Nerve Disorders. In: The Otolaryngologic Clinics Of North America. W.B. Saunders Company Press. 24(3): 531- 552,1991.

28. Baxter A: Dehiscence of the Fallopian canal. J Laryngol Otol 85:587-594, 1971.)

29. Chu FW, Jackler RK. Anterior epitympanic cholesteatoma with facial paralysis: a characteristic growth pattern. Laryngoscope. 1988 Mar;98(3):274-9.

30.Djeric D, Savic D. Otogenic facial paralysis: a histopathological study. Eur Arch Otorhinolaryngol. 1990;247(3):143-6.

31. Chakeres DW, Kapila A. Normal and pathologic radiographic anatomy of the motor innervation of the face. *AJNR Am J Neuroradiol*1984;5:591–7.

32. Valavanis A, Kubik S, Oguz M. Exploration of the facial nevre canal by high-resolution computed tomography: Anatomy and pathology.*Neuroradiology* 1983;24:139–47.

33. Jackler RK, Dillon WP, Schindler RA. Computed tomography in suppurative ear disease: A correlation of surgical and radiographic findings. *Laryngoscope* 1984;94:746–52.

Presentation ID/Sunum No= 168

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Halluks Valgus Tedavisinde Scarf Osteotomisinin Tek Vida Tespit Sonuçlarımız

Ph.D. Muhammed Çağatay Engin[1], Ph.D. Ahmet Emre Paksoy[1]
[1]Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji AD
**Corresponding author: Muhammed Çağatay Engin*

Giriş

Halluks valgus; ayak başparmağının 1. metatarsofalangeal (MTF) eklem üzerinden laterale deviye olduğu ciddi ağrı sebebi ile hayat kalitesini bozan ortopedik bir deformitedir. Ayakkabı kullanımının arttığı modern toplumlarda sık görülen bu deformitenin insidansı %2 ile 4 arasında değişmektedir (1).

Semptomatik halluks valgus tedavisinde sayısız cerrahi teknik tanımlanmıştır (2). Bu yöntemlerden en popüler olanları Scarf, Ludloff, Chevron ve bu tekniklerin modifikasyonlarıdır (3,4).

Scarf osteotomisi; teknik olarak uygulaması zordur; ancak yapısı gereği oldukça stabildir. Halluks valgusta deformitenin düzeltilmesi için şart olan metatars translasyona izin vermesinin yanında rotasyon, supinasyon gibi birden fazla planda düzeltmeye de olanak sağlar. Çoklu plan düzeltmeye olanak sağlayan bu osteotominin tespitinde klasik olarak 2 vida kullanımı tanımlanmıştır. Yıllar içerisinde osteotomi tespiti için 2 vida tespiti yerine kullanılabilecek farklı yöntemler de denenmiştir. Biz bu çalışmamızda halluks valgus cerrahi tedavisi esnasında kullandığımız scarf osteotomisinin tek vida tespitinin klinik ve fonksiyonel sonuçlarını sunmayı amaçlamaktayız.

Materyal Metod

Çalışmamıza Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne semptomatik halluks valgus deformitesi nedeni ile başvuran ve scarf osteotomisi ile düzeltme yapıldıktan sonra tek vida kullanılarak fiksasyon sağlanan 21 hasta dahil edildi. Alt ekstremite spastisitesi olan, ayakta ek dizilim bozukluğu olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen 21 hastanın 16'sı kadın 5'i erkek cinsiyete sahipti. Hastaların tamamına tek ayak deformitesi için cerrahi uygulandı, eş zamanlı bilateral operasyon yapılmadı. Ortalama takip süresi 19 (5,6) ay olup hastaların preoperatif ve postoperatif HVA (halluks valgus açısı), AOFAS Skorları ile cerrahi sonrası gözlenen komplikasyonlar kayıt altına alındı.

Cerrahi Teknik

Hastaların tamamı supin pozisyonda kombine anestezi ile ameliyat masasına alındı. Operasyon venöz kanın esmarch bandajı ile boşaltılması sonrası turnike altında yapıldı. 1. Metatars medialinde metatarsofalengeal eklemi geçen düz insizyon ile cilt ciltaltı geçildikten sonra kutanöz sinir korunarak eklem kapsülü tabanı distale kalacak şekilde u şekilde açıldı. Ardından 1 ve 2. Metatars distal web aralığından dorsalden yaklaşık 1 cm'lik kesi ile abduktor tenotomi ve lateral kapsülotomi uygulandı. Yumuşak doku gevşetmesi tamamlandıktan sonra klasik scarf osteotomisi ile deformite düzeltildi. 1 adet 2mm kirschner teli ile geçici tespit sonrası skopi kontrolü yapıldıktan sonra 1 adet 2.3 mm başsız kanüllü vida ile metatars dorsalinden distal ve plantar yönde tespit yapıldı. Geçici kirschner teli çıkarılıp tespit stabilizasyonu kontrol edildi. Bunyon ve metatars şaftı medialindeki fazla kemik testere yardımı ile eksize edildi. Yumuşak doku kapama sonrası turnike gevşetildi ve kanama kontrolü ile operasyon sonlandırıldı.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların preoperatif ortalama HVA 39,35 derece idi. Posotoperatif 6. Ayda ölçülen HVA ortalaması ise 11,7 olarak ölçüldü. AOFAS Skorunun ise preoperatif dönem ortalaması 51,65 iken postoperatif 6. ay kontrolündeki ortalaması 92,35 olarak kaydedildi.

Takip edilen hastaların hiçbirinde tespit kaybı ya da yetersizliğine rastlanmazken, 1 hastada antibiyotik tedavisinde yanıt veren yüzeyel enfeksiyon gözlendi.

Sonuç

Bu çalışma scarf osteotomisi tespitinde tek vida kullanımının fonksiyonel sonuç ve komplikasyon oranları göz önünde tutulduğunda tatminkar sonuçlar sunduğunu göstermektedir. Scarf Osteotomisinin çeşitli modifikasyonları tanımlanmıştır (14-16). Bu modifikasyonların hepsinde stabiliteyi sağlayan ana faktör olan Z şekilli osteotomi ve lateral gevşetme standart olarak uygulanmıştır. Scarf osteotomisi klasik tekniğinde; yapılan Z şekilli osteotominin 2 adet vida ile tespiti önerilmekedir. Scarf tekniğini diğer tekniklerden bir adım öne çıkaran özelliklerden biri oldukça stabil olmasıdır. Tespit maliyetini azalttığımız çalışmamızda elde ettiğimiz tatminkar radyolojik sonuçlar, tespit kaybının olmaması ve kabul edilebilir komplikasyon oranı scarf osteotomisinde tek vida tespitinin uygun ve kabul edilebilir olduğunu düşündürmektedir.

Referanslar

1. Myerson, M., 1999. Foot and Ankle Disorders, Hallux Valgus. WB Sanders & co, Philadelphia.
2. Elshazly, O., Rahman, A. F. A., Fahmy, H., Sobhy, M. H., & Abdelhadi, W. (2019). Scarf versus long chevron osteotomies for the treatment of hallux valgus: A prospective randomized controlled study. Foot and Ankle Surgery, 25(4), 469-477.
3. Crevoisier X, Mouhsine E, Ortolano V, Udin B, Dutoil M. The scarf osteotomy for the treatment of hallux valgus deformity: a review of 84 cases. Foot Ankle Int. 2001;22(12):970-976.
4. Easley ME, Kiebzak GM, Davis WH, Anderson RB. Prospective, randomized comparison of proximal crescentic and proximal chevron osteotomies for correction of hallux valgus deformity. Foot Ankle Int. 1996;17(6):307-316.
5. Crevoisier X, Mouhsine E, Ortolano V, Udin B, Dutoil M. The scarf osteotomy for the treatment of hallux valgus deformity: a review of 84 cases. Foot Ankle Int. 2001;22(12):970-976.
6. Easley ME, Kiebzak GM, Davis WH, Anderson RB. Prospective, randomized comparison of proximal crescentic and proximal chevron osteotomies for correction of hallux valgus deformity. Foot Ankle Int. 1996;17(6):307-316.

Presentation ID/Sunum No= 177

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Dirsek Kırıklı Çıkıklarında Cerrahi Tedavi Sonuçlarımız

Dr. İzzet Bingöl[1]
[1]*Ankara 29 Mayıs Devlet Hastanesi*
**Corresponding author: İzzet Bingöl*

GİRİŞ

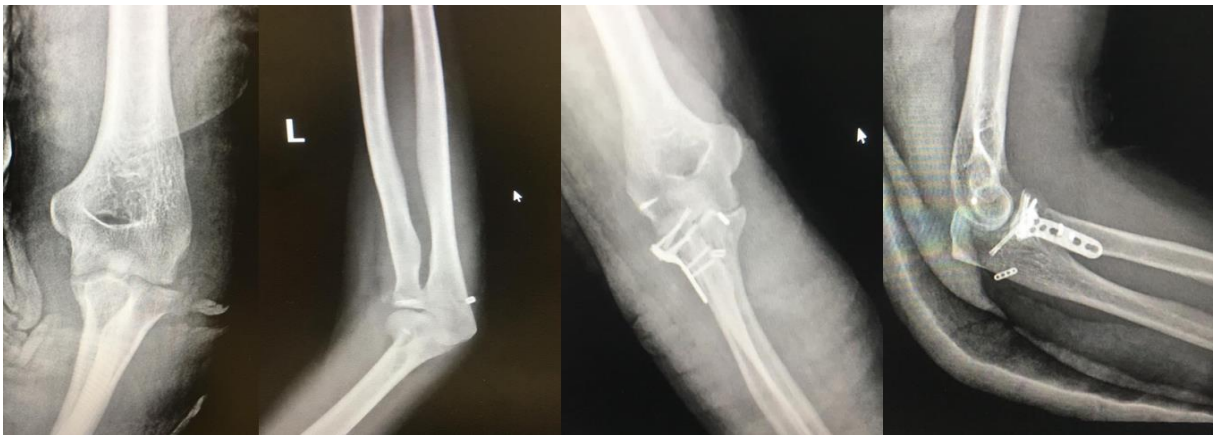
Terrible triad 1966'da Hotchkiss tarafından dirsek çıkığı (tipik olarak posterolateral) ile birlikte seyreden koronoid ve radius başı kırıkları olarak tanımlanmıştır (1). Önceleri terrible triad yaralanmalarının çoğu konservatif olarak tedavi edilir, kötü prognoz, yeniden çıkık, kronik instabilite ve dirsek osteoartriti gibi yüksek tedavi başarısızlıkları ile sonuçlanırdı (2). Günümüze kadar erken cerrahi tedavinin tercihindeki artış fonksiyonel sonuçlarda iyileşmeye yol açmıştır (3). Çalışmamızın amacı terrible triad yaralanmalarında koronoid fiksasyonu, radius başı fiksasyonu veya replasmanı ve LUCL bağ tamiri cerrahi tedavisi ile başarılı sonuçların alınabileceğini göstermektir.

MATERYAL ve METOT

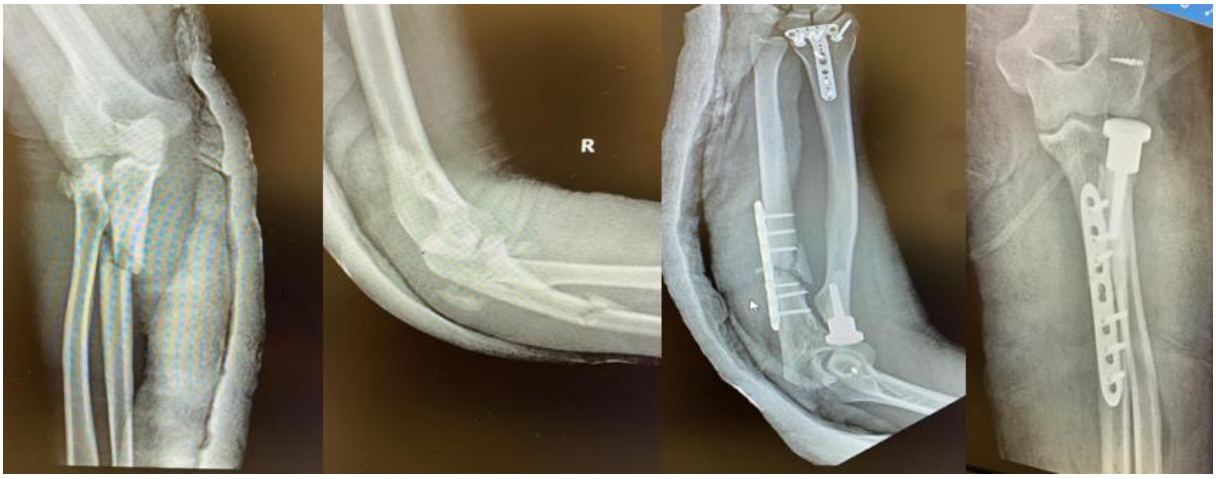
2015 ile 2018 yılları arasında, terrible triad nedeniyle ameliyat edilen hastalar bu çalışmaya dahil edildi ve retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, taraf, travma mekanizması ve takip süresi gibi demografik verileri kaydedildi.

Her hastaya el bileği ve omuz eklemide dahil standart ön-arka ve lateral direk grafiler çekildi. Kırık paterni, deplasman miktarı ve parçalanmanın ayrıntılı karakterizasyonu, eklem içi kemik parçalarının gösterilmesi ve cerrahi planlama için bilgisayarlı tomografi (BT) çekildi. Koronoid kırıkları Regan ve Morrey sınıflamasına (4) göre kategorize edildi. Radius başı kırıkları Mason sınıflandırmasına (5) göre sınıflandırıldı.

Tüm ameliyatlar tek merkezde gerçekleştirildi. Tüm olgularda posterior, radius başı kırıklarına Kocher yaklaşımı ile cerrahi girişim yapıldı. Lateral ulnar kollateral bağ (LUCL) tamiri ve koronoid fiksasyonu sağlandı. Tip-2 radius başı kırığı olan 9 hastaya açık redüksiyon internal fiksasyon (resim-1), tip-3 radius başı kırığı olan 4 hastaya protez replasmanı (resim-2) yapıldı. Hastalarımızda intraoperatif ve postoperatif dönemde ciddi bir komplikasyon görülmedi.



Resim-1



Resim-2

Hastalara taburculuk sonrası ilk 3 ay ayda bir, sonraki 3 ay 6 haftada bir ve daha sonra 3 ayda bir klinik değerlendirme gerçekleştirildi. Tüm hastalar son takipte Mayo Dirsek Performans Skoru (MEPS) (6) ile değerlendirildi. Bu skorda ağrı (45 puan), hareket açıklığı (20 puan), stabilite (10 puan) ve dirsek fonksiyonları (25 puan) toplam 100 puan üzerinden değerlendirilmektedir. 90 ve üstü puan mükemmel, 75 ile 89 arası puan iyi, 60 ile 74 arası puan orta ve 60 altı puan zayıf olarak derecelendirildi.

BULGULAR

Çalışmamız yaş ortalaması 50.3 olan (aralık: 76-25) 9 erkek ve 4 kadın olmak üzere toplam 13 hastadan oluşuyordu. 8 Hastanın sağ, 5 hastanın sol tarafı etkilenmişti. Yaralanma mekanizması sıralamasında 10 olgu yüksekten düşme, 2 olgu araç içi, 1 olgu araç dışı trafik kazasıydı. Ortalama takip süresi 24 (dağılım 13-35) aydı.

Regan ve Morrey sınıflamasına göre kategorize edilen koronoid kırıklarında 11 hasta tip 2 ve 2 hasta tip 3 yaralanmayı içermekteydi. Mason sınıflandırmasına göre sınıflandırılan radius başı kırıklarında 9 hasta tip-2 ve 4 hasta tip-3 radius başı kırığı içermekteydi.

Tüm olgularda kaynama sağlandı. Hastalarımızın Mayo Dirsek Performans Skoru (MEPS) ortalama 85 (dağılım 95-70) olarak bulundu.

TARTIŞMA

Terrible triad yaralanmalarında koronoid fiksasyonu, radius başı fiksasyonu veya replasmanı ve LUCL bağ tamiri ile iyi sonuçların alınacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Hotchkiss RN (1996) Fractures and dislocations of the elbow. In: Rockwood CA, Green DP, Bucholz RW, Heckman JD (eds) Rockwood and Green's fractures in adults, vol 1, 4th edn. Lippincott-Raven, Philadelphia, pp 929–1024
2. Tarassoli P, McCann P, Amirfeyz R (2017) Complex instability of the elbow. Injury 48(3):568–577
3. Giannicola G, Calella P, Piccioli A, Scacchi M, Gumina S (2015) Terrible triad of the elbow: is it still a troublesome injury? Injury 46(Suppl 8):S68–S76
4. Regan W, Morrey B. Fractures of the coronoid process of the ulna. J Bone Joint Surg Am 1989;71:1348–54
5. Mason ML. Some observations on fractures of the head of the radius with a review of one hundred cases. Br J Surg 1954;42:123–32
6. Morrey BF, An KN. Functional evaluation of the elbow. In: Morrey BF, Sanchez-Sotelo J, editors. The elbow and its disorders. 4th ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2009. p. 80-91

Presentation ID/Sunum No= 191

Oral Presentation / Sözlü Sunum

İnkarsere Dev Rektal Adenom: Olgu Sunumu

Mehmet Gülmez[1]

[1]*Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Giresun, Türkiye*

Giriş

Kolorektal adenomlar mukozadan kaynaklanan ve 2 cm'in üzerindeki boyutlarda malignite riski %50'ye ulaşan poliplerdir. Adenomun boyutu, villöz içeriği ve distal yerleşimli olması ile hastanın yaşı kolorektal adenomlarda displazi ve malignite ile ilişkilidir. Rektal polipler sıklıkla asemptomatiktir veya klinikte hematokezya şeklinde bulgu verirler. Anal kanaldan prolabe olan anorektal polipler hemoroid gibi benign anorektal hastalıklar ile karışabilir, yanlış veya eksik tedavi edilebilirler. Literatürde anal kanaldan prolabe olup, inkarserasyon bulgusuna rastlanılan dev rektal polip olgusu oldukça nadirdir. Biz de kanama ve ele gelen kitle şikayeti ile acile başvuran anal kanaldan prolabe olmuş inkarsere, aktif kanaması olan, acil şartlarda transanal eksizyon ile tedavi edilen dev rektal adenomatöz polip hastasını sunmayı amaçladık.

Olgu sunumu

Kırkbeş yaşında erkek hasta acil servise anüsten prolabe olan ve kanayan kitle şikayeti ile başvurdu. Hastanın öyküsünden kitlenin yaklaşık 5 yıldır olduğu, ara ara kanama ve anüsten dışarıya çıkma şikayetlerinin olduğu, şikayetleri ilk başladığı zaman kendisine hemoroid hastalığı tedavisi planlanmış ve zaman içinde ara ara prolabe olan kitlenin kendiliğinden redükte olması ve kanama şikayetinin de sık tekrarlamaması nedeniyle mevcut durumunun hemoroid hastalığına bağlı olduğunu düşünmüş, kendisine önerilen kolonoskopi işlemini yaptırmamış. Hastanın kabızlık, ishal, karın ağrısı gibi ek şikayetleri yoktu. Fizik muayenesinde anal kanaldan prolabe olmuş inkarsere, ödemli ve üzerinde aktif kanama odakları bulunan yaklaşık 15 cm büyüklüğünde karnabahar görünümünde kitle tespit edildi (Resim 1). Tam kan sayımı ve biyokimyasal parametreleri normal seviyelerdeydi. Kontrastlı bilgisayarlı tomografide rektumdan kaynanlanan kitlenin etrafındaki yağlı planlar normal olarak değerlendirildi ve herhangi bir patolojik büyümüş lenf nodu saptanmadı. Genel anestezi altında kitle transanal yolla eksize edildi. Postoperatif komplikasyon yaşanmadı. Patolojik inceleme neticesinde 13x6x5 cm boyutlarında yüksek derece displazi tubulovillöz adenom olarak rapor edildi. Hasta kontrole çağırılarak takibe alındı.

Tartışma

Polipler kalın barsağın heryerinde gelişebilir ve histolojik olarak neoplastik (adenomlar) ve non-neoplastik olarak sınıflandırılırlar. Non-neoplastik poliplerin (hiperplastik polipler, hamartomlar ve inflamatuar polipler) malign potansiyeli yoktur. Neoplastik poliplerin veya adenomatöz poliplerin ise malign potansiyeli bulunup Dünya Sağlık Örgütü içerdiği villöz komponent yüzdesine göre tübuler, tübulovillöz veya villöz olarak sınıflandırmaktadır (1). Tübuler adenomlar, adenomların en sık görülen tipi olup bunu sırasıyla tübulovilloz ve villöz adenomlar takip etmektedir.

Dev polipler genellikle endoskopide 3 cm'den büyük olan polipler şekilde tanımlanırken, literatürde 10 cm üzerindeki poliplerin optimal yönetimi ile ilgili sınırlı sayıda bilgi mevcuttur (2). Malign dejenerasyon riski poliplerin hem boyut hem de tipi ile ilişkilidir (2). Tübüler adenomların malign olma riski %5 iken bu

oran villöz adenomlarda %40 olarak tespit edilmiştir (3). Adenomatöz poliplerin villöz yapıda olanlarında, 1 cm'den büyük olanlarında ve multiple olanlarında kanser riski daha yüksektir (2).

Adenomu olan çoğu hasta asemptomatiktir ve neoplastik lezyonları genellikle tarama sırasında tespit edilmektedir. Kitleden kanamaya bağlı olarak hematokezya ve anemi klinikte karşılaşılan en sık bulgulardır. Villöz rektal adenomlar büyük boyutlara ulaşabilirler ve önemli bir nokta olarak dev villöz adenomlar çok miktarda mukus ve potasyum salgılayıp, mukuslu diyare ve elektrolit bozukluğuna sebep olabilmektedir.

Kolonoskopi kolorektal poliplerin tanısında poliplerin boyutunun tespiti, biyopsi alma ve çoğu saplı polibi eksize edebilme imkanı ile en etkili yöntemdir. Polipektominin uygun olmadığı büyük, sesil polipler için cerrahi rezeksiyon önerilmektedir. Anorektal bölge yerleşimli dev adenomlarda transanal lokal eksizyon imkanı mevcuttur. Bizim hastamızda da rektum yerleşimli anal kanaldan prolabe olmuş inkarsere dev adenom transanal yolla eksize edilmiş olup patoloji sonucunda yüksek derece displazi tübulovillöz adenomun sap kısmında cerrahi sınırlar negatif olarak değerlendirilmiş ve bu sayede ek işleme gerek kalmamıştır.

Adenomatöz polip tespit edilen hastalar daha fazla polip geliştirme riskine sahiptir. İlk polip eksizyonu sonrasındaki takiplerinde kontrol kolonoskopi yapılan hastalarda adenom tespit edilme riski %25-30'dur. Polip eksizyonu sonrası kontrol kolonoskopinin ne zaman yapılacağı ise polibin mikroskopik karakteri, boyutu ve sayısı ile ilgilidir.

Referanslar

1. Morson BC, Sobin LH. Histological typing of intestinal tumours. In: International histological classification of tumours, No. 15. Geneva: World Health Organization; 1976.
2. Bains, L., Lal, P., Vindal, A. *et al.* Giant villous adenoma of rectum- what is the malignant potential and what is the optimal treatment? A case and review of literature. *World J Surg Onc* 17, 109 (2019). https://doi.org/10.1186/s12957-019-1650-4
3. O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, Gottlieb LS, Sternberg SS, Diaz B, et al. The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. Gastroenterology. 1990;98(2):371–9.

Resim 1: Anal kanaldan prolabe olmuş rektal adenom

Presentation ID/Sunum No= 200

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Transrektal USG İle Yapılan Prostat Biyopsisinde Periprostatik Sinir Blokajına Ek Olarak Uygulanmış İki Analjeziğin VAS Ve Memnuniyet Anketi İle Karşılaştırılması

Halil Çağrı AYBAL[1], Taha Numan YIKILMAZ[2], Halil BAŞAR[3]

[1](Exp. Dr.); Kahramankazan Hamdi Eriş Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara-Türkiye, halilcagri@gmail.com
[2](Assoc. Prof. Dr.); Denizli Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Denizli-Türkiye, numanyikilmaz@gmail.com
[3](Prof. Dr.); Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM, Üroloji Kliniği, Ankara-Türkiye, hbasar@hotmail.com

Özet

Giriş ve Amaç: Randomize prospektif çalışmamızda, transrektal ultrason (TRUS) eşliğinde prostat biyopsisi yapılan 162 hastada periprostatik blokaja (PPB) ek olarak uygulanan 2 farklı anestezi tekniğinin etkinliğini karşılaştırdık. Gereç ve Yöntem: Nisan 2017 – Eylül 2017 tarihleri arasında TRUS eşliğinde prostat biyopsisi planlanan ve çalışma kriterlerine uyan hastalar çalışmaya alındı. Hastalar randomize olarak her biri 54 kişiden oluşan 3 gruba ayrıldı; PPB'a ek olarak lokal anestezik krem uygulanmış olan (Grup 1), PPB'a ek olarak diklofenak supozituvar uygulanmış olan (Grup 2) ve sadece PPB yapılmış olan (Grup 3). Prostat biyopsisi yapılması planlanan her hastanın işlem sırasındaki ağrı düzeyi Vizüel Analog Skala (VAS) ile değerlendirildi. USG probunun yerleştirilmesi sırasındaki ağrı derecesi VAS 1, PPB sırasındaki ağrı derecesi VAS 2, biyopsi materyalini alırkenki ağrı derecesi VAS 3 olarak kaydedildi. Hastalara biyopsi işleminden sonra biyopsi işlemindeki tolerasyon düzeyleri ve tekrar biyopsi endikasyonu durumunda aynı analjezik yöntemi seçimi memnuniyet anketiyle sorularak alınan cevaplar biyopsi işlem formuna kaydedildi. Bulgular: Üç grubun ortalama yaşları, serum prostat spesifik antijen (PSA) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmedi. Gruplar arası VAS 1, VAS 2, VAS 3 ağrı skorları sonuçları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edildi ($p= 0.001$). Grup 1 ile 2 arasında VAS 1 ağrı skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0.01$); fakat VAS 2 ve VAS 3 ağrı skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (sırasıyla $p = 0.08$ ve $p = 0.23$). Grup 1 ve 2 ile grup 3'teki hastaların VAS 1, VAS 2, VAS 3 ağrı skorları ayrı ayrı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gösterildi ($p < 0.05$). Sonuç: TRUS kılavuzluğunda prostat biyopsi yapılmadan önce uygulanan prilokain – lidokain krem veya diklofenak supozituvarın ultrason probunun yerleştirilmesi, PPB yapılması ve prostattan biyopsi alınması sırasında hastaların ağrı düzeylerini azaltabildiğini gösterdik. Ultrason probunun yerleştirilmesi sırasında prilokain – lidokain kremin diklofenak supozituvara göre ağrı düzeyini daha fazla azalttığını tespit ettik.

Anahtar Sözcükler: Analjezi, anestezi, biyopsi, periprostatik blokaj, prostat.

Comparison of Two Analgesia Applied To Periprostatic Nerve Blockage During Transrectal Ultrasound Guided Prostate Biopsy By VAS And Satisfaction Questionnaire

Abstract

Introduction and Aim: In this randomized prospective study, we compared the effectiveness of two different analgesia techniques in addition to periprostatic blockage (PPB) in 162 patients who underwent transrectal ultrasound (TRUS) guided prostate biopsy. Materials and Methods: TRUS-guided prostate

biopsies were planned on162 suitable patients with the study criteria between April 2017 and September 2017. Patients were randomly divided into three groups. The groups were determined by in addition to PPB prilocaine - lidocaine cream applied (Group 1), who had been administered diclofenac suppository in addition to PPB (Group 2) and performed only periprostatic blockage (PPB) (Group 3). The pain level of each patient during the procedure was evaluated by VAS. The degree of pain at the time of insertion of the ultrasound probe was recorded as VAS 1, the degree of pain at the time of periprostatic blockage was recorded as VAS 2, and the degree of pain while during needle biopsy was recorded as VAS 3. After the biopsy procedure, tolerance levels in the biopsy procedure and the choice of the same analgesic method in case of re-biopsy indication were asked by the satisfaction questionnaire. The responses were recorded on the transaction form. Results: There were no statistically significant differences between three groups in terms of serum prostate specific antigen (PSA) values and the mean age. There were statistically significant differences of pain scores between the groups of VAS 1, VAS 2 and VAS 3 ($p = 0.001$). The difference of VAS 1 pain scores was statistically significant between group 1 and group 2 ($p = 0.01$). There were no statistically significant differences of VAS 2 and VAS 3 pain scores between group 1 and group 2 (respectively $p = 0.08$ and $p = 0.23$). When group 1 and 2 were compared with group 3, decreasing of VAS 1, VAS 2 and VAS 3 scores were statistically significant. Conclusion: We demonstrated that the prilocaine-lidocaine cream or diclofenac suppository, which was administered before applying ultrasound probe and TRUS guided prostate biopsy, could reduce the pain levels of patients during placement of the ultrasound probe, PPB and prostate biopsy. We demonstrated that prilocaine-lidocaine cream reduces the level of pain more than diclofenac suppository during placement of the ultrasound probe.

Keywords: Analgesia, anesthesia, biopsy, periprostatic blockage, prostate.

GİRİŞ ve AMAÇ

Prostat kanseri, 2012 verilerine göre yılda 1.1 milyon hastada tanı almış olmasıyla tüm yeni tanı alan kanserlerin %15'ini oluşturmakta ve yeni tanı alan kanserler arasında ikinci sırada yer almaktadır (1). Erken tanıda prostat spesifik antijenin (PSA) bakılması, fizik muayenede parmakla rektal muayene yapılması ile birlikte hastalara daha erken evrede tanı konulabilmektedir. Transrektal Ultrasonografi (TRUS) eşliğinde prostat biyopsisi alınması histopatolojik tanıyı belirlemek için altın standart tanı yöntemidir (2).

TRUS eşliğinde prostat biyopsisi öncesinde yapılan ilk biyopsilerde ağrıyı azaltmak amaçlı analjezik ilaç kullanılmamaktaydı. Bu durum hasta ve hekim konforunu azalttığı için çeşitli analjezik/anestezik yöntemler kullanılmaya başlanmıştır. TRUS eşliğinde prostat biyopsisi öncesinde ağrıyı azaltmada analjezik yöntemler olarak; intrarektal lokal anestezik içeren topikal lidokain jel kullanımı ile başlayan, pelvik pleksus blokajını hedefleyen periprostatik blok / pudental blok, çeşitli narkotik analjeziklerin sistemik uygulanması ve intraprostatik blok gibi çeşitli yöntemler kullanılmıştır (3-4). Güncel veriler sinir demetlerinin etrafına lokal anestezikle yapılan infiltrasyon anestezisinin (periprostatik blokaj) ağrı kontrolünü sağladığını vurgulamaktadır (5-6). Periprostatik blokaj (PPB) biyopsi işlemi sırasında ağrıyı azaltmaktadır fakat ultrason (USG) probunu yerleştirirken ve periprostatik blokajı yaparken hastada oluşan ağrı üzerine etkisi olmamaktadır.

Bu çalışmada prostat biyopsisi yapılması planlanan hastaların işlem sırasındaki ağrı düzeyi Vizüel Analog Skala (VAS) ile değerlendirildi. USG probunun yerleştirilmesi, PPB uygulanması ve biyopsi materyalinin alınması sırasındaki ağrı derecesi VAS ile değerlendirilerek kaydedildi. Daha sonra hastalar PPB'a ek olarak lokal anestezik krem uygulanmış olan, PPB'a ek olarak diklofenak supozituvar uygulanmış olan ve sadece PPB yapılmış olan hastalar şeklinde gruplandırıldı. Prostat biyopsi işlemi sonrasında hastaların memnuniyet düzeyini değerlendiren subjektif test ile üç teknik arasındaki analjezi etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu'nun 09/03/2017 tarih ve 2017-03/01 numaralı onayı ile Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Üroloji Kliniği'nde yapılmıştır.

Nisan 2017 tarihinden itibaren altı ay süreyle yapılması planlanmış randomize prospektif çalışmadır. Transrektal USG eşliğinde prostattan biyopsi alınması planlanan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 162 gönüllü hasta 6 ay süre ile çalışmaya alındı.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri olarak; 40–80 yaş aralığında, erkek, multiparametrik MRI'da prostatta PIRADS 3 veya daha üzeri tutulumu olan, PSA seviyesi 4 ng/mL'den daha yüksek ya da parmakla rektal muayenede sert nodülü olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Araştırmadan dışlama kriterleri olarak; lidokain-prilokain alerjisi, diklofenak alerjisi, hemorajik diatez, antikoagülan kullanması, tanı almamış ağrısı olan, kronik ağrı sendromu olan, anorektal hastalığı olan, urge uriner semptomu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların ağrı düzeyleri Vizüel Analog Skala (VAS;0(sıfır) en düşük, 10 (on) en yüksek) ile değerlendirildi. Prostat biyopsisi yapılması planlanan her hastanın işlem sırasındaki ağrı düzeyi VAS ile değerlendirildi. USG probunun yerleştirilmesi sırasındaki ağrı derecesi VAS 1, periprostatik blokaj sırasındaki ağrı derecesi VAS 2, biyopsi materyalini alırkenki ağrı derecesi VAS 3 olarak kaydedildi. Daha sonra hastalar PPB'a ek olarak lokal anestezik uygulanmış olan (Grup 1), PPB'a ek olarak diklofenak supozituvar uygulanmış olan (Grup 2) ve sadece PPB yapılmış olan (Grup 3) grup şeklinde hastalar gruplandırıldı. Uygulanılan teknikler karşılaştırılmak üzere biyopsi işlem formuna kayıt edildi.

Hastalara biyopsi işleminden 30 dakika sonra biyopsi işlemindeki tolerasyon düzeyleri ve tekrar biyopsi endikasyonu durumunda aynı analjezik yöntemi seçer misiniz?" sorusuna cevapları evet/hayır olarak biyopsi işlem formuna kaydedildi. Analjezik yöntem seçimi sorusu hastalara biyopsiden bir ve 6 saat sonra tekrar sorularak kaydedildi.

Biyopsi işlem formundaki hastalara kendi gruplara sıra numarası verildi ve tek sayı numaralı olanlar analiz edilerek randomize edildi.

Her hastaya girişim öncesinde anamnez, fizik muayene ve laboratuvar testleri yapıldı. Antikoagülan tedavi alan hastaların tedavileri ilgili kliniklere konsülte edilerek aspirin alanlar biyopsiden beş gün önce; coumadin, klopidogrel vb. ilaç alanların ilaçları bir hafta önceden kesildi. Üriner enfeksiyon ve sepsis riskini azaltmak için ilaç alerji öyküsü olmayan tüm hastalara, profilaktik olarak biyopsiden 1 gün önce siprofloksasin 500 mg S: 2x1 oral olarak başlandı ve biyopsi sonrası tedaviyi 1 haftaya tamamlayacak şekilde devam edildi. Biyopsi işleminden yarım saat önce rektal lavman işlemi için fleet enema kullandırılarak barsak temizliği sağlandı. Biyopsi işlemlerinde Sonoscape SSI5500BW ultrasonografi cihazı, rektal prob olarak da 3-15 MHz/ R 8mm biplanar prob kullanıldı. Biyopsi işlemi için 25 cm uzunlukta ve 18 Gauge tru-cut biyopsi iğnesi ve "Geotek Alfa-Gun" marka otomatik biyopsi tabancası kullanılmıştır.

İşlem öncesinde tüm hastalara VAS anlatıldı ve işlem için tüm hastalar sol yan dekübit pozisyonunda yatırıldı. Tüm gruptaki hastalara biyopsi işlemi öncesi PRM ile akut prostatit, anal fissür vb. işleme engel durumlar değerlendirildikten sonra şüpheli lezyonların yeri değerlendirildi. Grup 1'deki hastalara perirektal ve intrarektal 5 gram %5 prilokain-lidokain krem uygulandı ve "30" dakika beklenildi. Grup 2'deki hastalara intrarektal 100 miligram diklofenak sodyum supozituvar uygulandı ve 60 dakika beklenildi. Daha sonra biplanar prob biyopsi iğnesinin yönlendirilmesi için ataçman takılarak biyopsi kılavuzluğu için hazırlandı. Rektal probun ve ataçmanın üzerileri ayrı ayrı lateks kondom ile kaplandıktan ve sonografik jel ile yeterli kayganlık sağlandıktan sonra prob hastaya yerleştirildi. Tüm gruplardaki hastalardan ultrason probunun yerleştirilmesi esnasında VAS çizelgesinde belirtilen ölçülerde hissettikleri ağrıyı skorlamaları istenilerek VAS skoru biyopsi işlem formuna kayıt edildi.

Hastaların TRUS incelemeleri yapılmak üzere aksiyel ve sagittal planda prostat bezi görüntüleri ve özellikleri incelendi, prostat hacmi hesaplandı. Şüpheli hiperekojen, hipoekojen görünümler değerlendirildi. PPB'da anestezik ajanın yapılacağı nokta olarak periprostatik sinirlerin prostata girdiği, seminal vezikül ile prostat tabanın kesiştiği alanın lateraline prostatın iki tarafına toplamda 10 cc %2 lidokain biyopsi iğnesi yardımı ile enjekte edildi. İntravasküler enjeksiyondan kaçınmak için enjeksiyon öncesi aspirasyonla kontrol edildi. Enjekte edildikten sonra iki dakika beklenerek hastanın PPB sırasındaki VAS skoru biyopsi işlem formuna kaydedildi.

Bu işlemlerin ardından tüm hasta gruplarına 12 kor prostat biyopsisi yapıldı. Biyopsi işlemi sırasında TRUS cihazındaki iğne trasesinin kılavuz çizgileri ile oryantasyon sağlandı. Tüm gruplarda biyopsi alınması planlanılan bölge veya lezyon prob manüplasyonuyla belirlenerek kurulu halde olan biyopsi tabancasına takılı tru-cut iğne, ataçman içinden geçirilerek biyopsi alınması gereken bölgeyi hedefleyecek şekilde ilerletildi. Biyopsi tabancasının tetiği çekilerek dokudan parça alması sağlandı. Biyopsi alınması işlemi tamamlandıktan sonra biyopsi materyalini alırkenki ağrı derecesi VAS 3 olarak biyopsi işlem formuna kaydedildi. Alınan biyopsi parçaları ayrı ayrı kaplarda %10'luk formol çözeltisine konularak patolojik incelemeye gönderildi.

İşlemden sonra oluşan komplikasyonlar kaydedildi. Komplikasyonlar olarak hematospermi, hematüri, rektal kanama, akut üriner retansiyon, dizüri ve ateş sorgulanarak biyopsi işlem formuna kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışma kapsamında toplanan veriler ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maximum) biçiminde özetlendi. Örneklem düzeyini hesaplamada tip 1 hata (alfa) %5 ve güç yüzdesi %80 olarak kabul edildi. "Topical Prilocaine-Lidocaine Cream Combined with Peripheral Nerve Block Improves Pain Control in Prostatic Biopsy: Results from a Prospective Randomized Trial" çalışmasındaki VAS skorlamalarının ortalama ve standart deviasyon (SD) verileri kullanılarak örneklem düzeyi en az 108 hasta olarak bulundu. Veri analizinde; parametrik test ön şartları sağlandığında iki bağımsız bir bağımlı grup ortalama farklarına ilişkin "Tek yönlü varyans analizi: ANOVA"; sağlanmadığında "Kruskal Wallis" testi kullanıldı. Ayrıca, çalışmada biyopsi öncesi bakılmış olan total PSA, ağrı düzeyini etkileyebilecek prostat boyutu, yaş vb. değerler yorumlandı. Analizler The Statistical Package for Social Sciences 23.0 (SPSS 23.0, Chicago, IL, USA) programı kullanılarak gerçekleştirildi. P<0.05 değeri ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşları grup 1'de 63.36 ± 6.28 yıl, grup 2'de 66.04 ± 7.58 yıl ve grup 3'te 67.41 ± 7.99 yıldı. Gruplar arası yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p = 0.06). Hastaların ortalama serum PSA seviyeleri grup 1'de 6.56 ± 4.67 ng/ml, grup 2'de 6.67 ± 5.47 ng/ml ve grup 3'te 7.55 ± 7.46 ng/ml idi. Gruplar arası serum PSA seviyeleri dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p = 0.99). Hastaların ortalama prostat hacimleri grup 1'de 40 ± 17.48 mL, grup 2'de 45 ± 32.32 mL ve grup 3'te 46.5 ± 23.96 mL'ydi. Gruplar arası prostat hacimlerinin dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı (p = 0.57). Grup 1'deki diyabetes mellitus hasta sayısı 12 (%22.2), grup 2'deki 7 (%13) ve grup 3 'teki 8 (%14.8)idi. Grup 1'deki hipertansiyon hasta sayısı 14 (%25.9), grup 2 ve grup 3'teki hasta sayıları 16 (%29.6) idi. Gruplar arası diyabetes mellitus veya hipertansiyon hastalığı dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p = 0.39 ve p= 0.88). Gruplardaki hastaların yaş, PSA, diyabetes mellitus hastalığı, hipertansiyon hastalığı ve prostat hacimleri arası ilişkiler Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1: Grupların Demografik Verilerinin Karşılaştırılması

	Grup 1 (N:54)	Grup 2 (N:54)	Grup 3 (N:54)	p-değeri
Yaş*	63.36 ± 6.28	66.04 ± 7.58	67.41 ± 7.99	0.06
PSA (ng/mL)**	6.56 ± 4.67	6.67 ± 5.47	7.55 ± 7.46	0.99
Prostat Hacmi (mL)**	40 ± 17.48	45 ± 32.32	46.5 ± 23.96	0.57
Diyabetes Mellitus	12 (%22.2)	7 (%13)	8 (%14.8)	0.39
Hipertansiyon	14 (%25.9)	16 (%29.6)	16 (%29.6)	0.88

* One Way ANOVA ile ** Kruskal Wallis test ile istatistiksel analiz yapıldı

Diğerleri Pearson Ki-Kare test ile analiz edildi

N: hasta sayısı, ng:nanogram, mL: mililitre

p< 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

Hissedilen ağrı skorları VAS 1, VAS 2, VAS 3 olarak gruplar arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p = 0.001). Gruplar kendi aralarında ayrı ayrı incelenerek ağrı skorları değerlendirildi. VAS 1 skoru Grup 1'de 4 ± 1.67, Grup 2'de 5 ± 2.4 olduğu tespit edildi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p = 0.01). Grup 1'nin VAS 2 ve VAS 3 skoru sırasıyla 2 ± 1.15 ve 2 ± 0.65; Grup 2'nin VAS 2 ve VAS 3 skoru sırasıyla 3 ± 2.06 ve 2 ± 1.42 olarak tespit edildi. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p = 0.08 ve p = 0.23). Prilokain-lidokain krem

ile diklofenak supozituvar grupları arasında VAS 1 değerleri açısından pozitif korelasyon saptanmıştır (r= 0.31).

Grup 3'ün VAS 1 değeri 6 ± 1.88, VAS 2 değeri 5 ± 1.29 ve VAS 3 değeri 3 ± 1.49 olarak tespit edildi. Grup 1 ile 3'ün VAS 1, VAS 2 ve VAS 3 skorları arasında anlamlı fark saptandı (p = 0.001). VAS 1, VAS 2 ve VAS 3 değerleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (sırasıyla r = 0.63, r = 0.62 ve r = 0.63). Grup 2 ile 3'ün VAS 1, VAS 2 ve VAS 3 skorları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı (sırasıyla p = 0.014, p = 0.005 ve p = 0.008). VAS 1, VAS 2 ve VAS 3 değerleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (sırasıyla r = 0.27, r = 0.33 ve r = 0.29).

PPB'e ek olarak prilokain-lidokain veya diklofenak supozituvar uygulanan hastaların PPB yapılma aşamasında ve biyopsi alınma esnasındaki ağrı düzeyinin yalnız PPB uygulanan hastalara göre daha düşük ağrı skoruna sahip oldukları tespit edildi. Prilokain-lidokain kremin rekral probun yerleştirme aşamasında diklofenak supozituvara göre ağrı skorunu daha fazla düşürdüğü istatistiksel olarak tespit edildi. Tablo 2'de ve şekil 1'de VAS 1, VAS 2 ve VAS 3 skorlarının gruplara göre dağılımı ve gösterilmektedir. Tablo 3'te grupların ağrı skorları açısından birbirleriyle karşılaştırılmaları gösterilmektedir. Tablo 4'te VAS 1, VAS 2 ve VAS 3 skorlarının gruplara göre ağrı skorları açısından birbirleriyle korelasyonları gösterilmektedir. Tablo 5'te biyopsi işlemi sonrası gruplar arasında memnuniyet anketi sonuçları gösterilmektedir.

Tablo 2: Grupların Ağrı Skorlarının Karşılaştırılması

Zaman	Grup 1 (N:54)	IQR	Grup 2 (N:54)	IQR	Grup 3 (N:54)	IQR	p-değeri
Rektal Probun Rektuma Yerleştirilmesi (VAS 1)	4 ± 1.67	3.75	5 ± 2.4	5	6 ± 1.88	2	**0.001**
Periprostatik Blokaj (VAS 2)	2 ± 1.15	1.75	3 ± 2.06	2.75	5 ± 1.29	2	**0.001**
Biyopsi Alınması (VAS 3)	2 ± 0.65	1	2 ± 1.42	2	3 ± 1.49	2	**0.001**

Kruskal Wallis test ile istatistiksel analiz yapıldı

IQR: Interquartile Range; N: hasta sayısı, VAS: Vizüel Analog Skala

p< 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

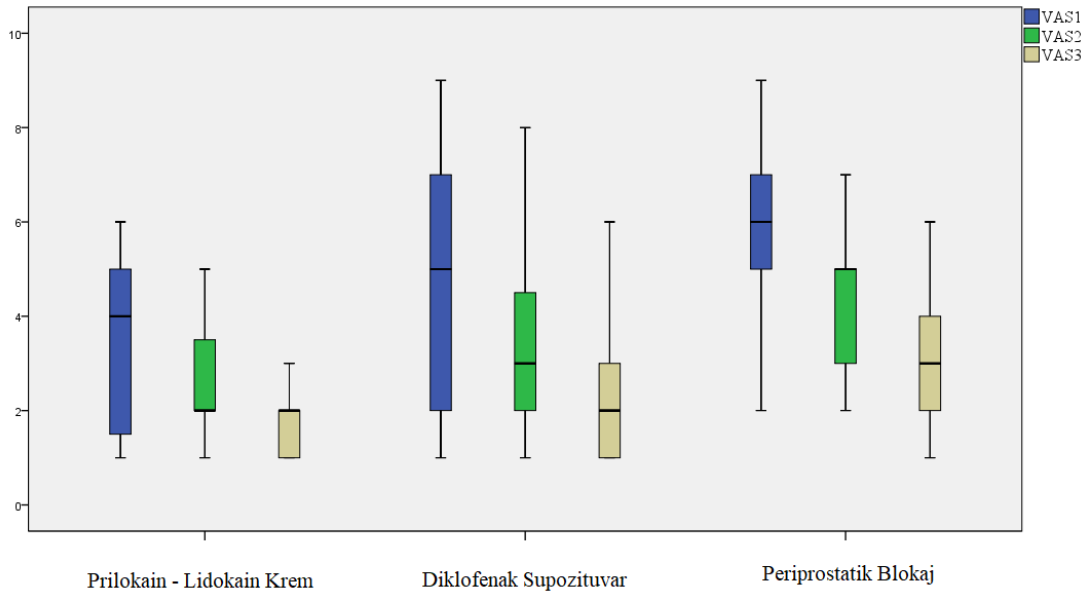
Tablo 3: Gruplar Arasında Ağrı Skorlarının Karşılaştırılması

Zaman	Grup 1 ve 2	Grup 1 ve 3	Grup 2 ve 3
Rektal Probun Rektuma Yerleştirilmesi (VAS 1)	**0.01**	**0.001**	**0.014**
Periprostatik Blokaj (VAS 2)	0.08	**0.001**	**0.005**
Biyopsi Alınması (VAS 3)	0.23	**0.001**	**0.008**

Mann Whitney U test ile istatistiksel analiz yapıldı

N: hasta sayısı, VAS: Vizüel Analog Skala

p< 0.016 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir



Şekil 1: Analjezi türlerine göre VAS'ların karşılaştırılması

Tablo 4: Grupların Birbirleri Arasında Ağrı Skorlarının Korelasyonu

Zaman	Grup 1 ve 2		Grup 1 ve 3		Grup 2 ve 3	
	p – değeri	rho faktörü	p - değeri	rho faktörü	p - değeri	rho faktörü
Rektal Probun Rektuma Yerleştirilmesi (VAS 1)	**0.009**	**0.31**	**0.001**	**0.63**	**0.015**	**0.27**
Periprostatik Blokaj (VAS 2)	0.08	0.21	**0.001**	**0.62**	**0.004**	**0.33**
Biyopsi Alınması (VAS 3)	0.23	0.14	**0.001**	**0.63**	**0.01**	**0.29**

Spearman Korelasyon test ile istatistiksel analiz yapıldı

VAS: Vizüel Analog Skala

Prostat biyopsisi işleminden sonra hastalara işlemi tolerabilite düzeyi ile ilgili iyi, orta ve kötü seçenekleri olan; işlemden 30 dakika, 1 saat ve 6 saat sonra prostat biyopsisi tekrarlanacak olsa yeniden anestezi seçeneğinin aynı yöntem olmasıyla ilgili evet ve hayır seçeneklerinin olduğu memnuniyet anketi prostat biyopsisi yapılan her hastaya soruldu. Biyopsi işleminin iyi, orta ve kötü tolerasyon açısından gruplar ayrı ayrı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p = 0.001$, $p = 0.001$ ve $p = 0.004$). Biyopsi işleminden 30 dakika, 1 saat ve 6 saat sonra biyopsi işlemi tekrarlanacak olsa aynı anestezik yöntemin seçilmesiyle ilgili sorulan anket sorusuna verilen cevaba göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p = 0.001$). Tablo 9'da memnuniyet anketine göre gruplar arası karşılaştırılmalar gösterilmektedir.

Tablo 5: Biyopsi İşlemi Sonrası Memnuniyet Anketi

	Grup 1(N:54)	Grup 2(N:54)	Grup 3(N:54)	p-değeri
Tolerabilite				
İyi	42 (%77.8)	39 (%72.2)	10 (%18.5)	0.001
Orta	12 (%22.2)	13 (%24.1)	36 (%66.7)	0.001
Kötü	0	2 (%3.7)	8 (%14.8)	0.004
Yeniden Aynı Anesteziyi Seçme - 30 dakika				
Evet	46 (%85.1)	41 (%75.92)	9 (%16.6)	0.001
Hayır	8 (%14.81)	13 (%24.1)	45 (%83.3)	
Yeniden Aynı Anesteziyi Seçme - 1 saat				
Evet	53 (%98.14)	47 (%87.03)	17 (%31.48)	0.001
Hayır	1 (%1.85)	7 (%12.96)	37 (%68.51)	
Yeniden Aynı Anesteziyi Seçme - 6 saat				
Evet	54(%100)	53 (%98.14)	41 (%75.92)	0.001
Hayır	0	1 (%1.85)	13 (%24.1)	

Pearson Chi-Square test ile istatistiksel analiz yapıldı

N: hasta sayısı

$p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

Biyopsi yapılan hastaların 60 tanesine prostat adenokanseri, 1 tanesine taşlı yüzük hücreli prostat kanseri ve 7 tanesine ASAP tanısı konuldu. Tablo 6'da biyopsi işlemi sonrası gruplardaki patolojilerin karşılaştırmaları gösterilmektedir.

Tablo 6: Biyopsi İşlemi Sonrası Patolojilerin Karşılaştırılması

	Grup 1(N:54)	Grup 2(N:54)	Grup 3(N:54)	Toplam
Benign Prostat Hiperplazisi	36	21	32	89
ASAP	1	3	3	7
Prostat Adenokanser	12	30	18	60
Taşlı Yüzük Hücreli Prostat Kanseri	0	0	1	1

N: hasta sayısı

Biyopsi sonrası ateş sadece grup 1'de 1(%1.9) hastada görüldü. Hasta interne edilerek parenteral antibiyotik tedavisi yapıldı. Gruplar arasında ateş görülme açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p

= 0.36). Hematospermi Grup 1'de 18 (%33.3), Grup 2'de 30 (%55.6) ve Grup 3'te 18 (%33.3) hastada görüldü ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p = 0.78). Hematüri Grup 1'de 15 (%27.8), Grup 2'de 20 (%37) ve Grup 3'te 17 (%31.5) hastada görüldü ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p = 0.58). Rektal kanama Grup 1'de 6 (%11.1), Grup 2'de 8 (%14.8) ve Grup 3'te 7 (%13) hastada görüldü ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p= 0.84). Dizüri grup 1 ve 2'de 3'er (%5.6) hastada, grup 3'te 3(%8.3) hastada görüldü ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p= 0.85). Akut üriner retansiyon grup 2'de 1(%2.8) ve grup 3'te 4 (%7.4) hastada görüldü ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p = 0.89). Tablo 7'de biyopsi işlemi sonrası gruplarda görülen komplikasyonların karşılaştırmaları gösterilmektedir.

Tablo 7: Biyopsi işlemi Sonrası Komplikasyonların Karşılaştırılması

	Grup 1(N:54)	Grup 2(N:54)	Grup 3(N:54)	p-değeri
Ateş (N/%)	1 (%1.9)	0	0	0.36
Hematospermi (N/%)	18 (%33.3)	21 (%38.9)	18 (%33.3)	0.78
Hematüri (N/%)	15 (%27.8)	20 (%37)	17 (%31.5)	0.58
Rektal Kanama (N/%)	6 (%11.1)	8 (%14.8)	7 (%13)	0.84
Akut Üriner Retansiyon (N/%)	1 (%1.9)	2 (%3.7)	4 (%7.4)	0.35
Dizüri (N/%)	3 (%5.6)	3 (%5.6)	4 (%7.4)	0.89

Pearson Ki-Kare test ile analiz yapıldı

N: hasta sayısı

p< 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

TARTIŞMA

Prostat biyopsisi işlemi sırasında analjezi ve anestezi için intrarektal uygulanan lidokain jel, periprostatik blokajda lidokain ve bupivakain kombinasyonu, intrarektal ve perirektal alana uygulanan prilokain – lidokain krem ile lokal anestezi, bupivakain ile düşük doz spinal anestezi, sakral kaudal blok, midazolam veya diazepam ile intravenöz sedasyon, diklofanak veya indometazin supozituvar ile analjezi sağlanmış çalışmalar bulunmaktadır.

PPB'ın prilokain-lidokain kremle karşılaştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır. Raber ve ark. yayınladığı 300 hastayı içeren çalışmada ultrason probunu yerleştirmeden önce 5 cc %2.5 prilokain-lidokain krem uygulanması sonrasında PPB'da 10 cc %2'lik lidokain kombinasyonu uygulanan hastalar ile yalnızca PPB uygulanan hastalar ultrason probunu anal kanala yerleştirirken, PPB yapılırken ve prostattan biyopsi alınması sırasındaki ağrı skorları VAS ile değerlendirilmiş. İki grup arasında ultrason probu yerleştirilirken ve PPB işlemleri sırasındaki VAS ağrı skorlarının prilokain-lidokain krem uygulanan hasta grubunda daha düşük olduğu gösterilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p < 0.001). Bu çalışmaya göre prilokain–lidokain kremin PPB öncesinde uygulandığında sadece PPB uygulanmasına göre ultrason probu yerleştirilirken ve PPB uygulanırken ağrı düzeyini düşürme açısından daha üstün olduğu gösterilmiştir (7).

Giannirini ve ark. yayınladığı 280 hastayı içeren çalışmada ultrason probu yerleştirmeden 30 dakika önce 5 cc %2.5 lidokain – prilokain krem uygulanması sonrası PPB'da 10 cc %1 lidokain ile kombine edilen hastalar, sadece prilokain – lidokain krem kullanılan hastalar, sadece PPB yapılan hastalar ve herhangi bir analjezik yöntemin kullanılmadığı hastalar çalışmaya alınmış. Ultrason probu yerleştirilirken, TRUS yapılırken, PPB yapılırken ve prostattan biyopsi alınırken ağrı skoru değerlendirilmiş. Prilokain – lidokain kremin PPB ile kombinasyonunda sadece PPB işlemi uygulanan ve sadece prilokain–lidokain kullanılan hastalara göre ultrason probu yerleştirirken ve prostattan biyopsi alırken daha düşük ağrı seviyeleri sağlandığı gösterilmiştir (p=0.001) (8).

Başar ve ark.'nın yayınladığı 80 hastayı içeren çalışmada; PPB'da 6 cc %1 lidokain veya 6 cc %1 prilokain uygulanan, ultrason probunu yerleştirmeden 15 dakika önce tek başına 1gr prilokain-lidokain krem

uygulanan ve plasebo grubunun ultrasonografik jel ile oluşturulduğu 4 grup hasta karşılaştırılmış. Hastaların biyopsi işlemi sırasındaki ağrı düzeyleri VAS ile değerlendirilmiş. Gruplar ayrı ayrı plasebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanırken (p=0.001); birbirleri ile karşılaştırıldığında birbirlerine üstünlük göstermediği görülmüştür. Bu çalışmaya göre prostat biyopsi işlemi sırasında analjeziyi sağlamada tek başına prilokain–lidokain krem uygulamasının PPB ile karşılaştırılabilir düzeyde olduğu söylenebilir (9).

Urabe ve ark. yayınladığı 532 hastayı içeren çalışmada epidural aralığa 10 ml %1 lidokain enjekte edilerek kaudal blok yapılmış; ultrason probunu yerleştirmeden 5 dakika önce anal kanala uygulanan 10 cc %1 lidokain krem ile PPB'da 10 cc %2 lidokain kullanılmasıyla kombine edilen hastalar karşılaştırılmış. Ultrason probu yerleştirirken, PPB uygulanırken, prostattan biyopsi alınırken ve biyopsi işlem sürecinde hastaların hissettiği ağrı düzeyleri nümerik ağrı skoru ile değerlendirilmiş. Ultrason probunun anal kanala yerleştirilmesi sırasındaki ağrı skorları açısından karşılaştırmada lidokain krem lehine; PPB uygulanırken kaudal blok lehine bulgular saptanmış ve istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu görülmüştür (sırasıyla p=0.009 ve p= 0.001). Bu çalışmaya göre prilokain lidokain kremin ultrason probunun anal kanala yerleştirilmesinde kaudal bloğa göre daha üstün analjezi sağlandığı söylenebilir (10).

PPB'a alternatif olabileceği düşünülerek analjezik supozituvar kullanımı Haq ve ark. tarafından araştırılmıştır. 72 hastayı içeren randomize kontrollü çift kör çalışmada ultrason probunu anal kanala yerleştirmeden 1 saat önce diklofenak supozituvar uygulanan hastalar ve herhangi bir analjezik yöntem uygulanmayan hastaların prostattan biyopsi alınırken hissedilen ağrı düzeyleri VAS ile değerlendirilmiş. Diklofenak uygulanan hastaların ağrı skorları ortalama 2.8 iken plasebo grubunun 4.9 olduğu tespit edilmiştir. İki grup arasındaki ağrı düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gösterilmiştir (p= 0.001). Bu çalışmaya göre prostat biyopsisinde diklofenak supozituvar kullanımının ağrı düzeyini düşürebileceği gösterilmiştir (11).

Ooi ve ark. yayınladığı 96 hastayı içeren çalışmada ultrason probunu yerleştirmeden 1 saat önce intrarektal 100 miligram diklofenak supozivatuvar uygulanan ve PPB için 10 cc %1 lignokain kullanılan hastalarla; yalnızca PPB uygulanan hastalar karşılaştırılmış. Hastaların ultrason probu yerleştirilmesi, prostattan biyopsi alınması, biyopsiden bir saat, altı saat ve bir gün sonraki ağrı düzeyleri nümerik değerlendirme skalası ile değerlendirilmiş. Sadece prostat biyopsisinden bir saat sonraki ağrı skorları açısından diklofenak kullanılan hastaların lehine istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p= 0.044). Bu çalışmaya göre bizim çalışmamızın aksine diklofenak supozituvar ile PPB kombinasyonu yapılan hastalarda ultrason probunun anal kanala yerleştirilmesi ve prostattan biyopsi alınması aşamasındaki ağrı düzeylerinin yalnızca PPB uygulanmış hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir. Sadece biyopsiden bir saat sonraki ağrı düzeyleri açısından karşılaştırıldığında diklofenak ile PPB kombinasyonunun yalnızca PPB uygulamasına üstün olduğu gösterilmiştir (12).

Ragavan ve ark. yayınladığı 147 hastayı içeren çalışmada; PPB sırasında 20 cc %1 lidokain kullanılan; ultrason probu yerleştirmeden 40 dakika önce intrarektal 100 miligram diklofenak supozivatuvar uygulanan; PPB ile diklofenak supozituvarın kombine edildiği hastalar karşılaştırılmış. Ultrason probu yerleştirilmesi, prostattan biyopsi alınması, biyopsiden bir saat sonraki, biyopsi yapılan akşam ve biyopsiden bir gün sonra hastaların ağrı düzeyleri VAS ile değerlendirilmiş. Prostattan biyopsi alınırken ve prostat biyopsisi akşamı üç grup arasındaki VAS ağrı skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş (sırasıyla p= 0.018 ve p= 0.001). Prostattan biyopsi alınırken en düşük ağrı düzeyi kombine grupta; biyopsi akşamı ağrı düzeyi ise en düşük diklofenak grubunda olduğu saptanmıştır. Bu çalışmaya göre diklofenak supozituvar kullanılan hastalarda prostattan biyopsi alırken ve biyopsinin yapıldığı akşamki ağrı düzeyleri açısından yalnızca PPB yapılan hastalarla karşılaştırıldığında daha düşük ağrı düzeyleri sağlanabileceği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızdaki bulguların aksine ultrasonun anal kanala yerleştirilmesi sırasındaki ağrı düzeyinin, sadece PPB yapılan hastalarla karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (13).

Prostat biyopsi sırasında oluşturulan analjezik düzeyinin sağlanmasında PPB'a birçok alternatif oluşturulmaya çalışılmıştır. Valdes-Flores ve ark. 3 farklı analjezik ajanı sadece PPB uygulanmış hastalarla karşılaştırmış. 120 hastayı içeren çalışmada ultrason probunu yerleştirmeden 30 dakika önce %2 lidokain jel uygulanması sonrası 10 cc %2 lidokain PPB yapılan hastalar; ultrason probunu yerleştirmeden 1 saat önce 100 mg indometazin supozituvar uygulanması sonrası 10 cc %2 lidokain PPB yapılan hastalar; ultrason probunu yerleştirmeden 30 dakika önce %5 prilokain-lidokain krem uygulanması sonrası 10 cc %2 lidokain PPB yapılan hastalar ve sinir blokajında tek başına 10 cc %2 lidokain PPB yapılan hastalar karşılaştırılmış.

Ultrason probu yerleştirirken ve prostattan biyopsi alırken ağrı düzeyleri VAS ile değerlendirilmiş. PPB öncesinde uygulanan indometazin supozituvar ya da prilokain – lidokain kremin ultrason probunu anal kanala yerleştirirken ve prostattan biyopsi alırken sadece PPB uygulanan hastalara göre ağrı düzeyini daha fazla düşürdüğü gösterilmiştir. Prostattan biyopsi alırken prilokain – lidokain krem ile diklofenak supozituvar arasında ağrı düzeyi açısından fark görülmezken; ultrason probunun yerleştirilmesi sırasında prilokain – lidokain kremin ağrı düzeyini düşürmede daha üstün olduğu tespit edilmiştir (14).

Sonuçlarımız benzer şekilde yapılan birçok çalışma ile uyumlu olup çalışmanın özgünlüğünü diklofenak supozituvar ile prilokain – lidokain kremin birlikte değerlendirildiği çalışma olmaması oluşturmaktadır.

SONUÇ ve ÖNERİLER

TRUS eşliğinde prostat biyopsisi yaparken ağrıyı en aza indirmek klinisyenlerin ortak amacıdır. Biyopsi sırasında ağrı; ultrason probunun anal kanala girişi, PPB yapılması ve prostattan biyopsi alınması sırasında oluşmaktadır. Ağrıyı en aza indirmek için PPB yapılmadan önce uygulanabilecek analjezik yöntemlerle ağrı kontrolünün sağlanması gerekmektedir.

Bu amaçla çalışmamızda ultrason probunu yerleştirmeden 30 dakika önce uyguladığımız topikalprilokain - lidokain krem veya 60 dakika önce diklofenak supozituvar ile PPB'da 10 ml %2 lidokainin kombine olarak kullanılmasının; yalnızca PPB uygulanan hastalara göre ultrason probunu yerleştirirken, PPB uygulanırken ve prostattan tru – cut biyopsi alırken daha düşük ağrı düzeyleri sağladığı gösterilmiştir. Prilokain-lidokain kremin diklofenak sodyum supozituvar uygulanmasına göre ultrason probunu yerleştirirkenhastalarda daha düşük ağrı skorları sağladığı gösterilmiştir.

İki yöntem de kolay uygulanabilen, hastalar tarafından tolerasyonu yüksek ve minimalinvaziv uygulamalardır. Bulgularımız literatürdeki birçok çalışmayla uyumludur ve biyopsi öncesi uygulanabilecek prilokain – lidokain krem veya diklofenak supozituvarın ultrason probunu yerleştirirken, PPB uygulanırken ve biyopsi alırken hastanın ağrı düzeyini düşürdüğü için rutin olarak uygulanmasını önermekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Ferlay, J., Shin, H. R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., & Parkin, D. M. (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer*, *127*(12), 2893-2917.
2. Xue, J., Qin, Z., Cai, H., Zhang, C., Li, X., Xu, W. & Zou, Q. (2017). Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Oncotarget*, *8*(14), 23322.
3. Issa, M. M., Bux, S., Chun, T., Petros, J. A., labadia, a. J., Anastasia & K., Marshall, F. F. (2000). A randomized prospective trial of intrarectal lidocaine for pain control during transrectal prostate biopsy: the Emory University experience. *The Journal of urology*, *164*(2), 397-399.
4. Öbek, C. A. N., ÖZKAN, B., Tunc, B., Can, G., Yalcin, V., & Solok, V. (2004). Comparison of 3 different methods of anesthesia before transrectal prostate biopsy: a prospective randomized trial. *The Journal of urology*, *172*(2), 502-505.
5. Berger, A. P., Frauscher, F., Halpern, E. J., Spranger, R., Steiner, H., Bartsch, G., & Horninger, W. (2003). Periprostatic administration of local anesthesia during transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Urology*, *61*(3), 585-588.
6. Trucchi, A., De Nunzio, C., Mariani, S., Palleschi, G., Miano, L., & Tubaro, A. (2005). Local anesthesia reduces pain associated with transrectal prostatic biopsy. *Urologia internationalis*, *74*(3), 209-213.
7. Raber, M., Scattoni, V., Roscigno, M., Dehò, F., Briganti, A., Salonia, A., & Rigatti, P. (2008). Topical prilocaine-lidocaine cream combined with peripheral nerve block improves pain control in prostatic biopsy: results from a prospective randomized trial. *European urology*, *53*(5), 967-975.
8. Giannarini, G., Autorino, R., Valent, F., Mogorovich, A., Manassero, F., De Maria, M., & Selli, C. (2009). Combination of perianal-intrarectal lidocaine-prilocaine cream and periprostatic nerve block for pain control during transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a randomized, controlled trial. *The Journal of urology*, *181*(2), 585-593.
9. Başar, H., Başar, M. M., Özcan, S., Akpinar, S., Başar, H., & Batislam, E. (2005). Local anesthesia in transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: EMLA cream as a new alternative technique. *Scandinavian journal of urology and nephrology*, *39*(2), 130-134.

10. Urabe, F., Kimura, T., Shimomura, T., Onuma, H., Yamamoto, T., Sasaki, H., Miki, J., Kuruma, H., Miki, K., Egawa, S. (2017). Prospective comparison of the efficacy of caudal versus periprostatic nerve block, both with intrarectal local anesthesia, during transrectal ultrasonography-guided prostatic needle biopsy. *Scandinavian Journal of Urology*, *51*(4), 245-250.
11. Haq, A., Patel, H. R. H., Habib, M. R., Donaldson, P. J., & Parry, J. R. W. (2004). Diclofenac suppository analgesia for transrectal ultrasound guided biopsies of the prostate: a double-blind, randomized controlled trial. *The Journal of urology*, *171*(4), 1489-1491.
12. Ooi, W. L., Hawks, C., Tan, A. H., & Hayne, D. (2014). A randomised controlled trial comparing use of lignocaine periprostatic nerve block alone and combined with diclofenac suppository for patients undergoing transrectal ultrasound (TRUS)-guided prostate biopsy. *BJU international*, *114*, 45-49.
13. Ragavan, N., Philip, J., Balasubramanian, S. P., Desouza, J., Marr, C., & Javle, P. (2005). A randomized, controlled trial comparing lidocaine periprostatic nerve block, diclofenac suppository and both for transrectal ultrasound guided biopsy of prostate. *The Journal of urology*, *174*(2), 510-513.
14. Valdez-Flores, R. A., Campos-Salcedo, J. G., Torres-Gomez, J. J., Sedano-Lozano, A., Parés-Hipólito, J., Shelton, L. M., ... & Valdez-Flores, M. A. (2018). Prospective comparison among three intrarectal anesthetic treatments combined with periprostatic nerve block during transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy. *World Journal of Urology*, *36*(2), 193-199.

Presentation ID/Sunum No= 203

Oral Presentation / Sözlü Sunum

İlerleyici Keratokonusta Hızlandırılmış Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Tedavisi (Korneal Crosslinking)

Deniz Özarslan Özcan[1], Ebru Toker[2]

[1]Doktor Öğretim Üyesi, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Hatay
[2]Profesör Doktor, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Özet

Amaç: Keratokonuslu olgularda hızlandırılmış korneal kollajen çapraz bağlama (HCXL) tedavisi yöntemlerinin güvenilirlik ve etkinliğinin değerlendirilmesi. Gereç ve Yöntem: Progressif keratokonus tanısıyla takip edilen, 80 hastanın 115 gözü bu prospektif çalışmaya dahil edildi. HCXL tedavisi 115 göze 4 farklı yöntemle uygulandı: 34 göze devamlı epi-off HCXL, (4 dakika,30 mW/cm^2); 29 göze pulse epi-off HCXL, [8 dakika (1 saniye açık/1 saniye kapalı), 30 mW/cm^2]; 42 göze devamlı epi-on HCXL, (2 dakika 40 saniye, 45 mW/cm^2) ve 10 göze pulse epi-on HCXL, [5 dakika 20 saniye.(1 saniye açık/1 saniye kapalı) 45 mW/cm^2]. Total enerji dozu 7.2 J/cm^2 idi. Çalışmaya alınan hastalardan CXL öncesi ve 3, 6, 12 ve 18. ay kontrollerinde; manifest refraksiyon, düzeltilmemiş görme keskinliği (DGK), gözlükle en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), düşük kontrast görme keskinliği, kornea topometrik ve aberometrik değerler, pakimetri, keratokonik indeksler, ön segment optik kohorens tomografi (AS-OCT), in vivo konfokal mikroskopi (IVKM) ile korneal morfoloji incelemesi ve endotel hücre sayımı ölçümleri yapıldı. Bulgular: Olguların yaş ortalaması 24.1±5 (15-34) yıldı. Tedavi sonrası 12. ayda pulse epi-off HCXL grubunda astigmat (p=0.023), devamlı TE HCXL grubunda SE'de (p=0.037) anlamlı azalma görüldü. EİDGK değerinde 18. ayda pulse TE HCXL dışındaki gruplarda artış saptandı. Pulse yöntemle HCXL yapılan gruplarda ortalama K_1, K_2 ve Kmax değerleri tedavi öncesi değerlere göre 12. ayda stabil seyretti. Devamlı yöntemle HCXL yapılan gruplarda ise Kmax değerinin stabil seyrettiği görülürken, K_1 ve K_2 değerlerinin tedavi öncesi değerlere göre 12. ayda istatiksel olarak anlamlı artış gösterdiği fakat 18. ayda tedavi öncesi değerlere gerilediği saptandı. IVKM ile ölçülen tedavi etkinliği derinliği AS-OCT ile ölçülen demarkasyon hattı ile uyumluydu. CXL tedavisi etkinliğinin bir göstergesi olarak kabul edilen demarkasyon hattı, devamlı TE HCXL'de devamlı epi-off HCXL yöntemine göre daha yüzeyel, devamlı epi-off HCXL'de ise klasik yönteme göre daha yüzeyeldi. Endotel hücre sayısında takip süresince farklılık izlenmedi. Hiçbir olguda görmeyi tehdit eden bir komplikasyonla karşılaşılmadı. Sonuç: HCXL tedavisinin toksisite ve yan etki açısından güvenilir bir tedavi olduğu görülmüştür. HCXL tedavisi keratokonus stabilizasyonu açısından etkili olarak görülmesine rağmen keratometrik indeksler ve görsel kazanç açısından bakıldığında klasik yöntem kadar etkili değildir. Keratometrik değerlerde pulse tedavilerin daha hızlı stabilizasyon sağladığı; refraktif ve aberometrik değerler, keratokonik indeksler ve progresyon oranlarına bakıldığında epi-off tedavilerin daha etkili sonuç gösterdiği görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Keratokonus, Hızlandırılmış Crosslinking, Pulse Crosslinking, Transepiteliyal Crosslinking.

Summary

Purpose: To evaluate the safety and efficiency of accelerated corneal collagen crosslinking treatment (ACXL) in the keratoconic eyes. Materials and Methods: One hundred fifteen eyes of 80 patients with

progressive keratoconus were included in this prospective study. The ACXL was performed in 115 eyes according to 4 different procedures: 34 eyes with epi-off continuous light (cl) ACXL, (4 minutes, 30 mW/cm^2); 29 eyes with epi-off pulsed light (pl) ACXL, [8 minutes (1 sec.on/1 sec.off), 30 mW/cm^2]; 42 eyes with epi-on cl ACXL, (2 minutes 40 sec., 45 mW/cm^2) and 10 eyes with epi-on pl ACXL, [5 minutes 20 sec. (1sec.on/1sec.off) 45 mW/cm^2] with a total energy dose 7.2 J/cm^2. Manifest refraction, uncorrected distance visual acuity (UCVA), best spectacle corrected distance visual acuity (BSCVA), low contrast visual acuity, corneal topography and aberrometry, pachymeter, anterior segment optical cohorens tomography (AS-OCT), corneal morphology and endothelial cell count with in vivo confocal microscopy (IVCM) were evaluated at baseline and at 1,3,6, 12 and 18 months follow-up. Results: The mean age of the patients was 24.1 ± 5.86 (15-34) years. Except pulse epi-on ACXL group, there was a improvement in mean CDVA at postoperative 18 months. At month-12 follow-up, mean spherical equivalent readings showed a significant decrease in cl TE ACXL group (p=0.037) and mean refractive cylinder (p=0.023) showed a significant decrease in pl epi-off ACXL group. In the pulse ACXL groups mean K_1, K_2 ve Kmax values showed no statistically significant change. Kmax was stable in continuous ACXL groups and K_1, K_2 values worsened at 12 months but remained stable at postoperative 18 month visit. The depth of treatment efficacy measured by IVCM were similar with demarcation line. In the cl epi-on ACXL group, demarcation line was more superficial than cl epi-off ACXL group, and demarcation line in the cl epi-off ACXL was more superficial than conventional CXL protocole. No statistically significant change in endothelial cell counts was encountered at any follow-up examination. Sight threatening complications were not encountered in any patient eye. Conclusion: ACXL procedures seem to be safe in keratoconic eyes. Although ACXL treatment appears to be effective in stabilizing keratoconus progression, conventional CXL has better outcomes in keratometric indices functional results than ACXL. Pl treatments showed faster stability in keratometric parameters and epi-off treatments have better results in refractive, aberrometric, keratoconic indices and percentage of progressions.

Keywords: Keratoconus, Accelerated Crosslinking, Pulsed Crosslinking, Transepithelial Crosslinking

Giriş ve Amaç

Keratokonus korneanın inflamatuar olmayan, ilerleyici, düzensiz astigmatizma ve buna bağlı görme azlığı ile karakterize, ektatik bir hastalığıdır (Rabinowitz, 2003: 16). Hayatın ikinci dekadında görülür, her iki cinsiyeti ve tüm etnik kökenleri etkiler. Keratokonus hastalığının en önemli belirtileri; devamlı değişen gözlük numaraları, artan miyopi ve astigmatizma, gözlüğe rağmen net görememe, ışıkların etrafında dağılma şikayetleridir. Allerji, kaşıntı ve ovalama keratokonus oluşunu indüklemektedir. Keratokonustaki en önemli iki problemden birincisi gözlüğe rağmen düşük görme keskinliği, ikincisi ise hastalığın ilerleyici olmasıdır.

Tedavideki amaç düşük olan görme keskinliğini arttırmak ve hastalığın ilerlemesini durdurmaktır. Görme keskinliğini arttırmak için kullanılan yöntemler kontakt lensler ve intrastromal halka segmentleridir. Hastalığı durdurmada korneal kollajen çapraz bağlama tedavisi (CXL) alternatifi olmayan tek tedavi yöntemidir (Wollensak vd., 2003: 135). Geç dönemde ise keratoplasti en son tedavi seçeneği olarak kalmaktadır.

CXL tedavisi ilk kez 2003 yılında tıp literatürüne girmiştir. CXL, ilerlemekte olan keratokonus tedavisinde kullanılan ve kornea kollajen lifleri arasında çapraz bağları arttırarak korneanın güçlenmesini sağlayan ve bu sayede hastalığın ilerlemesini durduran bir tedavi şeklidir. Klasik CXL olarak adlandırılan bu yöntemde korneal epitel uzaklaştırılması ardından riboflavin damlatılan korneaya 30 dk süreyle 3 mW/cm^2 ışınımla 365 nm dalgaboyunda UVA uygulanmaktadır (total doz = 5.4 J/cm^2). CXL tedavisi; klasik yöntem, ince kornealar için hipotonik riboflavinle uygulanan yöntem, kornea epitelini kaldırmadan uygulanan yöntem (transepitelyal veya TE-CXL) ve hızlandırılmış (HCXL) yöntem olmak üzere çeşitli şekillerde uygulanabilmektedir.

Son zamanlarda HCXL yöntemi keratokonus tedavisinde alternatif bir seçenek olarak uygulanmaktadır. Bu yöntemle tedavi süresinin kısaldığı ve klasik CXL yöntemine benzer şekilde keratokonus progresyonunu durdurucu etki oluştuğu düşünülmektedir. Bu çalışmada keratokonus tedavisinde, farklı tipte HCXL uygulamalarının güvenilirlik ve etkinliği araştırılmıştır. Girişimsel hasta serilerinden oluşan bu çalışma, uygulanan farklı prosedürler, hasta sayısının fazlalığı ve uzun dönem sonuçları içermesi açısından daha önce yayınlamış çalışmalardan farklılık arz etmektedir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Kasım 2012 ve Ağustos 2013 tarihleri arasında ilerleyici keratokonus tanısıyla hızlandırılmış CXL uygulanan 80 hastanın 115 gözü dahil edildi. Çalışma Helsinki Deklarasyon şartlarına uyularak başlatıldı. Hastalara keratokonus, CXL ve çalışma hakkında bilgi verilerek, aydınlatılmış onam formu imzalatıldı. Çalışmaya başlamadan önce Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Değerlendirme Komisyonu Etik Kurul Onayı (20.06.2014 tarihli 09.2014.0158 protokol nolu) alındı.

Hasta Seçimi

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1.15 yaşından büyük olmak

2.Klinik ve topografik olarak kanıtlanmış keratokonus

3.Santral kornea kalınlığı ≥360 μm

4.İlerleyici hastalığa sahip olmak:

Son 6 ay içerisinde ardışık iki kontrolde

- Maksimum kornea eğriliğinde (Kmax) en az 1 D artış
- Santral korneal astigmatizmada en az 1 D artış
- Görme keskinliğinde 1 sıra ve üzerinde azalma

5.Saydam kornea

6.Keratokonus dışında ek okuler hastalık bulunmaması

7.Kontakt lens kullanan hastaların en az iki hafta önce kontakt lens kullanımını bırakmış olması

8.Hasta bilgilendirme onam formunun doldurulmuş olması

Çalışmadan hariç tutma kriterleri

1.Geçirilmiş kornea cerrahisi

2.Apikal korneal skar

3.Herpetik keratit öyküsü

4.Devam eden oküler enfeksiyon

5.Ciddi kuru göz

6.Konnektif doku hastalığı

7.Gebelik, emzirme

Tedavi Yöntemleri

Epi-off HCXL için kornea kalınlığı 400 μm nin üzerindeki; TE HCXL için kornea kalınlığı 400 μm nin altında olan veya epitel kazımalı yönteme uyum sağlayamayacak hastalar seçildi. Çalışmada kullanılan 4 farklı HCXL yönteminin özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Çalışmada kullanılan CXL yöntemleri ve riboflavin solüsyonu çeşitleri

Parametre	**Devamlı Epi-off HCXL**	**Devamlı TE -HCXL**	**Pulse Epi-off HCXL**	**Pulse TE HCXL**
Riboflavin				
Ticari Adı	VibeX Rapid	VibeX extra+Paracel	VibeX Rapid	VibeX extra+Paracel
İçeriği	%0.1 riboflavin+ HPMC	(%0.22 riboflavin+ saline+ izotonik) + (%0.25 riboflavin+ HPMC+ BAC)	%0.1 riboflavin+ HPMC	(%0.22 riboflavin+ saline+ izotonik) + (%0.25 riboflavin+ HPMC+ BAC)
Islatma Zamanı	20 dk	10 dk	20 dk	10 dk
UVA				
Sistem	KXL	KXL	KXL	KXL
Dalga Boyu (nm)	365	365	365	365
Işınım mW/cm^2	30	45	30	45
Işınım Zamanı	4 dk	2 dk 40 sn	8 dk (1 sn açık- 1 sn kapalı)	5 dk 20 sn (1 sn açık- 1 sn kapalı)
Total Doz Yoğunluğu (J/cm^2)	7.2	7.2	7.2	7.2

BAC=Benzalkonyum klorid. HCXL= Hızlandırılmış crosslinking. HPMC=Hidroksipropil metilselüloz. UVA=Ultraviyole A. VibeX Rapid. VibeX extra+Paracel ve KXL sistem (Avedro. Inc.)

Çalışmada Kullanılan Cerrahi Yöntem

Korneal CXL steril koşullar altında uygulandı. Göze % 0.5 proparacaine (Alcaine®, Alcon Laboratories, Inc.) damlası ile topikal anestezi uygulandı.

Epi-off CXL yöntemde; pergel yardımıyla ölçülen santral 8.00-9.00 mm alanda kornea epiteli mekanik olarak debride edildi. Devamlı epi-off HCXL grubunda korneaya VibeX Rapid oftalmik riboflavin solüsyonu 20 dakika boyunca 2 dakikada bir damlatıldı ve 30 mW/cm^2 olarak 4 dakika UVA uygulandı.

Pulse epi-off HCXL grubunda korneaya VibeX Rapid oftalmik riboflavin solüsyonu 20 dakika boyunca 2 dakikada bir damlatıldı ve 30 mW/cm^2 olarak 8 dakika UVA (1 sn açık- 1 sn kapalı) uygulandı.

TE-CXL yöntemde; korneal epitel debridmanı yapılmadan devamlı TE HCXL grubunda korneaya Paracell oftalmik riboflavin solüsyonu 4 dakika sonrasında Vibex Xtra oftalmik riboflavin solüsyonu 6 dakika boyunca 1.5 dakikada bir damlatıldı ve 45 mW/cm^2 olarak 2 dakika 40 saniye UVA uygulandı. Pulse TE HCXL grubunda korneaya Paracell oftalmik riboflavin solüsyonu 4 dakika sonrasında Vibex Xtra oftalmik riboflavin solüsyonu 6 dakika boyunca 1.5 dakikada bir damlatıldı ve korneaya 45 mW/cm^2 olarak 5 dakika 20 saniye UVA (1 sn açık- 1 sn kapalı) uygulandı.

Takip ve Değerlendirme Parametreleri

En az 1 yıllık takibi olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1., 3., 6., 12. ve 18. aylarda takipleri yapıldı. Her kontrol muayenesinde komplikasyonlar kaydedildi. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası takip muayeneleri şunları içermekteydi:

Objektif ve subjektif refraksiyon [Sferik değer, astigmatik değer, sferik eşdeğer (SE)], düzeltilmemiş en iyi görme keskinliği logMAR ile (DGK), gözlükle düzeltilmiş en iyi görme keskinliği logMAR ile (EİDGK), düşük kontrast görme keskinliği (Pelli-Robson eşeli), yarık lamba biomikroskopik muayene (SL D7, Topcon Med. Sys.), Scheimpflug korneal tomografi (Pentacam: Oculus, Wetzlar, Germany) ile topografik parametreler [K_1 (korneal apeksin 15° çevresindeki halkadan alınan ön simüle keratometri, düz meridyen), K_2 (korneal apeksin 15° çevresindeki halkadan alınan ön simüle keratometri, dik meridyen), Kmax (korneal ön yüzeydeki en dik eğrilik yarıçapı)], Pentacam ile topografik keratokonus indeksleri [ISV (index of surface variance), IVA (index of vertical asymmetry), KI (keratoconus index), CKI (center keratoconus index), IHA (index of height asymmetry), IHD (index of height decentration), Rmin (minimum radius of curvature)], Pentacam ile kornea aberometrik indeksler (HOA: high order aberrations) [tRMS (total root mean square), coma, sferik, trefoil], ultrasonik pakimetri (SP-3000, Tomey Corp.) ve Pentacam ile santral ve periferik korneal kalınlık, Pentacam korneal dansitometri ile haze değerlendirilmesi, IVKM (ConfoScan 4, Nidek, Italy) ile korneal morfoloji, endotel sayımı ve tedavi etkinlik derinliği, AS-OCT (RTuve, Optovue Inc.,Fremont, CA) ile ölçülen demarkasyon hattı derinliği, göz içi basıncı ölçümü ve fundus muayenesi.

İstatiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 16.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, klasik sapma, minumum, maksimum olarak verildi. İstatiksel olarak anlamlılık değeri $p<0.05$ idi. Sayısal değişkenlerin bağımsız ikiden çok grup karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığında One Way Anova testi ile, normal dağılım koşulu sağlanmadığında Kruskal Wallis test ile yapıldı. Alt grup analizleri Tukey ve Dunn's testi ile yorumlandı. Bağımlı grup karşılaştırmaları değişkenlerin farkları normal dağılım koşulunu sağladığında Tekrarlı Ölçüm Varyans Analizi, sağlamadığından Friedman testi ile yapıldı. Alt grup analizleri Bonferroni ve Dunn's testi ile yorumlandı.

Bulgular

Toplam 80 hastanın 115 gözüne CXL uygulandı. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 24.1 ± 5.86 (15-34) yıldı. Hastaların % 45.7 'sinde alerjik semptom öyküsü mevcuttu. Epi-off HCXL 31 hastanın 34 (% 29.3) gözüne, pulse epi-off HCXL 28 hastanın 30 (% 25.9) gözüne, TE HCXL 33 hastanın 42 (% 36.2) gözüne ve pulse TE HCXL 10 hastanın 10 (% 8.6) gözüne uygulanmıştı. Hastaların demografik özellikleri ve tedavi öncesi verileri Tablo 2' de gösterilmektedir. Demografik özellikler ve tedavi öncesi veriler değerlendirildiğinde, pulse TE HCXL grubunda sferik ($p<0.001$), SE ($p<0.001$), K_2 ($p=0.001$) ve Kmax ($p=0.003$) değerlerinin diğer gruplara göre daha yüksek olduğu görüldü. TE gruplarda ortalama pakimetri değeri epi-off gruplarda daha düşüktü ($p<0.001$).

Tablo 2. Demografik özelliklerin ve tedavi öncesi verilerin tedavi gruplarına göre dağılımı

	Devamlı Epi-off HCXL	Pulse Epi-off HCXL	Devamlı TE HCXL	Pulse TE HCXL	p
	Ort. ± SD	Ort. ± SD	Ort. ± SD	Ort. ± SD	
Yaş	24.0 ± 4.8	22.5 ± 4.4	25.0 ± 7.3	25.1 ± 5.7	**0.215**
Cinsiyet-Kadın	% 48.3	% 46.4	% 48.4	% 60	**0.762**
Sferik Değer	-2.82 ± 3.47	-2.61 ± 2.41	-5.23 ± 5.03	-9.68 ± 4.52	**<0.001**
Astigmatik Değer	-4.80 ± 2.77	-4.56 ± 3.11	-4.20 ± 2.67	-5.88 ± 2.93	**0.277**
SE	-5.24 ± 4.0	-4.87 ± 2.94	-7.28 ± 5.28	-12.6 ± 3.93	**<0.001**
K_1	46.47 ± 3.58	46.53 ± 2.90	47.40 ± 3.46	52.64 ± 4.76	**0.250**
K_2	50.22 ± 4.14	50.47 ± 4.14	51.00 ± 3.89	56.27 ± 5.18	**0.001**
Kmax	56.46 ±5.90	56.39 ±6.19	57.56 ±5.88	64.26 ±7.74	**0.003**
Pakimetri	467.47 ± 19.76	463.48 ± 20.36	421.50 ±15.28	409.00 ± 19.93	**<0.001**

Refraktif Bulgular

Pulse epi-off HCXL grubunda tedavi öncesi değerlere göre 12. ayda astigmatik değerde azalma görüldü (p=0.023). Devamlı TE HCXL grubunda SE' de 12. ayda azalma (p=0.037) görülürken, astigmatik değerin 6. ayda azaldığı (p=0.039), 12. ayda ise tedavi öncesi değerlere yaklaştığı görüldü. Tedavi sonrası 18. ay takip değerleri tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında devamlı TE HCXL grubunda astigmatik (p=0.027), devamlı epi-off HCXL grubunda SE değerde anlamlı azalma olduğu görüldü (p=0.007). Refraktif değerlerin tedavi sonrası takiplerdeki değişimi gruplar arasında karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü.

Görme Keskinliği

Ortalama DGK değerinde tedavi öncesi değerlere göre 12. ay kontrolünde devamlı epi-off HCXL ve devamlı TE HCXL gruplarında anlamlı iyileşme olduğu görüldü (p=0.023, p<0.001, sırasıyla). Ortalama EİDGK değerinde tedavi öncesi değerlere göre 12. ay kontrolünde devamlı epi-off HCXL, pulse epi-off HCXL ve devamlı TE HCXL gruplarında anlamlı iyileşme görüldü (p<0.001, p<0.001, p<0.001, sırasıyla). Tedavi sonrası 18. ay takip değerleri tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında DGK değerinde devamlı TE HCXL grubunda anlamlı iyileşme olduğu görüldü (p=0.001). EİDGK değeri tedavi sonrası 18. ayda tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında devamlı epi-off HCXL, pulse epi-off HCXL ve devamlı TE HCXL gruplarında anlamlı iyileşme olduğu saptandı (p=0.010, p=0.014, p=0.001,sırasıyla). DGK ve EİDGK değerlerinin tedavi sonrası takiplerdeki değişimi gruplar arasında karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü.

Düşük Kontrast Görme Keskinliği

CXL öncesi ve sonrası ortalama düşük kontrast görme keskinliği değerleri karşılaştırıldığında yanlızca devamlı TE HCXL grubunda düşük kontrast görme keskinliği değerlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.001) diğer gruplarda anlamlı değişim izlenmedi.

Keratometrik Değerler

Pulse yöntemle HCXL yapılan gruplarda ortalama K_1, K_2 ve Kmax değerleri tedavi öncesi değerlere göre 12. ay takibinde stabil seyretti. Pulse epi-off HCXL grubunda tedavi öncesi değerlere göre 18. ay kontrolünde ise K_1 değerinde istatiksel olarak anlamlı (p=0.048), K_2 değerinde ise anlamlılık düzeyine yakın

bir azalma (p=0.083) görülürken, Kmax değerinde farklılık olmadığı saptandı. Devamlı epi-off HCXL grubunda ortalama K_1 (p<0.001) ve K_2 (p=0.020) değerlerinde tedavi öncesi değerlere göre 12. ay kontrolünde istatiksel olarak anlamlı artış olduğu, Kmax değerinin ise tedavi öncesi değerlere göre 3. (p<0.001) ve 6. ay (p=0.048) kontrollerinde arttığı 12. ayda ise tedavi öncesi değerlere gerilediği görüldü. Devamlı TE HCXL grubunda ortalama K_1 (p=0.001) ve K_2 (p=0.031) değerlerinde tedavi öncesi değerlere göre 12. ay kontrolünde istatiksel olarak anlamlı artış olduğu, Kmax değerinin ise stabil seyrettiği görüldü. Keratometrik değerlerin tedavi sonrası takiplerdeki değişimi gruplar arasında karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (p>0.05). Devamlı yöntemle HCXL yapılan gruplardaki ortalama K_1 ve K_2 değerlerindeki artışın 18. ayda tedavi öncesi değerlere gerilediği ve Kmax değerinin ise stabil seyretmeye devam ettiği görüldü.

Tedavi Başarı Oranları

Çalışmamızda tedavi sonrası Kmax değerinde 1 D ve üzerindeki artışları progresyon, 1 D ve üzerindeki azalmayı regresyon ve ±1 D' ye kadar olan değişimi ise stabilizasyon olarak kabul edildi. Progresyon oranının pulse TE HCXL grubu dışındaki gruplarda tedavi sonrası kontrollerde giderek azaldığı görüldü. Progresyon oranları devamlı epi-off HCXL grubunda 12. ayda % 14,7 ve 18. ayda % 6.9; pulse epi-off HCXL grubunda 12. ayda % 13.8 ve 18. ayda % 7.7; devamlı TE HCXL grubunda 12. ayda % 19 ve 18. ayda % 19.5; pulse TE HCXL 12. ayda % 40 idi. Tedavi grupları arasında progresyon yüzdeleri açısından fark bulunmadı (p>0.05).

Keratokonik İndeksler

Devamlı epi-off HCXL grubundaki hastalarda tedavi sonrası 12. ayda 7 keratokonik indeksten ikisinde (ISV, p=0.030; IVA, p=0.001) anlamlı azalma, birinde (IHD, p<0.001) anlamlı artış görüldü. Tedavi sonrası 18. ayda ISV'deki azalma ve IHD'deki artış devam ederken, IVA değerinde anlamlı artış saptandı. Pulse epi-off HCXL grubundaki hastalarda tedavi sonrası 12. ve 18. aylarda hiçbir keratokonik indeks değerinde anlamlı değişim görülmedi. Devamlı TE HCXL grubundaki hastalarda tedavi sonrası 12. ayda 7 keratokonik indeksten ikisinde (IHA, p=0.032, IHD, p<0.001) anlamlı artış görüldü. Postoperatif 18. ayda IHD deki artış devam ederken (p<0.001), IVA değerinde anlamlı azalma(p=0.020) saptandı. Pulse TE HCXL grubundaki hastalarda tedavi sonrası 12. ayda 7 keratokonik indeksten birinde (CKI, p<0.003) anlamlı artış görüldü.

Korneal Aberometrik Değerler

Devamlı epi-off HCXL grubundaki hastalarda tedavi sonrası 12. ayda tRMS ve coma aberasyon değerlerinde anlamlı azalma görülürken, sferik ve trefoil aberasyonlarda anlamlı artış görüldü. Tedavi sonrası 18. ayda tRMS ve coma değerlerinde anlamlı azalma devam ederken, sferik ve trefoil aberasyonların preoperatif değerlerine yaklaştığı saptandı. Pulse epi-off HCXL grubu ve devamlı TE HCXL grubundaki hastalarda tedavi sonrası 12. ve 18. aylarda hiçbir aberometrik değerde anlamlı değişim olmadığı görüldü. Pulse TE HCXL grubundaki hastalarda tedavi sonrası 12. ayda sferik aberasyonda anlamlı artış görülürken, diğer aberometrik değerlerde anlamlı değişim olmadığı saptandı.

Pakimetri

Epi-off yöntem uygulanan gruplarda ortalama pakimetri değerinde tedavi sonrası 3. ay kontrolünde anlamlı azalma saptandı (p<0.001, p<0.001, sırasıyla). Pakimetri değeri pulse epi-off HCXL grubunda 6. aydan itibaren tedavi öncesi değerlere dönerken, devamlı epi-off HCXL grubunda incelme 12. ay kontrolünde devam etmekteydi. TE yöntemle HCXL yapılan gruplarda hiçbir takipte tedavi öncesine göre anlamlı değişim gözlenmedi.

Korneal Dansitometri

Tüm gruplarda ortalama korneal dansitometri değerlerinde tedavi öncesi değerlere göre 1. ay kontrolünde artış görüldü. Birinci aydaki dansitometri artışı epi-off yöntem uygulanan gruplarda TE yöntem uygulananlara göre daha fazlaydı (p<0.05). Devamlı TE HCXL grubunda dansitometri artışı 6. aya kadar plato çizerken, diğer gruplarda 3. ayda azalma gösterdi. Pulse TE HCXL grubunda 3. ay, pulse epi-off HCXL ve devamlı TE HCXL gruplarında 12. ay kontrolünde tedavi öncesi değerlere geriledi. Devamlı epi-off HCXL grubunda ise 12. ayda tedavi öncesi değere göre artışın devam ettiği görüldü.

IVKM Bulguları

Tedavi sonrası IVKM kesitleri tedavi öncesi görüntülerle karşılaştırıldığında tüm hastalarda değişik oranlarda doku reflektivitesinde artış olduğu görüldü. Bu durum CXL etkisinin bir işareti olarak kabul edildi. Stromal hipereflektivite epi-off gruplarda daha yoğun ve daha derin bir şekilde görüldü.

Epi-off yöntemle yapılan gruplarda: Tedavi sonrası erken dönemde apopitoz ve foto-nekroza bağlı olarak özellikle ön ve ara stromada keratositlerin kaybolduğu ve "süngerimsi'' veya "bal peteği benzeri'' stromal ödem görümünü saptandı. Keratosit apopitotik cisimleri, koyu halka paterni ve uzamış, dejenere keratositlerin olduğu "trabeküler patern'' olarak adlandırılan yoğun fibril ağı görüldü. Subepitelyal sinir plesusu 3. aya kadar görülmezken 6. ayda sinir rejenerasyonu tamamlanmıştı. Ödem tedavi sonrasında 3.aya kadar devam etme eğilimindeydi. Tedavinin 2. veya 3. aylarında ön ve orta stromada aktive hücre çekirdeklerinin görülmesi ile keratosit repopülasyonu başlamıştı. Tedavi sonrası 6. ayda genel olarak hücresel rekolonizasyon tamamlandı. Tedavi sonrası 6. aydan itibaren epi-off gruplarda stromal hiperreflektif kollajen bantlar görüldü.

TE yöntemle yapılan gruplarda: Tedavi sonrası ön stromada genel bir reflektivite artışı ile giden difüz ödem, ara ara görülen hiperreflektif noktalar ve belirgin bir keratosit kaybının olmadığı sınırlı apopitotik etki görüldü. Balpeteği ödem görülmedi. Subepitelyal sinir pleksusunda değişim görülmedi. Tedavi sonrası 2. veya 3. aylarda belirgin bir keratosit aktivasyonu görülmedi.

Tüm gruplarda arka stromada tedavi sonrasında belirgin bir değişiklik görülmedi (Şekil 19-20-21-22:B4,C4,D4,E4). Erken ve geç tedavi sonrası dönemlerde endotel hücre mozaiğinde değişim ve hücre sayısında anlamlı faklılık olmadığı saptandı.

Çalışmamızda IVKM ile değerlendirilen tedavi etkinliğinin görüldüğü ortalama derinlik epi-off HCXL grubunda 172.40 μm, pulse epi-off HCXL grubunda 171.07 μm, TE HCXL grubunda 122.41 μm, pulse TE HCXL grubunda 117.50 μm olarak ölçüldü. Epi-off gruplarla karşılaştırıldığında TE yöntemle HCXL uygulanan gruplarda tedavi etkinliği korneanın daha yüzeyel bölümlerinde görülmekteydi (epi-off ortalama:171, TE ortalama:121 μm, $p<0.001$).

AS-OCT Bulguları

CXL sonrası AS-OCT ile korneada değişik doku dansitelerindeki ışık saçılmaları sonucu görülen demarkasyon hattı görüntülendi. Çalışmamızda tedavi sonrası 1. ayda AS-OCT görüntülerinde saptanan ortalama demarkasyon hattı derinlikleri devamlı epi-off HCXL grubunda 180.72 μm, pulse epi-off HCXL grubunda 167.27 μm, devamlı TE HCXL grubunda 112.63 μm, pulse TE HCXL grubunda 105.83 μm olarak ölçüldü. Takip sürecinde demarkasyon hattı deriniklerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı ($p>0.05$).

Komplikasyonlar

CXL sonrası korneal haze ve skar, enfeksiyöz keratit, reepitelizasyon sorunları ve endotel hücre hasarı gibi komplikayonlara rastlanmadı. Erken postoperatif dönemde (2. gün) devamlı epi-off HCXL uygulanan bir hastada periferik steril infiltrat görüldü. Korneal kültürler alındı ve negatif (-) olarak sonuçlandı. İnfiltratlar prezervan içermeyen topikal deksametazon damlalarına iyi yanıt vererek 2-3 hafta içeresinde soluklaşarak kayboldu. İnfiltratalara bağlı görme keskinliğinde anlamlı bir azalma görülmedi. Devamlı TE HCXL grubunda bulanan 3 hastanın 4 gözüne, 18. ay sonunda Kort ve/veya Kmax değerlerinde 2 D' den fazla artış görülmesi nedeniyle tekrardan epi-off HCXL (9 mW/cm^2 10 dakika) uygulandı.

Tartışma

Korneal CXL keratokonus ve ektazilerde korneayı stabilize eden bir tedavi yöntemidir. CXL kornea dokusunun mekanik gücünü arttıran moleküler bağları arttırarak sertleşme etkisi sağlar. Korneal lameller yapının düzenli ve stabil bir hale gelmesi refraktif ve görsel sonuçlara da katkı sağlar. Wollensak ve diğerleri (2003: 135) tarafından tanımlanan ve en sık kullanılan CXL yöntemi olan klasik CXL tedavisinde riboflavin damlatılmış göze 30 dk süreyle 3 mW/cm^2 ışınımla 365 nm UVA uygulanmaktadır (total doz = 5.4 J/cm^2). Keratokonus tedavisinde yaklaşık 15 yıldır etkili bir yöntem olarak uygulanan klasik CXL tedavisinde hasta konforunu arttırmak, komplikasyon oranını azaltmak ve daha pratik uygulama sağlamak amacıyla yeni arayışlara gidilmiştir. Bunlar arasında epitel kazıması yapılmadan uygulanan 'TE yöntem', tedavi süresini kısaltan yüksek yoğunluklu ışınımların kullanıldığı 'Hızlandırılmış yöntem' ve tedavi sırasında ortamdaki oksijen miktarını yükselterek tedavi etkinliğini arttırmaya yönelik uygulanan 'Pulse yöntem' bulunmaktadır.

Klasik CXL tedavisinin keratokonus progresyonunda durdurucu etkinliği kanıtlanmış olmasına rağmen HCXL ile ilgili az hasta sayılı birkaç çalışma bulunmaktadır (Elbaz vd., 2014: 33, Mazzotta vd., 2014: 604731, Mita vd., 2014: 40, Sherif, 2014: 8, Tomita vd., 2014: 40). Biz de çalışmamızda 4 faklı yöntem ile uygulanan HCXL tedavisinin keratokonus progresyonuna etkileri araştırıp ve bu tedavi yöntemlerin sonuçlarını birbirleri ile karşılaştırdık.

Klasik CXL protokolünde tedavi süresinin uzun olması nedeniyle alternatif olarak uygulanan hızlandırılmış yöntemde, benzer tedavi dozlarını koruyarak ışınlama süresini anlamlı olarak azaltan cihazlar kullanılmaktadır. Tedavi süresinin kısalması maliyet etkinliği, hızlı geridönüş ve hasta konforu açısından önemlidir. HCXL tedavisi UVA ışığın devamlı olarak verildiği 'devamlı yöntem' ve kapatıp açılarak verildiği 'pulse yöntem' olmak üzere 2 farklı şekilde uygulanmaktadır. UVA ışığın pulse olarak verilmesi ortamdaki oksijen miktarının artarak daha fazla tip 2 reaksiyon ve kollajen moleküller arasında daha fazla çapraz bağ oluşmasını sağlamaktadır.

Diğer taraftan aynı dozda tedaviyi daha yüksek ışınımla ve daha kısa sürede uygulamak klasik protokole benzer klinik etkinlik ya da stromal tedavi derinliği (demarkasyon hattı) sağlamayabilir. Ex vivo domuz kornealarında yapılan preklinik bir çalışmada 5.4 J/cm^2 total güçle farklı yoğunluklardaki ışınım ve farklı tedavi süreleri denenerek yapılan CXL sonrasında korneal sertleşme 45 mW/cm^2 değerine kadar görülmüş, daha yüksek ışınımlarda etki görülmemiştir (Wernli vd., 2013: 54). Diğer bir çalışmada domuz kornealarında klasik yöntem ile 9 mW/cm^2 10 dakika ve 18 mW/cm^2 5 dakika uygulanan yöntemler karşılaştırılmış ve artmış UVA yoğunluğunda kısa süreli tedavilerin korneal sertleşmeyi azalttığı savunulmuştur (Hammer vd., 2014: 55). Bu sonuçta intrastomal oksijen difüzyon kapasitesi ve yüksek yoğunluklu tedavilerle hızlı oksijen tüketiminin rolü olabileceğini bildirilmiştir.

Klasik ve TE yöntemlerle CXL uygulanan benzer çalışmalar Tablo 32' de gösterilmiştir. Klasik CXL' in keratokonus progresyonuna olan etkisi birçok klinik çalışma ile kanıtlanmış ve hatta yapılan çalışmalarda ortalama Kmax değerinde Δ -1.1 ile -2.3 D arası regresyon saptanmıştır (Hoyer vd., 2009: 106, O'Brart vd., 2013: 97, Raiskup-Wolf 2008: 34). Bunun yanısıra bazı çalışmalarda görme keskinliğinde ≥ 1 snellen sırası kadar artış olduğu (Hoyer vd., 2009: 106, O'Brart vd., 2013: 97, Raiskup-Wolf 2008: 34), diğer bazı çalışmalarda ise değişim olmadığı bildirilmiştir (Magli vd., 2013: 32).

Hoyer ve diğerleri (2009: 106) yaptıkları klasik CXL tedavisi sonrası ortalama 27 ay takip süreli 153 göz içeren çalışmalarında; SE, EİDGK ve Kmax değerlerinde iyileşme olduğunu bildirmiştir. O'Brart ve diğerleri (2013: 97) tarafından yapılan klasik CXL tedavisinin 4-6 yılık uzun dönem etkinliğinin araştırıldığı 30 gözlük çalışmada 12 aylık takip sonrası SE (Δ 0.72 D) ve EİDGK (Δ 0.1, snellen) değerlerinde istatiksel olarak anlamlı iyileşme olduğu ve 4-6 yılllık takipte bu iyileşmenin korunduğu görülmüştür. Slindir, DGK değerlerinde tedavi sonrasında hiçbir takipte istatiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir. Ortalama Kmax değerinde [12. ayda (Δ -0.40 D) ,4-6 yıllık takip (Δ -1.16 D)] istatiksel olarak anlamlı azalma olduğu görülmüştür. Aberometrik değerlerden tRMS ve coma değerinde 12. ayda anlamlı değişiklik yokken, 4-6 yıllık takipte istatiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır. Raiskup-Wolf ve diğerleri (2008: 34) ortalama 26 aylık takipte SE, EİDGK ve Kmax değerlerinde iyileşme bildirmiştir.

Bizim çalışmamızda HCXL sonrası 12. ayda pulse epi-off HCXL grubunda SE, TE HCXL grubunda astigmatik, 18. ayda devamlı epi-off HCXL grubunda SE değerde anlamlı azalma saptandı. Refraktif değişimlere benzer olarak tedavi sonrası 12 ve 18. aylarda devamlı epi-off HCXL ve devamlı TE HCXL gruplarında DGK ve EİDGK, pulse epi-off HCXL grubunda EİDGK değerinde anlamlı iyileşme görüldü. Klasik yöntem ile yapılan CXL sonrasında keratometrik değerlerde (ortalama Kmax Δ -1.1 ile -2.3 D arası) regresyon bildirilmesine rağmen çalışmamızda HCXL yöntem sonrasında keratometrik değerlerin hiçbirinde anlamlı azalma saptamadık hatta devamlı HCXL uygulanan gruplarda K_1 ve K_2 değerlerinde 12. ayda artış olduğunu 18. ayda ise tedavi öncesi değerlere gerilediğini gördük. Keratometrik değerler pulse tedavi gruplarında ise 12. ve 18. aylarda stabil seyretmekteydi. Bu sonuçlar topografik parametrelerde iyileşme yönünden hızlandırılmış yöntemin klasik yönteme göre daha az etkili olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda tedavi sonrası 12. ayda Kmax değerinde 1 D ve fazla artışı pregresyon olarak tanımladık. Progresif keratokonus tanısı için kullandığımız bu süre ve değer literatürle uyumlu idi (Raiskup-Wolf 2008: 34, Henriquez 2011: 27). Tedavi sonrası 12. ayda devamlı epi-off HCXL grubunda % 14.7, pulse epi-off H CXL grubunda % 13.8, devamlı TE H CXL grubunda % 19 ve pulse TE H CXL grubunda % 40 oranında progresyon görüldü. Tedavi sonrası 18. ayda ise epi-off gruplarında progresyon oranının azalarak devamlı epi-off HCXL grubunda % 6.9 ve pulse epi-off H CXL grubunda % 7.7' ye gerilediği, devamlı TE H CXL grubunda ise progresyon oranının stabil olduğu görüldü.

Elbaz ve diğerleri (2014: 33) 9 mW/cm^2 ışınımla 10 dk UVA uygulayarak yaptıkları HCXL tedavisi sonucunda 12 aylık takipte silindir, SE, EİDGK ve keratometri değerlerinde stabilizasyon saptamıştır. Bu çalışmada kullanılan UVA cihazı ve riboflavin solüsyonları kullanılarak yapılmış olan 3 adet çalışma daha bulunmaktadır.

Tomita ve diğerleri (2014: 40) tarafından yapılan karşılaştırmalı çalışmada keratokonuslu 30 göze devamlı epi-off HCXL [Vibex Rapid (dekstransız % 0.1 riboflavin solüsyonu), 3 dk süreyle 30 mW/cm^2 UVA], 18 göze klasik CXL [VibeX^{TM} (dekstranlı % 0.1 riboflavin solüsyonu), 30 dk süreyle 3 mW/cm^2 UVA (CCL-365 Vario Sistem)] uygulanmıştır. 12 aylık takipte DGK, EİDGK, SE ve keratometrik değerlerin değişiminde iki grup arasında anlamlı fark gösterilmemiştir. Klasik CXL grubunda Kmean değeri postoperatif 3., 6. ve 12. aylarda, Kmax değeri postoperatif 12. ayda anlamlı olarak azalmış; HCXL grubunda Kmean değeri postoperatif 6. ve 12. aylarda anlamlı olarak azalmış, Kmax değeri postoperatif 3. ayda anlamlı olarak artmış sonrasında 12. ayda preoperatif değerlerine dönmüştür.

Mita ve diğerleri (2014: 40) keratokonusta HCXL tedavisinin (VibeX Rapid, 3 dk 30 mW/cm^2 UVA) 6 aylık sonuçlarını veren 39 göz içeren çalışmalarında DGK [-0.22 (logMAR)] ve Kmax (-0.76 D) değerlerinde anlamlı iyileşme saptamıştır.

Mazzotta ve diğerleri (2014: 604731) tarafından yapılan çalışmada 10 göze pulse epi-off [8 dk (1 sn açık/ 1 sn kapalı) 30 mW/cm^2 UVA] ve 10 göze devamlı epi-off [4 dk 30 mW/cm^2 UVA] yöntemle HCXL uygulanmıştır. On iki ay sonunda her iki grupta da keratokonus stabilitesi sağlanmış fakat pulse ışınla yapılan grupta fonksiyonel olarak daha iyi bir sonuç alındığı ve daha derin bir stromal penetrasyon görüldüğü belirtilmiştir. DGK ve EİDGK değerlerindeki artış her iki grupta da anlamlı bulunmamıştır. Kmean ve apikal K değerleri pulse epi-off HCXL grubunda azalırken (Δ -1.2 D, Δ -1.39 D, sırasıyla) devamlı epi-off HCXL grubunda (Δ -0.13 D, Δ +0.15 D, sırasıyla) anlamlı değişiklik görülmemiştir. Coma aberasyon değerleri her iki grupta da stabil seyretmiştir.

Genel olarak bakıldığında klasik CXL tedavisi ile topografik değerlerde iyileşme olduğu, devamlı epi-off HCXL tedavisinin ise topografik değerlerde iyileşme göstermediği ya da iyileşmenin daha az belirgin olduğu (ortalama Kmax Δ -0.76 ile 0.15 D arası) görülmektedir.

Pulse epi-off ile devamlı epi-off HCXL yöntemlerini karşılaştıran bildirilmiş tek çalışmada pulse epi-off yöntemin daha etkin olduğu savunulmaktadır. Bizim çalışmamızda ise devamlı epi-off ve pulse epi-off gruplardaki 18 aylık takip sonunda refraktif, görsel, keratometrik sonuçlar, demarkasyon hattı derinlikleri ve stabilizasyon oranları benzer bulunmuştur.

Keratokonus progresyonunda TE yöntem ile yaıplan CXL tedavisinin etkinliği tartışmalıdır. Kullanılan yöntem farklılıklarının bu sonuca yol açabileceği düşünülebilir. Wollensak ve diğerleri (2009: 35) yaptıkları preklinik çalışmada %0.1 riboflavin içerisinde %20 dekstran T-500 + %0.005 BAC kullanılmış ve zayıf bir biyomekanik etki görülmüştür. Riboflavin, epitel hücreleri arasındaki desmozom ve sıkı bağlantılar gevşeyince paraselüler olarak epiteli geçebilmektedir. Paraselüler iletkenlik osmotik gradiyent tarafından düzenlenir ve büyük moleküllü dekstran tarafından inhibe edilir. Bu nedenle kullanılan ek madelerle riboflavin geçişi sağlanmaya çalışılmaktadır. BAC sıkı bağlantıları koparıp geçirgenliği arttırır. %0.01 BAC konsantrasyonu bunun için yeterli bulunmuştur (Raiskup vd., 2012: 37). EDTA da geçirgenliği arttırıcı etki gösterir. Bu geçirgenlik arttırıcı maddelerde önemli olan dekstran içermemeleri ve riboflavin solüsyonunda düşük NaCl konsantrasyonları içermeleridir. Düşük konsantrasyon NaCl (< %0.4) ile osmotik modifikasyon geçirgenliği kolaylaştırmaktadır. Bu durum daha önceki dekstran içeren riboflavin solüsyonları kullanılarak yapılan TE CXL çalışmalarında yeterli biyomekanik etki bulunmamasını açıklamaktadır. Sonuç olarak yetersiz intrastromal riboflavin konsantrasyonu CXL etkisini azaltır.

Bizim çalışmamızda ise TE yöntemde öncelikle yüksek konsantrasyonlu riboflavin (% 0.25), HPMC ve %0.02 BAC içeren solüsyon kullanılarak kornea epiteli arasındaki bağlar gevşetildi ve riboflavinin kornea yüzeyinde kalması sağlandı. Ardından büyük molekül içermeyen yüksek konsantrasyonlu riboflavin (% 0.22) solüsyonları kullanılarak stromada yeterli miktarda riboflavin dağılımı sağlanmaya çalışılmıştır.

Caporossi ve diğerleri (2013: 39) TE CXL sonrası 3 ve 6. aylarda EİDGK' da artış, 12. ayda stabilizasyon ve 24. ayda keratometrik değerlerde kötüleşme bildirmiştir. Buzzonetti ve diğerleri (2012: 28) 18 aylık takip sonunda 13 pediatrik hastada topografik değerlerde iyileşme olmadan görme keskinliğinde artış olduğunu bildirmiştir. Koppen ve diğerleri (2012: 38) tarafından yapılan ilerleyici keratokonuslu 53 göz içeren klinik çalışmada %0.005 BAC riboflavin kombinasyonu ile yapılan TE CXL klasik yönteme göre daha az etkili bulunmuştur. Literatüre TE CXL ile ilgili çalışmalara bakıldığında toplam 141 göz içeren 5

farklı çalışmada topografik parametrelerde kötüleşme, toplam 233 göz içeren 8 farklı çalışmada ise iyilşeme ya da stabilizasyon görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise devamlı TE HCXL grubunda 18, pulse TE HCXL grubunda ise 12. ayda stabilizasyon sağlandı.

TE yöntem ile klasik CXL' i karşılaştıran erişkin hastalarla yapılan tek çalışmada TE CXL yönteminin keratokonus progresyonunu durdurmada etkili olmadığı ve postoperatif 12. ayda hastaların %65' inde apikal K değerinde ≥ 1 D artış olduğu bildirilmiştir (Kocak vd., 2014: 37). Bizim çalışmamızda ise farklı olarak bu bu değer devamlı TE HCXL grubunda 12. ayda % 19, 18. ayda % 19.5 ve pulse TE HCXL grubunda 12. ayda % 40 olarak daha düşük görüldü. Magli ve ark. pediatrik hasta grubunda yaptıkları çalışmada iki yöntemin de benzer etkinlik gösterdiğini bildirmiştir (Magli vd., 2013: 32).

Literatürde devamlı ve/veya pulse TE HCXL yöntemlerinin sonuçlarını raporlayan çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda devamlı TE HCXL grubunda astigmatik, DGK ve EİDGK değerlerinde iyileşme görülürken, pulse TE HCXL grubunda bu değerler stabil seyretmekteydi. Keratometrik değerlerden K_1 ve K_2' de devamlı TE HCXL grubunda 12. ayda istatiksel olarak anlamlı artış görülürken 18. ayda tedavi öncesi değerlere gerilemekteydi. Pulse TE HCXL grubunda ise K_1 ve K_2 değerleri tedavi sonrasında stabil seyretti. Her iki grupta da Kmax değerinde değişiklik görülmedi. Pulse TE HCXL grubunda daha yüksek progresyon oranlarının görülmesi bu gruptaki hasta sayısının diğer gruba göre az olması nedeniyle yanıltıcı bir sonuç olabilir. Bu nedenle iki grupta da benzer ve daha fazla sayıda hasta ile değerlendirme yapılması gerekmektedir.

CXL sonrası topografik değerlerdeki düzelme korneanın optik olarak daha düzenli bir hale gelmesine neden olabilir. Keratokonik indekslerdeki iyileşmeler de keratokonik korneanın normalizasyonunda önemli birer parametredir. Buna rağmen daha regüler bir korneal yüzeyin daha iyi görme keskinliği anlamına geldiği konusu tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Tablo 34'de CXL sonrası keratokonik indekslerdeki değişimi inceleyen benzer çalşmalar gösterilmektedir. Greenstein ve diğerleri (2011: 37) klasik CXL sonrası keratokonik indekslerdeki değişimleri ve bu değişimlerin görme keskinliği arasındaki ilişkiyi araştırmış ve 7 keratokonik indeksten 4 tanesinde CXL sonrası 1. yılda anlamlı iyileşme saptamıştır. Koller ve diğerleri (2009: 28) klasik CXL sonrası 4 keratokonik indekste anlamlı iyileşme bildirmiştir. Bu iki çalışmada da keratokonik indeksler ile görme keskinliğindeki değişimler arasında anlamlı bir korelasyon saptamamışken, Toprak ve diğerleri (2013: 39) ise yaptıkları çalşışmada keratokonik indekslerden sadece IHA deki değişim ile EİDGK artışı arasında zayıf bir negatif korelasyon olduğunu bildirmiştir.

Çalışmamızda devamlı epi-off HCXL grubunda ISV ve IVA değerlerinde iyileşme, devamlı TE HCXL grubunda IHA, IHD ve pulse TE HCXL grubunda CKI değerlerinde kötüleşme görülürken, pulse epi-off HCXL grubunda hiçbir keratokonik indekste değişim olmadığı görüldü. Tedavi sonrası keratokonik indeksler ile görme keskinliği değişimi karşılaştırıldığında 2 keratokonik indekste iyileşme saptanan devamlı epi-off HCXL grubunda görme keskinliklerinde artış olduğu görüldü. Pulse epi-off HCXL grubunda hiçbir keratokonik indekste değişim görülmezken EİDGK değerinde iyileşme mevcuttu. İki keratokonik indekste kötüleşme saptanan devamlı TE HCXL grubunda görme keskinliklerinde anlamlı artış olduğu saptandı. Pulse TE HCXL grubunda 1 keratokonik indeks değerlerinde kötüleşme görülürken, görme keskinliklerinde değişim saptanmadı. Çalışmamızda devamlı epi-off HCXL grubu dışında hiçbir grupta keratokonik indeksler ile görme keskinliği değişimlerinin arasında bir paralellik olmadığı görülmüştür.

Topografik ve korneal aberometrik analizler keratokonusu saptama ve evrelendirmede kullanılan parametrelerdendir. CXL sonrası optik kalite değişikliklerini anlamak için korneal HOA değerlerindeki uzun dönem değişikliklerini değerlendirmek faydalıdır. Özellikle coma olmak üzere korneal aberometri değerlerindeki artışın görme kalitesinin kısıtlanmasıyla doğrudan ilişkili olduğunu savunan çalışmalar mevcuttur (Alio vd., 2011: 37).

Ghanem ve diğerleri (2014: 33) nın 24 aylık takip süreli çalışmalarında klasik CXL sonrasında SE, DGK, EİDGK ve keratometri değerlerinde iyileşme saptamıştır. Tedavi sonrası 24. ayda RMS (12. ay Δ 0.1 ve 24. ay Δ -0.81), coma (12. ay Δ - 0.07 ve 24. ay Δ -0.31) ve trefoil (12. ay Δ 0.01 ve 24. ay Δ -0.08) değerlerinde azalma görülürken sferik aberasyon değerinin stabil olduğu görülmüştür. Yapılan analizlerde tedavi sonrası korneal aberasyonlardan sadece coma ile EİDGK değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır.

Greenstein ve diğerleri (2012: 38) klasik CXL sonrası coma, trefoil ve sferik aberasyonlarda anlamlı azalma görüldüğünü bildirmiştir (2.60 ± 1.03 μm den 2.42 ± 1.07 μm ye, 0.98 ± 0.46 μm den 0.88 ± 0.49 μm ye, 0.90 ± 0.42 μm den 0.83 ± 0.38 μm ye, sırasıyla). Fakat görme keskinliği ile HOA arasında istatiksel

olarak anlamlı bir ilişki saptamamışlardır. Caporossi ve diğerleri (2013: 39) yaptıkları çalışmada TE CXL sonrası 24 aylık takipte coma ve sferik aberasyon değerlerinde değişim olmadığını bildirmiştir.

Mazzotta ve diğerleri (2014: 604731) yaptıkları çalışmada pulse ve devamlı epi-off HCXL gruplarında 12 aylık takipte görme keskinlikleri ve coma aberasyon değerlerinde her iki grupta da değişiklik omadığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda 12 aylık takipte DGK ve EİDGK değerlerinde artış görülen devamlı epi-off H CXL grubunda 3 aberometrik değerde ve görme keskinliğinde istatiksel olarak anlamlı değişim bulunmayan pulse TE H CXL grubunda ise sferik aberasyonda anlamlı iyileşme görüldü. Pulse epi-off H CXL ve devamlı TE H CXL gruplarında ise anlamlı değişim olmadığı saptandı.

CXL sonrası gelişen mikromorfolojik değişikler ile ilgili ilk çalışmalar Mazzotta ve diğerleri tarafından yapılmıştır (2006: 16, 2007: 26, 2008: 146, 2012: 22). Bu çalışmalar klasik CXL yönteminin sitotoksik etkisinin kornea stromasında ilk 300 μm lik alanda konsantre olduğunu göstermiştir. Touboul ve diğerleri (2012: 28) tarafından yapılan 6 ay takip süreli çalışmada keratokonusta klasik CXL, TE-CXL ve HCXL sonrası görülen IVKM bulguları karşılaştırılmıştır. Çalışmada HCXL grubunda tedavi sonrası IVKM bulgularının (tedavi sonrası erken dönemde subbazal sinir pleksusunun görülmemesi ve sinir rejenerasyonunun 6. ayda tamamlanması, 1. ayda görülen stromal keratosit kaybı, artmış doku reflektivitesi, balpeteği görünümlü ödem ve koyu halka paterni, tedavi sonrası 3. ayda ödemin azalması, keratosit repopülasyonun başlaması ve 6. ayda tamamlanması) klasik CXL grubu ile benzer özellikte fakat daha belirgin şekilde ve stromanın daha ön kısmında görüldüğü, TE CXL grubunda ise korneal morfolojide çok fazla değişiklik görülmediği bildirilmiştir. Başka bir çalışmada TE HCXL sonrası IVKM kesitlerinde laküner ödeme göre daha difüz bir ödem ve düzensiz apopitotik etki görüldüğü saptanmıştır (Marshall vd., 2013: 4).

Bizim çalışmamızda ise epi-off yöntemle HCXL sonrası alınan IVKM görüntülerinde klasik yöntemle benzerlik gösteren fakat daha yüzeyel morfolojik değişiklikler gözlendi. TE yöntemle HCXL yapılan gruplarda bizim çalışmamızda da belirgin morfolojik değişiklik saptanmadı. Tedavi sonrası daha az yoğunlukta ödem, hiperreflektivite ve daha yüzeyel etki görüldü. Subepiteliyal sinir morfolojisinde değişim yoktu. Mita ve diğerleri (2014: 40) tarafından bildirilen devamlı epi-off HCXL sonrası 6 aylık takipte IVKM ile değerledirilen korneal morfolojik değişiklik sonuçları da çalışmamız ile uyumlu bulundu. Çalışmamızda IVKM tedavinin etkinlik oluşturduğu derinliği saptamaya da yardımcı oldu. Demarkasyon hattı CXL sonrası kornea stromasının ön tedavi edilmiş ve arka tedavi edilmemiş alanları arasında bulunan ve refraktif indeks değişimleri nedeniyle oluştuğu düşünülen bir bölgedir. Korneadaki CXL etkinliğinin klinik olarak doğrudan bir işareti sayılmaktadır. Yarık lamba biyomikroskopi ve AS-OCT ile görülebilmektedir. Çalışmamızda epi-off HCXL sonrası AS-OCT ile görüntülenen demarkasyon hattı klasik yönteme kıyasla korneanın daha ön kısmında ve daha dağınık bir hiperreflektivite şeklinde görüldü.

Literatüre bakıldığında devamlı epi-off HCXL sonrası demarkasyon hattı derinliğini değerlendiren tartışmalı çalışmalar görülmektedir. Taubul ve diğerleri (2012: 28) AS-OCT ile yapılan görüntülemede demarkasyon hattı derinliğinin 100 ile 150 μm arasında olduğunu, Mita ve diğerleri (2014: 40) ise stromada ortalama 300 μm derinlikte hipererflektif demarkasyon hattı görüldünü bildirmiştir. Mazzotta ve diğerleri (2014: 604731) tarafından yapılan pulse ve devamlı epi-off HCXL yöntemlerinin karşılaştırıldığı çalışmada pulse ışınla epi-off HCXL yapılan grupta daha iyi fonksiyonel sonuçlar ve daha derin bir stromal penetrasyon görüldüğü belirtilmiştir. IVKM' de pulse epi-off HCXL grubunda ortalama tedavi etkinliği derinliği 200 μm (190-215 μm) iken devamlı epi-off HCXL grubunda 160 μm (150-180 μm) olarak bildirilmiştir.

Demarkasyon hattı TE yöntem sonrasında daha az belirgin bir şekilde ve daha önde görünmektedir. Mazzotta ve diğerleri (2014: 604731) devamlı epi-off HCXL sonrası IVKM ile epitel yüzeyinden ortalama 180 μm (160-200) , devamlı TE HCXL sonrasında ise 80 μm (50-120) derinlikte bir tedavi etkinliği tarif etmektedir. Devamlı TE HCXL sonrası AS-OCT'de klinik olarak saptanmayan, belirgin bir demarkasyon hattı olmadan Bowman tabakası altında hafifçe artmış bir hiperreflekvite olduğunu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise IVKM ile ölçülen tedavi etkinlik derinlikleri epi-off yöntem uygulanan gruplarda benzer olarak (171 μm), TE yöntemle yapılan gruplarda ise bu çalışmadan farklı olarak daha derin (121 μm) idi. AS-OCT ve IVKM ile görüntülenen geçiş bölgesi arasındaki korelasyon daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Mazzotta vd., 2008: 146). Çalışmamızda AS-OCT ve IVKM sonuçları literatürle benzer şekilde uyumlu sonuçlar gösterdi.

CXL sonrası gelişen korneal haze stromal yara iyileşme cevabı ve keratosit aktivasyonu nedeniyle oluşan ve stromanın daha çok orta-arka kısmında görülen tozumsu şekilde bir değişikliktir. Herrmann ve diğerleri (2008: 105) CXL sonrası korneal haze oluşmasının normal olduğunu ve bu durumun tedavinin

derinliği ve keratosit kaybıyla ilişkili olduğunu savunmaktadır. Korneal haze miktarı Scheimpflug korneal tomografi cihazı ile objektif şekilde ölçülüp zaman içerisindeki değişimi takip edilebilmektedir. Çalışmamızda epi-off gruplarda daha fazla olmak üzere tüm gruplarda ortalama korneal dansitometri değerinde tedavi öncesi değerlere göre 1. ayda artış görüldü. Devamlı TE HCXL grubunda dansitometri artışı 6. aya kadar plato çizerken, diğer gruplarda 3. ayda azalma gösterdi. Tedavi sonrası 12. ayda devamlı epi-off HCXL dışında diğer gruplarda giderek tedavi öncesi değerlere geriledi. Greenstein ve diğerleri (2010: 36) yaptıkları çalışmada klasik CXL sonrası Scheimpflug korneal tomografi ve yarık lamba biyomikroskopi ile ölçülen korneal haze değişimini incelemiştir. Ortalama korneal dansitometri değerinin tedavi sonrası 1. ayda en yüksek olduğu, 3. aya kadar plato çizdiği ve 3 ile 12. aylar arasında ise azalma gösterdiği ancak tam olarak tedavi öncesi değere dönmediği görülmüştür. CXL sonrası takiplerdeki korneal haze değişimi ile klinik sonuçlar arasında bir korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmamızda CXL tedavisine bağlı gelişen önemli bir komplikasyon ile karşılaşılmadı. Çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalarla benzer şekilde korneal lokalize endotel dekompanzasyonu ya da hücre dansitesinde değişim görülmedi. Bu durum artmış UVA yoğunluğunun endotel hücre tabakasında ters bir etki oluşturmadığını göstermektedir.

Devamlı epi-off HCXL uygulanan bir hastada erken postoperatif dönemde periferik steril stromal infiltrat görüldü. Topikal deksametazon damla tedavisi ile 2-3 hafta içinde soluklaşarak kayboldu. Yapılan bir çalışmada epi-off CXL sonrası % 3.4 oranında korneal infiltrat geliştiği bildirilmiştir (Koppen vd., 2009: 25).

Çalışmamızdaki kısıtlılılardan biri çalışmanın 18. ay takibinde hasta sayısının azalması, pulse TE HCXL grubunda hasta sayısının diğer gruplara kıyasla daha az olması ve bu grubun en fazla 12 aylık takibi olması nedeniyle tedavi sonrası 18. aydaki sonuçların karşılaştırılmasında yer verilememesidir. Tedavi protokolüne göre epitel kazımalı tedavinin güvenli olarak uygulanamayacağı pakimetri değerlerine sahip hastalara TE yöntemle CXL uygulandığı için bu gruplardakiler tedavi öncesi daha yüksek sferik, SE, K_2 ve Kmax değerlerine sahip daha ileri evre keratokonus hastalarıydı.

Bizim sonuçlarımıza göre HCXL tedavisi keratokonus stabilizasyonu açısından etkili olarak görülmesine rağmen keratometrik indeksler ve görsel kazanç açısından bakıldığında klasik yöntem kadar etkili değildir. HCXL sonrası 18 aylık takipte epi-off yöntemler, TE yöntemlere kıyasla daha fazla stabilizasyon sağlamaktadır**.** Epi-off yöntemle yapılan devamlı ve pulse HCXL tedavileri arasında 18 aylık takipte keratokonus stabilitesinde benzer sonuçlar elde edilmiştir. Keratometrik değerlerde pulse tedavilerin daha hızlı stabilizasyon sağladığı; refraktif ve aberometrik değerler, keratokonik indeksler ve tedavi başarı oranlarına bakıldığında epi-off tedavilerin daha etkili sonuç gösterdiği görülmektedir. CXL tedavisi etkinliğinin bir göstergesi olarak kabul edilen demarkasyon hattı, devamlı TE HCXL'de devamlı epi-off HCXL yöntemine göre daha yüzeyel, devamlı epi-off HCXL'de ise klasik yönteme göre daha yüzeyeldir. HCXL tedavisinin toksisite ve yan etki açısından güvenilir bir tedavi olduğu görülmüştür. Keratokonusun tedavisinde HCXL yöntemlerinin etkinlik ve güvenilirliği, klinik olarak değişik enerji profilleri kullanılarak yapılacak olan daha büyük kohortlar ve daha uzun takip süreli çalışmalarla araştırılmalıdır.

Referanslar

Rabinowitz YS. (2003), The genetics of keratoconus, *Ophthalmol Clin North Am*, 16:607-620.

Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. (2003), Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the teratment of keratoconus, *Am J Ophthalmol*, 135(5):620-627.

Elbaz U, Shen C, Lichtinger A. Zauberman NA, vd. (2014), Accelerated (9-mW/cm^2) corneal crosslinking for keratoconus-A 1-year follow-up, *Cornea*, 33(8):769-773.

Tomita M, Mita M, Huseynova T. (2014), Accelerated versus conventional corneal collagen crosslinking, *J Cataract Refract Surg*, 40:1013-1020.

Mita M, Waring GO 4th, Tomita M. (2014), High-irradiance accelerated collagen crosslinking fort he treatment of keratoconus: six month results, *J Cataract Refract Surg*, 40:1032-1040.

Sherif AM. (2014), Accelerated versus conventional corneal collagen cross-linking in the treatment of mild keratoconus: a comparative study, *Clin Ophthalmol*, 8:1435-1440.

Mazzotta C, Traversi C, Paradiso AL, vd. (2014), Pulsed light accelerated crosslinking versus continuous light accelerated crosslinking: one-year results. *J Ophthalmol,* 2014:604731.

Wernli J, Schumacher S, Spoerl E. (2013), The efficacy of corneaş crosslinking shows a sudden decrease with very high intensity UV light and short treatment time, *Invest Ophthalmol Vis Sci,* 54:1176-1180.

Hammer A, Richoz O, Arba Mosquera S, vd. (2014), Corneal biomechanical properties at different corneal cross-linking (CXL) irradiances, *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 55(5):2881-2884.

Hoyer A, Raiskup-Wolf F, Spörl E, vd. (2009), Collagen cross-linking with riboflavin and UVA light in keratoconus. Results from Dresden. *Ophthalmologe,* 106(2):133-140.

O'Brart DP, Kwong TQ, Patel P, vd. (2013), Long term follow-up riboflavin/ultraviolet A (370 nm) corneal collagen cross-linking to halt the progression of keratoconus, *Br J Ophthalmol,* 97(4):433-440.

Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, vd. (2008), Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus :long-term results. *J Cataract Refract Surg,* 34:796-801.

Magli A, Forte R, Tortori A, vd. (2013), Epithelium-off corneal collagen cross-linking versus transepithelial cross-linking for pediatric keratoconus. *Cornea,* 32:597-601.

Henriquez MA, Izquierdo L Jr, Bernilla C, vd. (2011), Riboflavin/Ultraviolet A corneal collagen cross-linking for the treatment of keratoconus: visual outcomes and Scheimpflug analysis, *Cornea,* 27(7):482-427.

Wollensak G, Iomdina E. (2009), Biomechanical and histological changes after corneal crosslinking with and without epithelial debridement. *J Cataract Refract Surg,* 35(3):540-546.

Raiskup F, Pinelli R, Spoerl E. (2012), Riboflavin osmolar modification for transepithelial corneal cross-linking. *Curr Eye Res,* 37(3):234-238.

Caporossi A, Mazzotta C, Paradiso AL, vd. (2013), Transepithelial corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus:24-month clinical results. *J Cataract Refract Surg.* 39(8):1157-1163.

Buzzonetti L, Petrocelli G. (2012) Transepithelial corneal cross-linking in pediatric patients: early results. *J Refract Surg,* 28(11):763-770.

Koppen C, Wouters K, Mathysen D, vd. (2012), Refractive and topographic results of benzalkonium chloride-assisted transepithelial crosslinking. *J Cataract Refract Surg,* 38(6):1000-1005.

Kocak I, Aydin A, Kaya, vd. (2014), Comparison of transepithelial corneal collagen crosslinking with epithelium-off crosslinking in progressive keratoconus. *J Fr Ophtalmol,* 37:371-376.

Greenstein SA, Fry KL, Hersh PS. (2011) Corneal topography indices after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. *J Cataract Refract Surg,* 37:1282-1290.

Koller T, Iseli HP, Hafezi F, vd. (2009), Scheimpflug imaging of corneas after collagen cross-linking. *Cornea,* 28(5):510-515.

Toprak I, Yildirim C. (2013), Effects of corneal collagen crosslinking on corneal topographic indices in patients with keratoconus. *Eye Contact Lens,* 39:385-387.

Alió JL, Piñero DP, Alesón A. (2011), Keratoconus-integrated characterization considering anterior corneal aberrations, internal astigmatism and corneal biomechanics. *J Cataract Refract Surg,* 37(3):552-568.

Ghanem RC, Santhiago MR, Berti T, vd. (2014), Topographic, corneal wavefront and refractive outcomes 2 years after collgen crosslinking for progressive keratoconus. *Cornea,* 33(1):43-51.

Greenstein SA, Fry KL, Hersh MJ, vd. (2012), High-order aberrations after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia. *J Cataract Refract Surg,* 38:292-302.

Mazzotta C, Traversi C, Baiocchi S, vd. (2008), Corneal healing after riboflavin ultraviolet-a collagen cross-linking determined by confocal laser scanning microscopy in vivo: early and late modifications. *Am J Ophthalmol,* 146(4): 527-533.

Mazzotta C, Balestrazzi A. Traversi et al. (2007),Treatment of progressive keratoconus by riboflavin-UV-A-induced cross-linking of corneal collagen: ultrastructural analysis by Heidelberg Retinal Tomograph II in vivo confocal microscopy in humans. *Cornea* 26(4):390-397.

Mazzotta C, Traversi C, Baiocchi S, vd., (2006) Conservative treatment of keratoconus by riboflavin-UV-A-induced cross-linking of corneal collagen: qualitative investigation. *Eur J Ophthalmol*, 16(4):530-535.

Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, vd., (2012), Trans-Epithelial Corneal Collagen Cross-linking For Keratoconus: Qualitative Investigation By In Vivo HRT II Confocal Analysis. *Eur J Ophthalmol*, 22:81-88.

Touboul D, Efron N, Smadja D, vd. (2012), Corneal confocal microscopy following conventional, transepithelial and accelerated corneal collagen cross-linking procedures for keratoconus. *J Refract Surg*, 28:769-776.

Marshall J, Hersh P, Muller D. (2013), Corneal collagen cross-linking part, present, future. Avedro Inc. Chapter four. In Vivo Confocal Microscopy Studies After Standard & Accelerated Corneal Collagen Cross-Linking. 96-105

Herrmann CIA, Hammer T, Duncker GIW. (2008), Haze-Bildung nach Vernetzungstherapie bei Keratokonus [Haze formation (corneal scarring) after cross-linking therapy in keratoconus]. *Ophthalmologe*, 105:485-487.

Greenstein SA, Fry KL, Bhatt J, vd. (2010), Natural history of corneal haze after collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: Scheimpflug and biomicroscopic analysis. *J Cataract Refract Surg*, 36(12):2105-2114.

Koppen C, Vryghem JC, Gobin L, vd. (2009), Keratitis and corneal scaring after UVA/riboflavin cross-linking for keratoconus. *J Refract Surg*, 25(9):S819-823.

Presentation ID/Sunum No= 204

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Nadir Görülen Trofoblastik Lezyon- Plasental Site Nodül Olgularının İncelenmesi

Simten Genç[1], Hale Özer[1],Pınar Engin Zerk[2]

[1] Prof.Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği
[2]Prof.Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Patoloji Kliniği

Özet:

Giriş:Plasental site nodüle (PSN), implantasyon tipi intermedier trofoblastlardan kaynaklanan nadir görülen benign bir trofoblastik lezyondur.Olguların çoğu insidental olarak saptanır. Hipermenore, menometroraji, dismenore,tekrarlayan düşük,post koital kanama,anormal servikal smear veya infertilite sebebiyle yapılan küretaj materyalinin veya histerektomi piyeslerinin patolojik incelenmesiyle tanı konur. En çok endometriuma yerleşmesine rağmen nadiren servix,fallop tüpü ve overde de görülebilir,PSN nin plasental site trophoblastik tumör (PSTT), epithelioid trophoblastik tumör(ETT) ve serviksin squamöz hücreli karsinoması ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Olgular:Prof. Dr . Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi (Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi) Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine Ocak-Temmuz 2020 tarihleri arasında anormal uterin kanama sebebiyle başvuran ve yapılan endometrium küretajı sonucu plasental site nodül olarak patolojik tanıları konulan üç hasta incelendi.

Sonuç:Plasental site nodül çok nadir görülen trofoblastik tümör olmasına rağmen kliniğimizde 7 aylık süre içinde 3 olgu görüldüğü için bu olguları sunma gereği duyduk. Literatürle uyumlu olarak tüm olgularımız reprodüktif çağdaydı.Ancak PSN,sezeryan olgularından sonra daha sık görülmesine karşın bizim hiçbir hastamızda geçirilmiş sezeryan hikayesi yoktu. Çok genç olan bir olgumuzda da küretaj, abortus olmaması ve sadece yakın zamanda geçirilmiş normal doğumu olması son derece nadir rastlanılan bir durumdur PSN benign bir lezyon olarak kabul edilmekle birlikte literaturde birkaç olguda malign tümörlerle birlikteliklerinden dolayı ,bu hastalar küretaj sonrası uygun tanı ve görüntüleme yöntemleriyle takip edilmelidir. Anormal kanama ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda PSN de düşünülmelidir.

Giriş:

Plasental site nodül (PSN), implantasyon tipi intermedier trofoblastlardan kaynaklanan nadir görülen benign bir trofoblastik lezyondur.Olguların çoğu insidental olarak saptanır. Hipermenore, menometroraji, dismenore, rekürrent abortus, post-koital kanama, anormal servikal smear veya infertilite sebebiyle yapılan küretaj materyalinin veya histerektomi piyeslerinin patolojik incelenmesiyle tanı konur. En çok endometriuma yerleşmesine rağmen nadiren servix,fallopian tüp ve overde de görülebilir. (Shih , Seidman , Kurman,1999)

PSN nin plasental site trophoblastik tümor (PSTT) ,epithelioid trophoblastic tumor(ETT) ve serviksin squamöz hücreli karcinoması ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır.(Young , Kurman , Scully , 1990)

Olgular:

Klinik bulgular:

Olgu 1 : 21 yaşında 2 yıllık evli , 7 ay önce normal vajinal doğum yapmış hasta postkoital kanama nedeniyle polikliniğimize başvurdu.Daha önce geçirilmiş sezeryan veya abortus öyküsü yoktu. Yapılan jinekolojik muayenesinde uterus normal büyüklükte olup bilateral overler normaldi. Transvajinal ultrasonunda endometrium, kalınlığı 18 mm ve düzensiz yapıdaydı . Hastadan alınan pap smear normal olarak değerlendirildi.Ocak 2020 de yapılan diagnostik küretajın patolojik sonucu plasental site nodüle olarak geldi. β-hCG düzeyi yükselmemişti. (1 mIU/ml; referans aralığı: 0 ~ 5mIU/ml).Bu tanıdan sonra yapılan pelvik MR ında normal genital bulguya rastlandı.

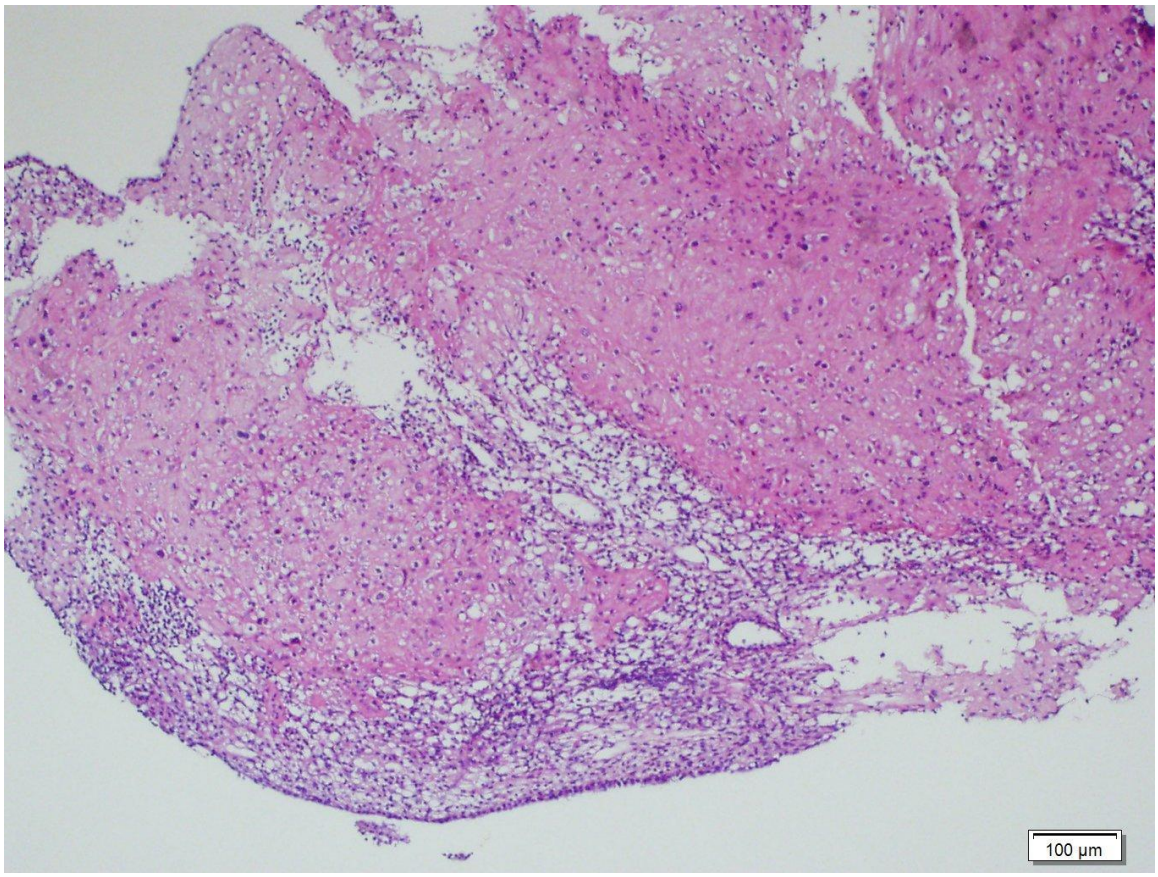
Olgu 2 : 39 yaşında ,6 normal spontan doğumu ve 1 küretajı olan hasta, spotting tarzı ara kanama nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Hastanın son yaptığı doğum 2.5 yıl önceydi.Hastanın pap smear i normaldi.Hastada 2 yıl önce takılmış levonorgestrelli rahim içi araç (MIRENA)mevcuttu. Genel ve jinekolojik muayenesi normaldi. Intrauterin spiral extirpe edilerek diagnostik küretaj yapıldı. (Haziran 2020) Patoloji sonucu plasental site nodül olarak geldi ve hasta rutin takibe alındı.Takiplerinde . β-hCG negatif, transvajınal usg normaldi.

Olgu 3: 44 yaşında.myoma uteri tanısıyla takipte olan hasta,düzensiz vajinal kanama sebebiyle polikliniğimize başvurdu. Hastanın hipotiroidi dışında önemli bir sistemik hastalığı yoktu.Daha önce 2 normal doğum,3 küretaj ve 2 abortus hikayesi olan hastanın son abortusu 1 yıl önce olmuştu.Hastada yaklaşık 15 cm büyüklüğünde endometrial kaviteyi deplase eden myom uteri izlendi.Daha önce hastaya histerektomi önerilmesine rağmen hasta kabul etmemişti,Smear sonucu atypical squamous cells of undetermined significance **(**ASCUS) olarak geldi Hastaya yapılan diagnostik küretaj sonucu plasental site nodül olarak geldi.(Temmuz 2020) Myomun ileri derecede büyük olması ve hastanın şikayetlerinin artması üzerine hastaya histerektomi yapılması planlandı.

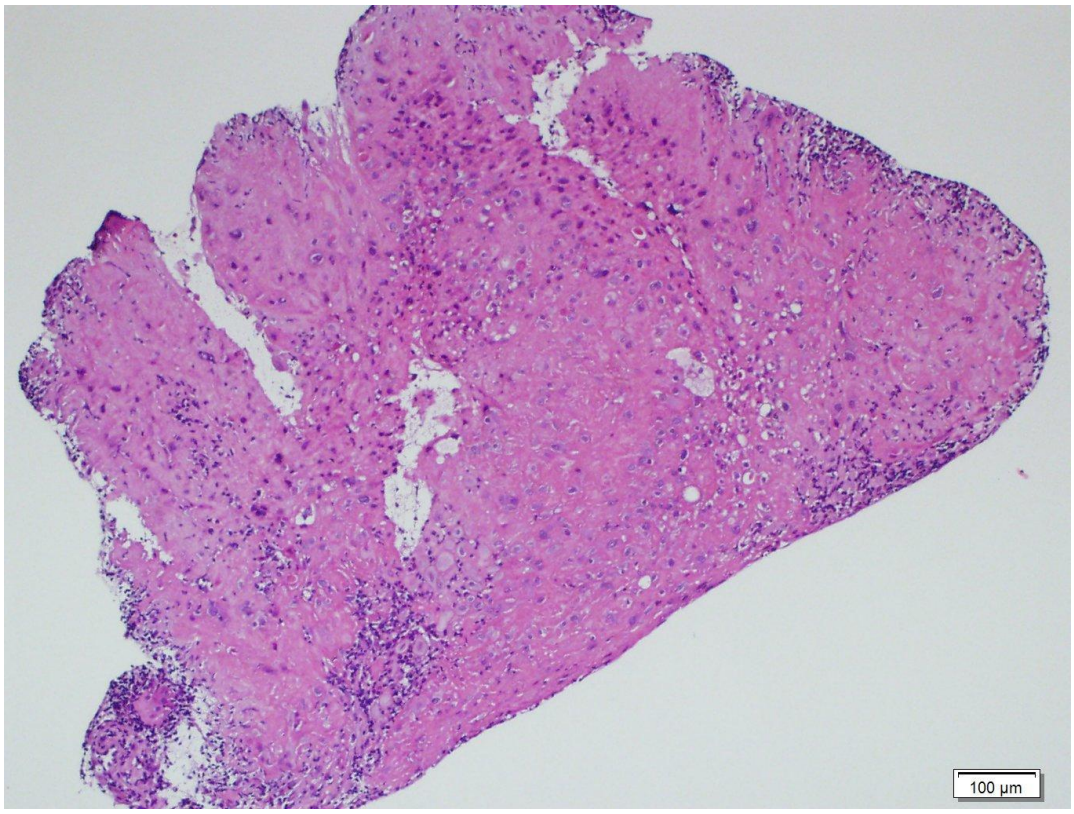
Patolojik bulgular:

Tüm olguların küretaj materyallerinde hafif lenfositik infiltrasyon ile çevrili, düzgün sınırlı eozinofilik hyalinize nodül içerisinde dağınık halde yerleşmiş trofoblastik hücreler izlendi. . Kİ-67 ile seyrek dağınık mitotik aktivite görüldü. Olgulara uygulanan immunohistokimyasal çalışmalarda pansitokeratin (Pan CK ,BioGenex/AE1-AE3) ile trofoblastik hücrelerde boyanma izlendi. (Resim 1,2,3)

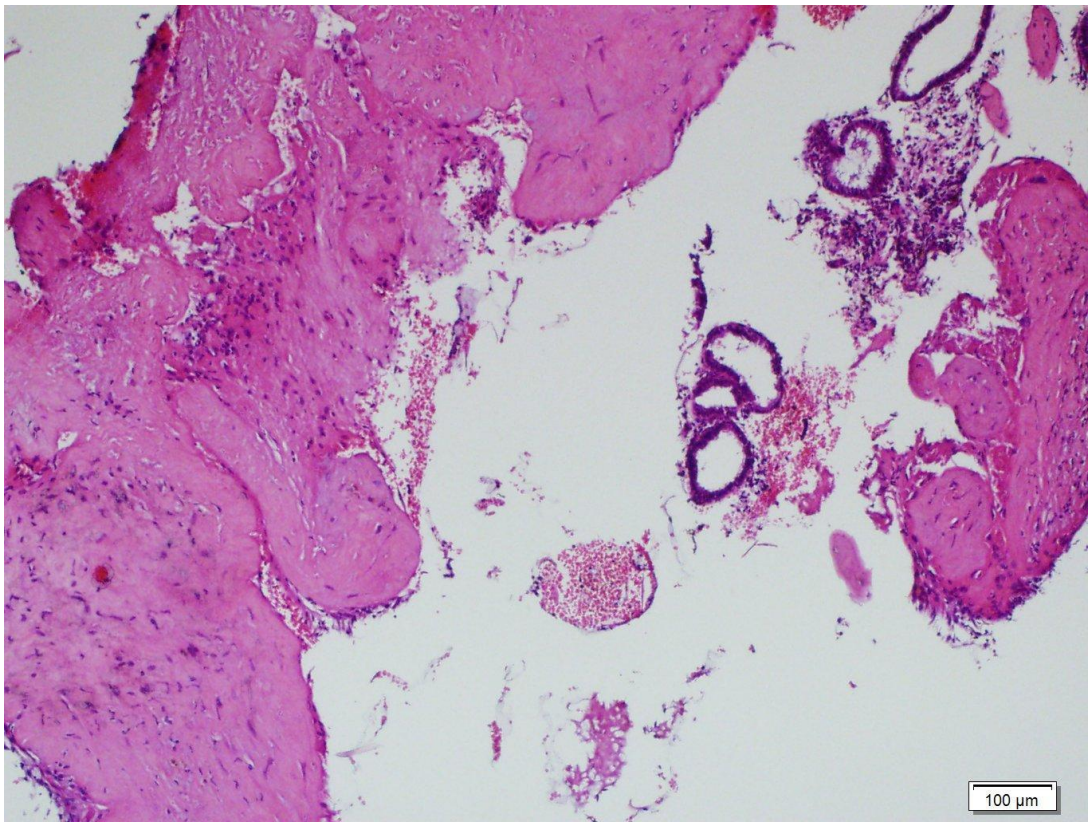
Resim 1 : Birinci olgunun mikroskobik görüntüsü



Resim 2 :İkinci olgunun mikroskobik görüntüsü



Resim 3 :Üçüncü olgunun mikroskobik görüntüsü



Tartışma:

Plasental site nodül (PSN), postpartum uterusta kalan koryonik tipte extravillöz trofoblastlardan gelişen non neoplastik bir lezyondur.Lezyonu oluşturan hücreler koryon loeve deki korionik tipte intermedier trofoblastlardır. (Shih ve diğerleri,1999 , Singer , Kurman , McMaster , Shih, 2002). Üreme çağında uterin küretaj, serviks biyopsileri ve bazen de histerektomi materyellerinde, nadiren ise postmenopozal hastalarda görülür. PSN de ortalama tanı yaşı 20-49 yaş arasındadır(Young ve diğerleri,1990). Bizim olgularımız da bu yaş grubundaydı .

Nadiren tüp ligasyonu spesmenlerinde veya ektopik gebeliğin gerçekleştiği tubada da PSN olgusuna rastlanılabilmektedir. (Nayar , Snell , Silverberg , Lage ,1996; Kouvidou , Karayianni , Liapi-Avgeri , Toufexi , Karaïossifidi , 2000) Hiçbir semptomu olmayan sekonder infertilite nedeniyle endometrial örnekleme yapılan olgu da literatürde mevcuttur (Jacob , Mohapatra ,2009). Placentanın elle alınması da bir risk faktörüdür(Pramanick , Hwang , Mathur ,2014).

PSN, genellikle alt uterin segmentin üzerindeki endometriuma lokalizedir,Daha az oranda endoservikste görülür Bu alanlar endometrium gibi aylık dökülmeye uğramaz. Bizim olgularımızda küretaj öncesi yapılan transvajinal ultrasonda endometriumda kalınlaşma ve düzensizlik izlenmişti. Histopatolojik ve immunohistokimyasal olarak plasental bölge doku artıklarını temsil eder İnutero gebeliklerden sonra görülen bu tümörde interval oldukça uzun olabilmekle birlikte ortalama 3 yıldır.(Shitabata , Rutgers ,1994) Bizim olgularımızdan birinde hastanın son doğumu 2.5 yıl önce diğer vakada 12 yıl önce olmuştu. 20 yaşındaki genç olgumuzda ise 7 ay önce doğum hikayesi vardı.Tüm olgularda menometroraj veya post-koital kanama nedeniyle tanı amaçlı yapılan biopsilerde insidental olarak tanı konmuştu.

PSN,plasental site da anormal involusyon sonucu gelişir,Geçirilmiş sezeryan ve endometrial küretaj, endometrial değişikliklere yol açarak defektif implantasyona sebep olur.Olguların %45-82' sinde en son gebelik öncesi,küretaj veya sezeryan hikayesi vardır. Postpartum hastada PSN formasyonuna dönüş mekanizması tam olarak belli değildir.(Shih , Kurman RJ, 2001) Alt uterın segmentteki fistül traktı . endometrial hasara sebep olarak gösterilebilir. (Fischer ,2006 ;Liang , Zhou , Chen , Zhang , Lü 2012;; O'Neill , Cook , McCluggage ,2009) . Bizim olgularımızın hiçbirinde sezeryan operasyonu hikayesi yoktu.

Ancak 2 olgumuzda daha önce yapılmış küretaj hikayesi vardı ve bunun daha sonra oluşacak defektif implantasyonun sebebi olabileceği düşünüldü. Olgularımızda birinin ise sadece bir normal doğumu vardı. Geçirilmiş küretaj, abortus veya sezeryan hikayesi yoktu. Literatur incelendiğinde bunun son derece nadir görülebildiği izlendi.

PSN ,benign bir lezyondur. Ancak plasental polip, exaggerated placental site (EPS),plasental site trofoblastik tümör (PSTT) ve serviksin squamöz hücreli karsinoması (SCC) ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır PSN,hyalinize desidua odağı olarak yanlış yorumlanabilir. Desidual hücrelerin sınırları intermediet trophoblastik (IT) lere göre daha keskindir,nüveleri uniformdur sitoplazmaları soluk ve bazofiliktir. Exaggareted placental site (EPS) de yakın zamanda geçirilmiş gebelik vardır ve hücreler tek tek desidua veya myometriumu infiltre eder. Squamöz hücreli karsinom (SCC) nontrofoblastik lezyon olup tümörün boyutu büyüktür.Mitozla birlikte olan geniş sitolojik atipi ve keratinize hücreler izlenir.(Young ve diğerleri,1990)

Plasental site nodül küçük boyutlu olup çapı 1 ila 14 mm arasında değişkenlik göstermektedir. Nadiren multipl ve makroskopik görülebilir (5mm'den büyük olabilir). Çoğunluğu küçük uniform nükleuslu iken az sayıda büyük irregüler nükleuslu hücreler de görülebilir. Büyük hücrelerin sitoplazmaları bol eozinofilik iken küçük hücrelerin sitoplazmaları glikojen içeriğinden ötürü berraktır Mitoz nadirdir. Sitokeratin ve HPL pozitifliği PSN yi destekler. Santral veya yüzeyel nekroz görülebilir. Sitokeratin kuvvetli poz,Epithelial membrane antigen (EMA) düşük oranda poz, HPL fokal poz, HCG nadiren poz olarak boyandığı gözlenmiştir (Shitabata ve diğerleri,1994; Young ve diğerleri,1990) .PSN ler inhibin-α ve cytokeratin-18 için immunoreaktiftir, ancak SCC lar negatiftir. (Shih ve diğerleri 1999, Shitabata ve diğerleri,1994) .

Lezyonun mikroskopik boyutta olması, yaygın hyalinizasyon göstermesi, hücre sayısının azlığı, mitotik aktivitenin görülmeyişi ve yaygın nekroz içermemesi nedeniyle plasental site nodül diğer lezyonlardan ayrılır.

Yapılan çalışmalarda PSN de malign potansiyel veya rekürens gözlenmemiştir. Ancak bazen PSN ile birlikte olabilen epithelioid trophoblastik tümör ve plasental site trofoblastik tümör (PSTT) izlendiğinde PSN nin trophoblastik neoplasmda prekürsör olarak rol oynayabileceği belirtilmiştir Tsai ve ark larının yayınladığı bir olguda PSN nin metastazlarla seyreden pelvik malign ETT ye dönüşebileceği belirtilmiştir.((Tsai , Lin , Chou , 2008) Chen ve ark larının bir olgu sunumunda da tipik PSN ve ETT arasında yer alan atipik PSN olarak adlandırılan bir ara formdan bahsetmişler ve PSN nin ETT ve PSTT ile birlikte görülme ihtimalini bu malign formla ilişkili bulmuşlardır. (Chen , Cheng , Chen 2013)

Plasental site nodül çok nadir görülen trofoblastik tümör olmasına rağmen kliniğimizde 7 aylık süre içinde 3 olgu görüldüğü için bu olguları sunma gereği duyduk. Literatürle uyumlu olarak tüm olgularımız reprodüktif çağdaydı ancak PSN,sezeryan olgularından sonra daha sık görülmesine karşın bizim hiçbir hastamızda geçirilmiş sezeryan hikayesi yoktu. PSN benign bir lezyon olarak kabul edilmekle birlikte literatürde birkaç olguda malign tümörlerle birlikteliklerinden dolayı ,bu hastalar küretaj sonrası uygun tanı ve görüntüleme yöntemleriyle takip edilmelidir. Anormal kanama ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda PSN de düşünülmelidir ancak daha geniş vaka gruplu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynakça

Chen, BJ., Cheng, CJ., Chen, WY. (2013).Transformation of a post-cesarean section placental site nodule into a coexisting epithelioid trophoblastic tumor and placental site trophoblastic tumor: a case report. *Diagn Pathol*. 8:85. Published 2013 May 20. doi:10.1186/1746-1596-8-85

Fischer ,RJ. (2006).Symptomatic cesarean scar diverticulum: a case report. *J Reprod Med*. 2006;51(9):742-744.

Jacob ,S., Mohapatra ,D. (2009)Placental site nodule: a tumor-like trophoblastic lesion. *Indian J Pathol Microbiol*. 52(2):240-241. doi:10.4103/0377-4929.48931

Kouvidou, C., Karayianni ,M., Liapi-Avgeri ,G., Toufexi, H., Karaïossifidi ,H.(2000). Old ectopic pregnancy remnants with morphological features of placental site nodule occurring in fallopian tube and broad ligament. *Pathol Res Pract*. 196(5):329-332. doi:10.1016/S0344-0338(00)80064-3

Liang, Y., Zhou, F., Chen, X., Zhang ,X., Lü ,B. (2012)Atypical epithelioid trophoblastic lesion with cyst and fistula formation after a cesarean section: a rare form of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynecol Pathol*. 31(5):458-462.

doi:10.1097/PGP.0b013e31824a1dc9

Nayar, R., Snell ,J., Silverberg ,SG., Lage, JM. (1996).Placental site nodule occurring in a fallopian tube. *Hum Pathol*. 27(11):1243-1245. doi:10.1016/s0046-8177(96)90322-6

O'Neill ,CJ., Cook, I., McCluggage ,WG. (2009).Postcesarean delivery uterine diffuse intermediate trophoblastic lesion resembling placental site plaque. *Hum Pathol*. 40(9):1358-1360. doi:10.1016/j.humpath.2009.01.023

Pramanick, A., Hwang ,WS., Mathur ,M.(2014) Placental site nodule (PSN): an uncommon diagnosis with a common presentation. *BMJ Case Rep.* 2014:bcr2013203086. Published 2014 Apr 2. doi:10.1136/bcr-2013-203086

Shih, IM. , Seidman, JD., Kurman, RJ. (1999).Placental site nodule and characterization of distinctive types of intermediate trophoblast. *Hum Pathol.* 30(6):687-694. doi:10.1016/s0046-8177(99)90095-3

Shih ,IM., Kurman ,RJ. (2001)The pathology of intermediate trophoblastic tumors and tumor-like lesions. *Int J Gynecol Pathol*. 20(1):31-47. doi:10.1097/00004347-200101000-00004

Shitabata ,PK., Rutgers, JL. (1994)The placental site nodule: an immunohistochemical study. *Hum Pathol*.25(12):1295-1301. doi:10.1016/0046-8177(94)90088-4

Singer, G., Kurman, RJ., McMaster ,MT., Shih ,IeM.(2002) HLA-G immunoreactivity is specific for intermediate trophoblast in gestational trophoblastic disease and can serve as a useful marker in differential diagnosis. *Am J Surg Pathol*. 26(7):914-920. doi:10.1097/00000478-200207000-00010

Tsai ,HW., Lin ,CP., Chou, CY., et al.(2008). Placental site nodule transformed into a malignant epithelioid trophoblastic tumour with pelvic lymph node and lung metastasis. *Histopathology*. 53(5):601-604. doi:10.1111/j.1365-2559.2008.03145.x

Young, RH, ,Kurman, RJ., Scully RE. (1990),Placental site nodules and plaques. A clinicopathologic analysis of 20 cases. *Am J Surg Pathol*. 14(11):1001-1009. doi:10.1097/00000478-199011000-00002

1-Shih, IM. , Seidman, JD., Kurman, RJ. (1999).Placental site nodule and characterization of distinctive types of intermediate trophoblast. *Hum Pathol*. 30(6):687-694. doi:10.1016/s0046-8177(99)90095-3

2-Young, RH, ,Kurman, RJ., Scully RE. (1990),Placental site nodules and plaques. A clinicopathologic analysis of 20 cases. *Am J Surg Pathol*. 14(11):1001-1009. doi:10.1097/00000478-199011000-00002

3-Singer, G., Kurman, RJ., McMaster ,MT., Shih ,IeM.(2002) HLA-G immunoreactivity is specific for intermediate trophoblast in gestational trophoblastic disease and can serve as a useful marker in differential diagnosis. *Am J Surg Pathol*. 26(7):914-920. doi:10.1097/00000478-200207000-00010

4-Nayar, R., Snell ,J., Silverberg ,SG., Lage, JM. (1996).Placental site nodule occurring in a fallopian tube. *Hum Pathol*. 27(11):1243-1245. doi:10.1016/s0046-8177(96)90322-6

5- Kouvidou, C., Karayianni ,M., Liapi-Avgeri ,G., Toufexi, H., Karaïossifidi ,H.(2000). Old ectopic pregnancy remnants with morphological features of placental site nodule occurring in fallopian tube and broad ligament. *Pathol Res Pract*. 196(5):329-332. doi:10.1016/S0344-0338(00)80064-3

6- Jacob ,S., Mohapatra ,D. (2009)Placental site nodule: a tumor-like trophoblastic lesion. *Indian J Pathol Microbiol*. 52(2):240-241. doi:10.4103/0377-4929.48931

7-Pramanick, A., Hwang ,WS., Mathur ,M.(2014) Placental site nodule (PSN): an uncommon diagnosis with a common presentation. *BMJ Case Rep.* 2014:bcr2013203086. Published 2014 Apr 2. doi:10.1136/bcr-2013-203086

8-Shitabata ,PK., Rutgers, JL. (1994)The placental site nodule: an immunohistochemical study. *Hum Pathol*.25(12):1295-1301. doi:10.1016/0046-8177(94)90088-4

9-Shih ,IM., Kurman ,RJ. (2001)The pathology of intermediate trophoblastic tumors and tumor-like lesions. *Int J Gynecol Pathol*. 20(1):31-47. doi:10.1097/00004347-200101000-00004

10- Liang, Y., Zhou, F., Chen, X., Zhang ,X., Lü ,B. (2012)Atypical epithelioid trophoblastic lesion with cyst and fistula formation after a cesarean section: a rare form of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynecol Pathol*. 31(5):458-462. doi:10.1097/PGP.0b013e31824a1dc9

11- Fischer ,RJ. (2006).Symptomatic cesarean scar diverticulum: a case report. *J Reprod Med*. 2006;51(9):742-744.

12- O'Neill ,CJ., Cook, I., McCluggage ,WG. (2009).Postcesarean delivery uterine diffuse intermediate trophoblastic lesion resembling placental site plaque. *Hum Pathol*. 40(9):1358-1360. doi:10.1016/j.humpath.2009.01.023

13-Tsai ,HW., Lin ,CP., Chou, CY., et al.(2008). Placental site nodule transformed into a malignant epithelioid trophoblastic tumour with pelvic lymph node and lung metastasis. *Histopathology*. 53(5):601-604. doi:10.1111/j.1365-2559.2008.03145.x

14-Chen, BJ., Cheng, CJ., Chen, WY. (2013).Transformation of a post-cesarean section placental site nodule into a coexisting epithelioid trophoblastic tumor and placental site trophoblastic tumor: a case report. *Diagn Pathol*. 8:85. Published 2013 May 20. doi:10.1186/1746-1596-8-85

Presentation ID/Sunum No= 209

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Sağ Ana İliyak Arter Endovasküler Stent Greftleme Sonrası Sağ Süperfisiyal Femoral Arterin Akut Oklüzyonu: Olgu Sunumu

Dr. Görkem Yiğit[1]
[1]*Yozgat Şehir Hastanesi*

Özet

Aorto-okluziv hastalıklarda, perkütan translüminal angioplasti (PTA) işlemi güvenli ve efektif bir metoddur. Bununla birlikte işlem ile ilgili komplikasyonlar ve stent restenozu riski mevcuttur. Distal embolizasyon ise PTA işlemi sonrası erken müdahale edilmesi gereken komplikasyonlardan biridir. Bu yazıda 70 yaşında, Akciğer CA tanılı ve batın operasyonu geçirmiş olan, sağ ana iliyak arterine balon ile genişletilebilir stent implantasyonu sonrası, sağ süperfisiyal femoral arterde (SFA) akut emboli saptanan ve bacakta şiddetli ağrı ve bilek seviyesinde motor kayıp oluşan bir erkek hasta sunulmaktadır. Acilen cerrahi embolektomiye alınan hastada, emboli materyali çıkartılmış ve hastanın semptomları gerilemiştir. Randomize çalışmalar göstermiştir ki tromboliz genellikle cerrahi kadar efektif bir metod olsa da halen cerrahi embolektomi ve trombektomi, düşük mortalite ve morbidite açısından altın standart tedavi olarak kabul edilmektedir. Biz de, bu olgumuzda lokal trombolitik ajan kullanmak yerine cerrahi embolektomi ile bacak iskemisini ve motor defisiti geri döndürmüş bulunmaktayız.

Anahtar Sözcükler: Endovasküler stent, akut oklüzyon

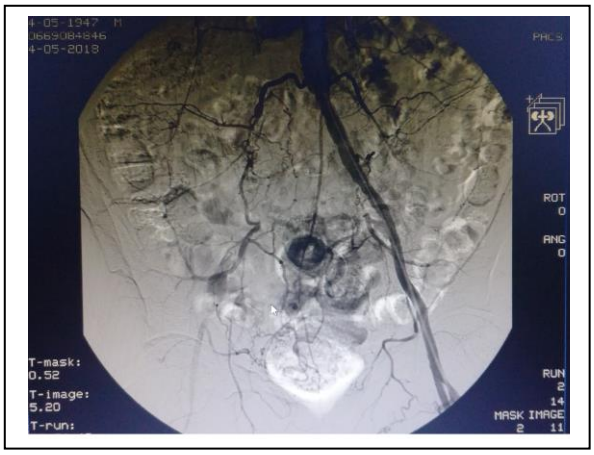
Giriş

Aterosklerotik iliyak arter stenozlarında, endovasküler yöntemle balon ile genişletilebilir stent implantasyonu işlemi, günümüzde yaygınlaşmaya başlamıştır. Bir çok yapılan çalışmada, işlem sonrası komplikasyon oranları %8-12 arasında bildirilmiştir (1). Distal embolizasyon ise PTA işlemi sonrası erken müdahale edilmesi gereken komplikasyonlardan biridir. Randomize çalışmalar, trombolizin genellikle cerrahi kadar efektif olduğunu göstermiştir. Trombolitik tedavi akut bacak iskemisine neden olan nativ arter ve greft trombozlarında uzun yıllardır kullanılmakta olan etkinliği kanıtlanmış cerrahiye alternatif nispeten daha güvenli bir tedavi yöntemidir (2,3). Bununla birlikte, cerrahi embolektomi ve trombektomi halen, düşük mortalite, morbidite açısından altın standart tedavi olarak kabul edilmektedir (4,5). Bu olgu sunumunda, sağ ana iliyak arter stent implantasyonunu takiben, sağ SFA akut oklüzyonu ve bacakta motor defisit gelişen hastaya yapılan embolektomi işlemi sonrası motor kaybın geri dönüşünü bildiriyoruz.

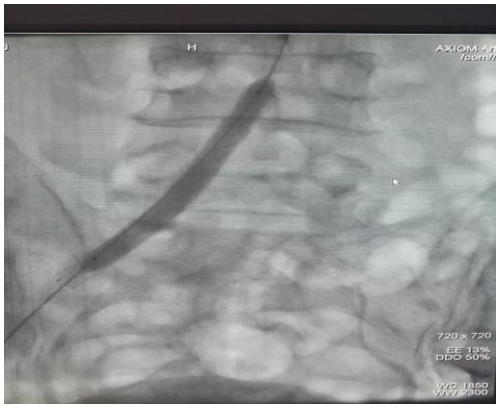
Olgu Sunumu

Kliniğimizde 2 aydır poliklinik takibi olan 70 yaşında erkek hasta, son bir hafta içerisinde şikayetlerinin artarak 50 metre mesafede klaudikasyo tarif etmesi üzerine kalp damar cerrahi servisine yatırıldı. Hastanın yapılan muayenesinde, sağda distal nabızları elle alınamamakta, bacakta iskemi ve renk değişikliği bulunmamaktaydı. Yirmi yıl boyunca günde 2 paket sigara içen hastanın, KOAH, 5 yıl önce akciğer CA tanısı ile operasyonu ve batın operasyonu öyküsü de mevcuttu. Yapılan labarotuvar testlerinde ve ekokardiyografik incelemesinde anormal bulguya rastlanmadı. Hastanın yapılan DSA (Digital Subtraction Angiography) tetkiki neticesinde, sağ ana iliyak arterde tam oklüzyon, sağ ana femoral arter (CFA) proksimalde kollateraller ile dolum, sağ superfisiyal femoral arter (SFA), popliteal arter ve distal damarlar

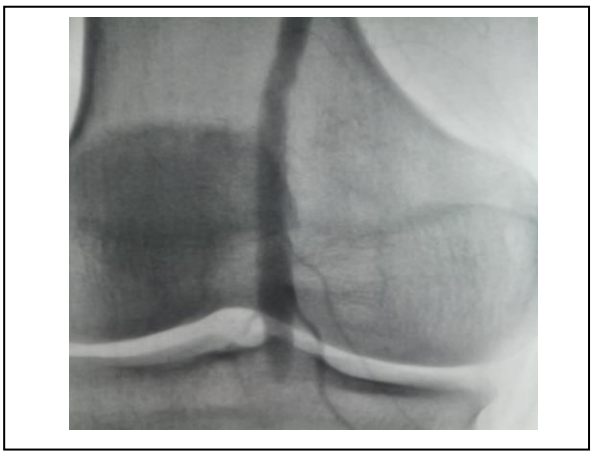
açık görünmekteydi (Şekil 1). Cerrahi operasyon riskli olacağından ötürü, ameliyathane şartlarında sağ ana iliyak artere balon ile genişletilebilir stent greftleme işlemi gerçekleştirildi (Şekil 2). İşlem sonrası on dakika içerisinde, sağ bacak diz altında şiddetli ağrı tarifleyen hastanın yapılan muayenesinde, diz altı soğukluk ve bilek seviyesinin altında motor defisit tespit edildi. Hasta yeniden angiografik değerlendirmeye alındı. SFA distali seviyesinde emboli ile uyumlu görünüm mevcuttu (Şekil 3). Hasta acil olarak yerinde cerrahi embolektomiye alındı. Sağ femoral kesiyi takiben CFA, SFA, DFA bulunarak tapelerle dönüldü. 1 cc heparin puşesi ardından, yumuşak klempler konularak arteriyotomi yapıldı. Proksimal klemp kaldırıldı ve antegrad flow'un iyi olduğu görüldü. Distal klemp açıldı ve backflow'un olmadığı görüldü. 3F embolektomi kateteri ile 45 cm mesafeye kadar iki kez gönderilerek 2x0.5 cm boyutunda organize emboli materyali çıkartıldı (Şekil 4). Backflow anlamlı ölçüde geri geldi. Arteriyotomi hattı 5/0 prolen sütur ile kapatıldı. Yerinde tekrar anjiyografi işlemine alınan hastada distal damarlarda tam açıklık sağlandı (Şekil 5). Operasyon sonrası hasta yoğun bakımda ACT (activated clotting time) kontrolleri efektif düzeyde tutularak heparinize edildi. Hastaya aynı zamanda dual antiplatelet tedavi (klopidogrel ve asetil salisilik asit) başlandı. Popliteal, PTA ve ATA nabızları elle palpabl olan hasta, 3. günde taburcu edildi.



Şekil 1.



Şekil 2.



Şekil 3.

Şekil 4.

Şekil 5.

Tartışma

Aorto-okluziv hastalıklarda, perkütan translüminal angioplasty işlemi güvenli ve efektif bir metoddur. Bununla birlikte, işlem ile ilgili komplikasyonlar ve stent restenozu riski mevcuttur. Distal embolizasyon ise PTA işlemi sonrası erken müdahale edilmesi gereken komplikasyonlardan biridir. İliyak ve femoropopliteal angioplasty/stent sonrası distal embolizasyon görülme sıklığı %2.3-%4.5 'dır (6,7).

TASC A ve B lezyonlarında primer endovasküler revaskülarizasyon, TASC C ve D lezyonlarına ise uygun perioperatif risk ve uygun kondüitli hastalarda cerrahi revaskülarizasyon önerilmektedir (8). Hasta

komorbiditesinin, hasta tercihinin ve operatör deneyiminin karar verme üzerindeki etkisi vurgulanmaktadır. Biz de olgumuzda, açık cerrahinin riski yüksek olduğundan, endovasküler revaskülarizasyon yapma kararı aldık.

İliyak oklüzyon nedeniyle PTA işlemi yapılan 75 hastalık bir çalışmada, distal embolizasyon 18 hastada görülmüştür (%24) (9). Akut embolik bacak iskemisinde birçok seçenek mevcuttur. Süregelen yıllarda embolektomi, bypass ve amputasyon gibi cerrahi işlemler total ana iliyak arter oklüzyonlarında altın standart tedavi olarak savunulmuştur. Randomize çalışmalar göstermiştir ki tromboliz genellikle cerrahi kadar efektiftir. Özellikle seçilmiş olan uygun hastalarda, lokal tromboliz bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir (10,11).

Bununla birlikte, halen cerrahi embolektomi ve trombektomi, düşük mortalite, morbidite açısından altın standart tedavi olarak kabul edilmektedir.

Biz de, cerrahisi riskli olan ve angioplasty ve stent uyguladığımız bu olgumuzda, girişime sekonder gelişen bir debris embolisi gelişmiş olabileceğinden, lokal trombolitik ajan kullanmak yerine cerrahi embolektomi ile bacak iskemisini ve motor defisiti geri döndürmüş bulunmaktayız.

Referanslar

1) Reekers JA, Vorwerk D, Rousseau H, Sapoval MR, Gaines PA, Stockx L, et al. Results of a European multicentre iliac stent trial with a flexible balloon expandable stent. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2002
2) Dotter CT, Rösch J, Seaman AJ. Selective clot lysis with low-dose streptokinase. Radiology 1974; 111: 31-7.
3) Ouriel K, Shortell CK, DeWeese JA, Green RM, Francis CW, Azodo MV, et al. A comparison of thrombolytic therapy with operative revascularization in the initial treatment of acute peripheral arterial ischemia. J Vasc Surg 1994; 19: 1021-30.
4) Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASCII). J Vasc Surg. 2007 Jan; 45 Suppl S():S5-67.
5) Karnabatidis D, Spiliopoulos S, Tsetis D, Siablis D. Quality improvement guidelines
for percutaneous catheter-directed intra-arterial thrombolysis and mechanical thrombectomy for acute lower-limb ischemia. Cardiovasc Intervent Radiol. 2011 Dec; 34(6):1123-36.
6) Papavassiliou VG, Walker SR, Bolia A, et al. Techniques for the endovascular management of complications following lower limb percutaneous transluminal angioplasty. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2003;25:125–130.3
7) Pentecost MJ, Criqui MH, Dorros G, et al. Guidelines for peripheral percutaneous transluminal angioplasty of the abdominal aorta and lower extremity vessels. A statement for health professionals from a Special Writing Group of the Councils on Cardiovascular Radiology, Arteriosclerosis, Cardio-Thoracic and Vascular Surgery, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention, the American Heart Association. J Vasc Interv Radiol. 2003;14(9 pt 2):S495– S515.)
8) Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). J Vasc Surg 2007; 45 Suppl S: S5-67.
9) Leu AJ, Schneider E, Canova CR, et al. Long-term results after recanalisation of chronic iliac artery occlusions by combined catheter therapy without stent placement. Eur J Vasc Endovasc Surg. 1999;18:499-505
10) The STILE Investigators. Results of a prospective randomized trial evaluating surgery versus thrombolysis for ischemia of the lower extremity. Ann Surg 1994;220:251-266.
11) Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA. Thrombolysis or peripheral arterial surgery: phase I results. J Vasc Surg 1996;23:64-73
12) Gurjaipal Kang. Endovascular approach to iliac artery stenosis and restenosis
Indian Heart J. 2015 Nov-Dec; 67(6): 514–517.
13) Alessia Giaquinta. Isolated Common Iliac Artery Aneurysms Treated Solely With Iliac Branch Stent-Grafts: Midterm Results of a Multicenter Registry. J Endovasc Ther. 2018 Apr;25

Presentation ID/Sunum No= 212

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Tromboze Hemoroidlerde Tedavi Seçimi

Op.Dr. Veysel Barış Turhan*

**SBÜ Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği*

Özet

Giriş ve Amaç: Toplumun en az %50 sinin hayatlarının bir döneminde hemoroid hastalığı semptomları ile karşılaştıkları tahmin edilmektedir. Hemoroidler 3 yastık şeklinde anal kanalda bulunurlar.Bu yastıklar sayesinde kontinens ayarlaması yapılır. Bu yastıkların içinde kan pıhtılaşırsa genellikle ciddi ağrı ile birlikte olan hemoroitlere tromboze hemoroid denir. Eğer tedavi edilmez ise ülserasyon ve gangrene sebep olabilir. Bu çalışmamızda tromboze hemoroidler için en uygun tedavi yöntemini araştırmayı amaçladık. Materyal ve Metod: Mart2017 – Mart 2020 tarihleri arasında SBÜ Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde ayaktan başvuran 120 tromboze hemoroid hastasının bilgileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar demografik olarak kaydedildi. Ağrı ile başvuran hastalar 3 grupta incelendi; konservatif tedavi alanlar (Grup I), klasik trombektomi (Grup II) ve tromboze olan pakenin eksizyonu (Grup III) şeklinde tedavi olanlar. İşlem yapılanların işlem öncesi VAS skorları ile işlem sonrası VAS skorları kaydedildi Birinci ay kontrollerinde VAS skorları ve nüks oranları sorgulandı. Tüm hastalardan işlem öncesi onamlar alındı. Konservatif tedavi günde 2 defa 500 mg mikronize flavonoid 1 ay kullanıldı. Tüm hastalara lifli beslenme, yürüyüş, tuvalet eğitimi ve sıçak banyo önerildi. 2. Gün ve 1.ay kontrolleri karşılaştırıldı. Bulgular: Toplam 77 hasta çalışmaya dahiledildi. Hastaların %45,45 (35 hasta) kadın,%54,55 (42 hasta) erkekti.27 hastaya konservatif tedavi (Grup I),25 hastaya trombektomi (Grup II), 25 hastaya eksizyon (Grup III) uygulanmıştı. Kanama ve ağrı ameliyat edilen grupta daha fazla olarak bulundu. Preop VAS skorları açısından Grup II ve III arasında anlamlı bir fark bulunmazken (p:0,279), Postop 24.Saat VAS skorlarında Grup III'e göre Grup II de ağrı daha fazlaydı (p<0,001).Kanama açısından istatistiksel bir fark bulunamadı. 1. Ay kontrollerinde rekürrens insidansı Grup I de %18,5(5 hasta) ,Grup II'de (4 hasta) %15,9 ve Grup III de %4 (1 hastada) görüldü. Sonuç: Tromboze hemoroid tedavisi tartışmalı bir durumdur. Bu makalemizde tedavi seçeneklerimizi karşılaştırdık. Cerrahi rezeksiyonda kanama ve postop ağrı değerleri yüksek olarak görünse de nüks açısından en iyi sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır. Daha geniş vaka serileri ile çalışmalar yapılması daha iyi sonuçlar verebilir.

Anahtar Kelimeler: Tromboze Hemoroid, Tedavi, Trombektomi,

Abstract

Introduction and Aim: It is estimated that at least 50% of the population will experience symptoms of hemorrhoids at some time in their lives. Hemorrhoids are found in 3 pillows in the anal canal. These pillows allow continence adjustment. If blood clots in these pillows, hemorrhoids with severe pain are called thrombosed hemorrhoids. If left untreated, it can cause ulceration and gangrene. In this study, we aimed to investigate the most appropriate treatment method for thrombosed hemorrhoids. Materials and Methods: The information of 120 outpatients with thrombosed hemorrhoids admitted to the General Surgery Clinic of SBÜ Keçiören Training and Research Hospital between March 2017 and March 2020 were retrospectively evaluated. Patients were recorded demographically. The patients presenting with pain were examined in 3 groups; Those who receive conservative treatment (Group I), classical thrombectomy (Group II) and excision of thrombosed pachy (Group III). VAS scores before the procedure and post-procedure VAS scores of the treated patients were recorded. VAS scores and recurrence rates were questioned at the first month controls.

Prior consent was obtained from all patients. Conservative treatment used 500 mg micronized flavonoid twice a day for 1 month. Fiber nutrition, walking, toilet training and warm baths were recommended to all patients. Day 2 and month 1 controls were compared. Results: A total of 77 patients were included in the study. 45.45% (35 patients) of the patients were female, 54.55% (42 patients) were male. 27 patients had conservative treatment (Group I), 25 patients had thrombectomy (Group II), and 25 patients had excision (Group III). Bleeding and pain were more common in the operated group. While there was no significant difference between Group II and III in terms of preop VAS scores (p: 0.279), postop 24th hour VAS scores were more pain in Group II than Group III (p <0.001). No statistical difference was found in terms of bleeding. The incidence of recurrence was 18.5% in Group I (5 patients), 15.9% in Group II (4 patients) and 4% in Group III (1 patient) in the 1st month controls. Conclusion: Treatment of thrombosed hemorrhoids is controversial. In this article, we compared our treatment options. Although bleeding and postop pain values appear to be high during surgical resection, it appears to be the best result in terms of recurrence. Studies with larger case series may yield better results.

Keywords: Thrombosed Hemorrhoids, Treatment, Thrombectomy

Giriş

Hemoroid heama(kan) ve Rhoos (akmak) sözcüklerininin birleşiminden gelir. Hemoroidal hastalık anarektal bölgede bulunan submukozal venöz plexsusların belirginleşmesi, kanama ve prolapsusu ile seyreden bir klinik tablodur. Hemoroidal hastalık toplumun büyük bir kısmında görülür. Erkeklerde daha sık görülmektedir[1].

Dentat çizginin hemen üzerindeki hemoroidal pleksusu oluşturan korpus kavernosum rektideki hemoroidler internal, perianal subkutan boşluktaki pleksusu oluşturan hemoroidler eksternal hemoroidler olarak bilinirler. Eksternal hemoroidlerin içinde kanın pıhtılaştığı genellikle ciddi ağrı ile birlikte olan hemoroidlere tromboze hemoroid denir[2].

Hemoroidler belli durumlarda prolabe olarak kalabilir bu hastada trombüs gelişme riski vardır. Bu anal kanal çıkışında bir pıhtı oluşur. Oluşan bu pıhtı kitle oluşturur ve aynı bölgede şiddetli ağrıya yol açar. Eğer tromboze hemoroid iyileşmezse ülserasyon ve gangren gibi daha ciddi komplikasyonlara yol açabilir[3].

Görsel analog skalası (VAS), anketlerde kullanılabilen bir psikometrik yanıt ölçeğidir. Doğrudan ölçülemeyen öznel özellikler veya tutumlar için bir ölçüm aracıdır. Bir VAS öğesine yanıt verirken, katılımcılar, iki uç nokta arasındaki kesintisiz bir çizgi boyunca bir konum belirterek bir ifadeye katılma düzeylerini belirtir[4].

Materyal ve Metod

Bu çalışmada Mart2017 – Mart 2020 yılları arasında ağrı ile SBÜ Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi polikliniğine ayaktan başvuran ve muayene sonrası tromboze hemoroidal hastalık tanısı alan 200 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların ortama yaşı 42(±12,2) idi. Hastaların hastaneye başvurma şikayetleri; makatta ele gelen şişlik (%90,3), ağrı (%100), kanama (%23,3) ve (%58) oturamama mevcuttu. Hastaların tümüne muayene ve rektoskopi yapıldı. Bilgilerine ulaşılamayan, bilgileri eksik olan, kan sulandırıcı kullanan ve kontrole gelmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Başvuran 77 tromboze hemoroid hastasının bilgileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların bilgileri demografik olarak kaydedildi. Hastaların 35'i kadın (%45,25), 42'si erkekti(%54,55). Hastalar 3 grupta incelendi; konservatif tedavi alanlar (Grup I), klasik trombektomi (Grup II) ve tromboze olan pakenin eksizyonu (Grup III) şeklinde tedavi olanlar.

Grup I'de 27, Grup II'de 25, Grup II'de 25 hasta bulunuyordu. İşlem yapılanların işlem öncesi VAS skorları ile işlem sonrası VAS skorları kaydedildi. Birinci ay kontrollerinde VAS skorları ve nüks oranları sorgulandı. Tüm hastalardan işlem öncesi onamlar alındı. Konservatif tedavi günde 2 defa 500 mg mikronize flavonoid 1 ay kullanıldı. Tüm hastalara lifli beslenme, yürüyüş, tuvalet eğitimi ve sıçak banyo önerildi. 2. Gün ve 1.ay kontrolleri karşılaştırıldı.

Görsel Analog Skalası (VAS) kullanılarak ağrı skoru belirlendi. VAS 0'dan 10'a kadar olan değerlerde hastalar ağrı düzeylerini belirlerler. Hasta 10 düzeyini şiddetli ağrı durumunda, 0 düzeyini ağrı olmadığında işaretler.

İstatistiksel analiz için SPSS 20.0 for Windows (SPSS Inc. Chicago, IL) programı kullanılmıştır. Elde edilen değerler ortalama±standard sapma veya sayı ve yüzde olarak verildi. Değerlendirmelerde anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir. İki grubun ölçümsel değişkenleri için verilerin parametrik koşulları taşıyıp taşımadığı Kolmogorov-Smirnov Testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Gruplar arası analiz One-Way Anova testinde değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uymayanları Mann Whitney-U testi kullanılarak gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

Bulgular

Tüm bilgiler toplandıktan sonra toplam 77 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların %45,45 (35 hasta) kadın,%54,55 (42 hasta) erkekti.27 hastaya konservatif tedavi (Grup I),25 hastaya trombektomi (Grup II), 25 hastaya eksizyon (Grup III) uygulanmıştı. Konservatif tedavide 1 ay günde 2 defa 500mg mikronize flavonoid (Daflon®) kullanıldı. Hastaların tümüne, oturma banyosu ve lokal tedavi uygulanıp, diyet önerilerinde bulunuldu.Tüm hastalar bir ay takip edildi.

Preoperatif olarak VAS skoru ortalaması arasında fark bulunmaz iken. Preoperatif VAS skorları açısından Grup II ve Grup III arasında anlamlı fark bulunmadı (p:0,279). Postoperatif 24. saat spontan ağrı için ortalama VAS skorları Grup II ve Grup III gruplarında sırası ile 4.82 ve 1.42 idi ($p<0,001$). Grup III'e göre Grup II de ağrı daha fazlaydı. İşlem süreleri açıdından değerlendirildiğinde Grup II de ameliyat süresi istatistiksel olarak daha az bulundu (p:0,09). Kanama açısından istatistiksel bir fark bulunamadı. Birinci ay kontrollerinde rekürrens insidansı Grup I de %18,5(5 hasta) ,Grup II'de (4 hasta) %15,9 ve Grup III de %4 (1 hastada) görüldü.

Tartışma

Hemoroidler her insanda bulunan kontinense yardım eden, rektumun distalindeki ven pleksuslarıdır.Erişkinlerin büyük bir kısmında görülürler. En sık sağ anterior , sağ posterior ve sol lateral bölümde yer alırlar[5]. Venöz basıncın artması, dokuların elastikiyetinin kaybolması, venlerind duvarlarında incelme olması, intrarektal veya intra abdominal basıncın artması, kronik kabılzık gibi nedenler hemoroidal hastalık oluşumundaki nedenlerdir[6].

Hemoroid tedavisi, konservatif (medikal) tedavi, cerrahi olmayan minimal girişimsel tedavi ve cerrahi tedavi olmak üzere üçe ayrılır[7]. Günlük yaşam değişiklikleri ile grade 1,2 hatta 3 hastaların kontrol altına alınması mümkündür. Günde 1-2 defa hidroterapi, diyette lifli gıddaların tüketilmesi, su içiminin arttırılması gibi öneriler verilebilir. Ayrıca hemoroidli hastalar için ideal olan yumuşak kitlesel dışkılamadır. Kabızlık da isal de hemoroidal hastalıklar için olaması gereken durumlardır. Bunun için lifli gıdalar önerilir[8].

Hemoroidlerde nonoperatif teavi metodları doku destrüksiyonlu fiksasyon metodları ve major doku fiksasyon metodlarıdır[9]. Birçok ofis bazlı prosedür (lastik bant ligasyonu, enjeksiyon skleroterapisi, kızılötesi pıhtılaşma, kriyoterapi, radyofrekans ablasyon ve lazer tedavisi gibi), derece I-II hemoroidler ve lokal anestezi ile veya lokal anestezi olmaksızın bazı derece III hemoroid vakaları için etkin bir şekilde gerçekleştirilir. Birkaç ofis tabanlı prosedür arasında, lastik bant ligasyonunun (RBL) en düşük tekrarlayan semptom insidansına ve yeniden tedavi ihtiyacına sahip olduğu görülmüştür[10].

Cerrahi olmayan tedaviye yanıt vermeyen düşük dereceli hemoroidlerde, yüksek dereceli semptomatik hemoroidlerde, boğulma ve tromboz gibi komplikasyonlu hemoroidlerde genellikle cerrahi müdahale gerekir. Hastada ameliyat gerektiren başka anorektal rahatsızlıklar varsa veya hastanın tercihine bağlı olarak hemoroid ameliyatı yapılabilir.

Şimdiye kadar, eksizyonel hemoroidektomi, III-IV derece hemoroidler ve komplike hemoroidler için temel operasyondur. Dikkat çekici bir şekilde, kapalı (Ferguson) hemoroidektomi ve açık (Milligan-Morgan) hemoroidektomi eşit derecede etkili ve güvenlidir[11-12].

Akut tromboze olmuş veya boğulmuş iç hemoroid hastaları genellikle şiddetli ağrılı ile başvurur. Hemoroid nekrotik hale gelebilir ve akabilir. Bu durumu, özellikle aşırı boğulma veya tromboz durumunda tedavi etmek oldukça zordur. İntravenöz analjezi ve ya sedasyon ile veya olmaksızın hemoroid kitlelerinin manuel olarak içeri itilmesi ağrıyı ve doku tıkanıklığını azaltmaya yardımcı olabilir. Bazı durumlarda genellikle acil hemoroidektomi gerekir. Dokular nekrotik olmadıkça, postoperatif anal striktürü önlemek için mümkün olduğunca mukoza ve anoderm korunmalıdır[13].

Tromboze İnternal-Eksternal Hemoroidler: Hemoroid içinde kan pıhtısı mevcudiyeti ile karakterize bir hemoroid komplikasyonudur. Radikal tedavisi insizyon ve drenajdır. Ağrı, kanama yoksa, tromboz bulguları

çok şiddetli değilse, nonoperatif tedavi, 4-6 hafta süre ile uygulanabilir[14]. Bizim çalışmamızda Grup I bu şekilde tedavi edildi.

Tromboze eksternal hemoroid, muhtemelen en sık teşhis edilen anorektal "acil durumlardan" biridir ve eksizyon, sıklıkla gerçekleştirilen bir anorektal acil operasyondur[15]. Yüksek insidansa rağmen, tromboze dış hemoroidlerin cerrahi tedavisi ile ilgili yayınların çok az olması şaşırtıcıdır.

Tromboze hemoroidler, yatırılarak[16], 3 veya 4 kadranlı hemoroidektomi ile[17] genel,spinal veya epidural aneztezi ile ve eksizyon ile tedavi edilebilir[18]. Biz çalışmamızda klasik 1 cm lik kesi ile trombektomi ve tromboze dokunun tamamen eksizyonu teknilerini kullandık.

Tromboze hemoroidlerin tedavilerinin karşılaştırıldığı çok az sayıda yayın bulunabildi. Ganchrow ve ark.[19] yapmış olduğu çalışmada lokal anestezi ile tromboze hemoroidlerin çıkarılması yapılmış ve sonuçları incelenmiştir. Eksizyonun düşük nüks oranlarına sahip ve ofis şartlarında uygulanabilecek bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde nüks oranları düşük olarak bulunmuştur.

Sonuç

Tromboze hemoroid tedavisi tartışmalı bir durumdur. Bu çalışmamızda tedavi seçeneklerimizi karşılaştırdık. Cerrahi rezeksiyonda kanama ve postop ağrı değerleri yüksek olarak görünse de nüks açısından en iyi sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır. Daha geniş vaka serileri ile çalışmalar yapılması daha iyi sonuçlar verebilir.

Kaynaklar:

1. Keighley M.R.B., Williams N.S. Hemorrhoidal Disease "Surgery of the Anus, Rectum &Colon Vol-J 3rd edition W.B.Saunders, London, 1993; 351-427.
2. Abramowitz, L., Sobhani, I., Benifla, J. L., Vuagnat, A., Daraï, E., Mignon, M., & Madelenat, P. (2002). Anal fissure and thrombosed external hemorrhoids before and after delivery. Diseases of the colon & rectum, 45(5), 650-655.
3. Aydın, E. (2017). Primigravid Gebelerde Hemoroidal Hastalıkların Sıklık ve Sonuçları.
4. Crichton, N. (2001). Visual analogue scale (VAS). J Clin Nurs, 10(5), 706-6.
5. Lohsiriwat V. Hemorrhoids: from basic pathophysiology to clinical management. World J Gastroenterol. 2012;18:2009-17
6. Saraç F. Approach to hemorrhoid in children: Retrospective evaluation of our patients . Çoc. Cer. Derg. 2020;34(1):9-13
7. Ganz RA. The evaluation and treatment of hemorrhoids: a guide for the gastroenterologist. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11:593-603.
8. Ersan Y, Yavuz N, Ergüney S, Kuşaslan R. Medical treatment of the hemorrhoids. Cerrahpaşa J Med 2004; 35: 188-193.
9. Corman M; Hemorrhoids; Colon and Tectal Surgery,1993: p 54-115
10. MacRae HM, McLeod RS. Comparison of hemorrhoidal treatment modalities. A meta-analysis. Dis Colon Rectum. 1995;38:687–694.
11. Ho YH, Buettner PG. Open compared with closed haemorrhoidectomy: meta-analysis of randomized controlled trials. Tech Coloproctol. 2007;11:135–143
12. Arbman G, Krook H, Haapaniemi S. Closed vs. open hemorrhoidectomy--is there any difference? Dis Colon Rectum. 2000;43:31–34.
13. Lohsiriwat V. (2015). Treatment of hemorrhoids: A coloproctologist's view. World journal of gastroenterology, 21(31), 9245–9252.
14. Brief J.W., Zimmerman DD., Schouten W.R. Treatment of acute strangulated hemorrhoid by topical application of isosorbide dinitrate oinment Int J Colorectal Dis, 2000; 15: 253-254.
15. Grosz CR. A surgical treatment of thrombosed external hemorrhoids. Dis Colon Rectum 1990;33:249–50.
16. Barrios G, Khubchandani M. Urgent hemorrhoidectomy for hemorrhoidal thrombosis. Dis Colon Rectum 1979; 22:159–61.
17. Blessing H, Schla¨pfer HU, Ammann JF. Notfallma¨ssige ha¨morrhoidektomie bei akuter ha¨morrhoidalthrombose. Helv Chir Acta 1982;49:861–5
18. Ganchrow MI, Bowman HE, Clark JF. Thrombosed hemorrhoids: a clinicopathologic study. Dis Colon Rectum 1971;14:331–40.

19. Jongen, J., Bach, S., Stübinger, S. H., & Bock, J. U. (2003). Excision of thrombosed external hemorrhoid under local anesthesia. Diseases of the colon & rectum, 46(9), 1226-1231.

Presentation ID/Sunum No= 213

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Varikosel Dereceleri Arasında Sperm Vitalite ve Morfolojilerin Karşılaştırılması

Halil Çağrı AYBAL[1], Çiğdem ELMAS[2], Halil BAŞAR[3]

[1](Exp. Dr.); Kahramankazan Hamdi Eriş Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara-Türkiye, halilcagri@gmail.com
[2](Prof. Dr.); Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji A.B.D., Ankara-Türkiye, cigdeme@gazi.edu.tr
[3](Prof. Dr.); Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM, Üroloji Kliniği, Ankara-Türkiye, hbasar@hotmail.com

Özet

Giriş-Amaç: Erkeklerde primer ve sekonder infertilitenin en sık sebebi varikoseldir. Çalışmamızda varikosel hastalarında spermlerin vitalite ve morfolojisini Eosin/ Nigrosin boyası ve Diff - Quick testiyle değerlendirerek varikosel dereceleri arasındaki vitalite ve morfoloji farklılığının belirlenmesini amaçladık. Gereç ve Yöntemler: 01 Mart 2019 ile 01 Haziran 2019 tarihleri arasında inferitilite şikayetiyle başvuran toplam 72 hasta çalışmaya dahil edildi. Birinci derece olan varikosel hastaları grup 1, ikinci derece olan hastalar grup 2 ve üçünce derece varikosel hastaları grup 3 içinde değerlendirildi. Fizik muayeneyle varikosel tanısı alan hastaların spermiogram verileri üç varikosel derecesi arasında karşılaştırıldı. Sperm morfolojilerinin Teratozoopermi İndeksi (TZI) ve Sperm Deformite İndeksi (SDI) değerleri hesaplanarak gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırma yapıldı. Bulgular: Sperm morfoloji parametreleri ve vitalite oranları gruplar arasındaki ayrı ayrı değerlendirmeye göre normal morfolojiye sahip sperm yüzdeleri, baş anomali sayısı, boyun anomali sayısı, kuyruk anomali sayısı, ARS'ya sahip sperm sayısı ile TZI ve SDI değerleri açısından karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p< 0,05$). Sperm vitalite oranları açısından karşılaştırıldığında grup 1 ve 2 ile grup 1 ve 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilirken; grup 2 ve 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sonuç: Çalışmamızda varikosel derecesi arttıkça SDI ve TZI'lerinin arttığını tespit ettik. Varikoseli olan hastalarda sperm morfolojilerini değerlendirmede TZI ve SDI'lerin kullanılmasının hastaların cerrahiye ya da in vitro fertilizasyona yönlendirilmesinde yarar sağlayarak zaman kaybını önleyebileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Derece, morfoloji, varikosel, vitalite.

Comparison of Sperm Vitality And Morphology Between Varicocele Grades

Abstract

Introduction-Aim: Varicocele is the most common cause of primary and secondary infertility in men. In our study, we aimed to determine that the vitality and morphology difference between varicocele grades by evaluating sperm vitality and morphology in varicocele patients with Eosin / Nigrosin stain and Diff-Quick test. Material-Method: Total of 72 patients who applied with the complaint of infertility between 01 March 2019 and 01 June 2019 were included in the study. First degree varicocele patients were evaluated in group 1, second degree patients were eveluated in group 2 and third degree varicocele patients were eveluated in group 3. Spermiogram data of varicocele patients diagnosed by physical examination were compared between three varicocele grades. Teratozoospermia Index (TZI) and Sperm Deformity Index (SDI) values of

sperm morphologies were calculated and statistical analyze was made between groups. Results: Sperm morphology parameters and vitality ratios were analyzed separately between the groups. There was a statistically significant difference was found between the three groups in terms of sperm percentages with normal morphology, number of head anomalies, number of neck anomalies, number of tail anomalies, number of sperms with ARS, TZI and SDI values ($p < 0,05$). While there was a statistically significant difference was found between group 1/ 2 and groups 1/ 3 in terms of sperm vitality rates; there was no statistically significant difference between groups 2 and 3. Conclusion: In our study, we determined that SDI and TZI values increased as varicocele grade increased. We think that while evaluating sperm morphology in patients with varicocele, using of TZI and SDI is helpful in determining whether patients are referred to varicocele surgery or in vitro fertilization.

Keywords: Grade, morphology, varicocele, vitality.

GİRİŞ-AMAÇ

İnfertilitenin tanımı Amerika Üreme Tıbbı Derneği (ASRM) tarafından; düzenli, korunmasız ilişkilere rağmen 12 ay içinde gebelik görülmemesi şeklinde tanımlanmıştır. Normal çiftlerin korunmasız ilişkiyle 6 ay içinde %60-75'inin; 1 yılda %90'ının gebe kalabileceği gösterilmiştir (1). Eski çalışmalarda infertilite olgularının %30-40'ının hem erkek hem de kadın faktörlü olduğu; %20'sinin tek başına erkek faktörlü olduğu şeklindeydi (2). Daha sonra yapılan çalışmalarda infertilitenin tanı ve tedavisindeki ilerlemelere rağmen, erkek faktörünün infertilitede % 50'den fazla rolü olduğu gösterilmiştir (3).

Erkeklerde primer ve sekonder infertilitenin en sık sebebi varikoseldir. Varikosel; gonadal venlerdeki yetersiz valv mekanizmasından dolayı ayakta dururken testiküler venlerdeki geri akımla venlerin kıvrılması sonucu oluşur. Sol testiküler venin sol renal vene açılı girişi sonucunda oluşan türbülan akımdan dolayı varikosel sol tarafta daha fazla görülmektedir (4).

İleri derecede düşük motilite varlığında nekrospermi veya ölü sperm hücrelerinin varlığı akla gelmektedir. Bu durumda sperm vitalite testi yapılması gerekir (5). Vitalite testinde Eozin/Nigrosin veya hipoozmotik şişme testi kullanılabilir. Eosin/Nigrosin testinde hücre membranı sağlam olan canlı sperm, boyayı almayacak ve boyanmadan kalacaktır. Bu test hareketsiz spermi nekrospermiden ayırt etmede yararlıdır (6).

Sperm morfolojisinin değerlendirilmesi; subjektif özellik taşıdığı için standardizasyonu en zor olan sperm parametresidir. Morfoloji değerlendirmesinin gebeliğin gerçekleşmesinde prediktif değeri yüksek olduğu için infertil erkeğin değerlendirilmesinde büyük öneme sahiptir. Sperm morfolojisini değerlendirmede en sık Kruger kriterleri ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterleri kullanılır. Teratozoospermisi olan erkek hastada infertilitenin düzeltilebilir nedeni saptanmamışsa; çiftler intrauterin inseminasyondan (IUI) ziyade, IVF veya ICSI'a yönlendirilebilir. Sperm morfolojisini saptamak çocuk sahibi olmak isteyen bireylerin sorununu çözmede belirleyici rol oynamaktadır (7).

Çalışmamızda varikosel dereceleri arasındaki sperm vitalite ve morfoloji farklılığını Eosin/ Nigrosin boyası ve Diff - Quick testiyle değerlendirdik. Varikosel dereceleri arasındaki canlılık ve morfoloji farklılığının belirlenmesini amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu'nun 06/02/2019 tarih ve 2019-02/196 numaralı onayı ile Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Üroloji Kliniği'nde yapılan randomize prospektif çalışmadır. Çalışmamıza 01 Mart 2019 ile 01 Haziran 2019 tarihleri arasında inferitilite şikayetiyle başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden toplam 72 hasta dahil edildi.

Fizik muayenede valsalva manevrası ile spermatik kordda venöz dilatasyon/geri akım palpe edilen hastalar 1. derece; palpasyonla spermatik kordaki ven dilatasyonu hissedilen hastalar 2. derece ve inspeksiyonla venöz dilatasyon görülen hastalar 3. derece olarak değerlendirildi. Birinci derece olan varikosel hastaları grup 1, ikinci derece olan hastalar grup 2 ve üçünce derece varikosel hastaları grup 3 içinde değerlendirildi. Varikosel tanısı alan hastaların spermiogram verileri üç grup arasında karşılaştırıldı.

Gönüllülerin çalışmaya alınma kriterleri; 18-65 yaş arası erkek, infertil olan gönüllü tüm hastalar çalışmaya dahil edildi.

Gönüllülerin çalışmadan çıkarılma kriterleri; varikoselektomi operasyonu öyküsü olan, sekonder infertilite öyküsü, 3 günden az veya 7 günden fazla cinsel perhiz öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Sperm Morfolojisi Değerlendirilmesi

Sperm morfolojisinin değerlendirilmesinde Diff-Quick boyası kullanıldı. Toplam 72 olguya Diff-Quick boyama yöntemi ile normal sperm, baş anomalisi, boyun anomalisi, kuyruk anomalisi ve anormal rezidüel sitoplazma yüzdelerinin ortalaması hesaplandı. Sperm morfolojisinin değerlendirilmesinde WHO kriterleri kullanıldı.

Diff-Quick Testi Boyama Prosedürü

Diff-Quick hızlı boyama kiti içinde; fiksatif reaktifi, 1. boyama çözeltisi ve 2. boyama çözeltisi bulunmaktadır. Fiksatif reaktifi metanol içinde çözünmüş triarilmetan boyasıdır. Birinci boyama çözeltisinde eosin y'nin tamponlu çözeltisi, ikinci boyama çözelti içerisinde metilen mavisi ve azure A'dan oluşan tiazin çözeltisi bulunmaktadır.

-Semen numunesinden 50 µL örnek pipetle alındı. Lam üzerine yayma preparatı hazırlandı ve havada kurumaya bırakıldı

-Tüm aşamalarda lam emici filtre kâğıdı üzerine dikilerek fazla çözelti akıtıldı.

-Lam tespit çözeltisi içinde 10 saniye tutuldu.

-Lam art arda 1. ve 2. boyama çözeltisine 5'er saniye batırıldı.

-Distile su içinde fazla boyayı atmak için 1 dakika batırılarak fazla çözelti emici filtre kağıdına akıtıldı.

Sperm Vitalitesi Değerlendirilmesi

Sperm vitalite değerlendirilmesinde Eosin ve Nigrosin boyaları kullanıldı. Spermlerin canlılık derecesi semen numunesi sıvılaşır sıvılaşmaz 30.-60. dakikalar arasında değerlendirildi. Toplam 72 olguya Eosin/Nigrosin boyama yöntemiyle canlı ve ölü spermlerin yüzdelerinin ortalaması hesaplandı. Sperm vitalite değerlendirilmesinde WHO kriterleri kullanıldı.

Eosin-Nigrosin Testi Boyama Prosedürü

-Semen numunesi iyice karıştırıldı.

-Semen numunesinden 50 µl örnek pipetle alındı ve eşdeğer hacimde eosin-nigrosin süspansiyonuyla test tüpü içinde karıştırılarak 30 saniye beklendi.

-Semen numunesi yeniden karıştırıldı.

-Süspansiyondan 1 damla alarak, lam üzerine yayma preparatı hazırlandı ve havada kurumaya bırakıldı.

-Kuruduktan hemen sonra preperat incelenmeye başlandı.

-Aydınlık alanlı optik altında 40x büyütmede ve immersiyon yağıyla incelendi.

-Boyayı tutan ölü hücreler veya boya tutmamış canlı hücreler sayıldı.

-Her iki eş örnekte, kabul edilebilir düzeyde düşük örneklem hatası sağlamak için 200 sperm değerlendirildi.

-Lamlarda ikişer kez hazırlanan canlı hücrelerin ortalaması ve iki yüzde değer arasındaki farklılık hesaplandı.

-Yüzdeler arasındaki farklılık kabul edilebilir düzeylerde ise, canlı spermlerin ortalama yüzdesi kayıt formuna en yakın tamsayı şeklinde işlendi. Farklılık çok yüksekse, aynı örnekten iki taze preparat hazırlanarak değerlendirme tekrarlandı.

Grupların Karşılaştırılması:

Varikosel derecelerinin pH derecesi, viskozite özelliği, sperm motilite verileri kayıt formuna yazılarak kaydedildi. Morfoloji ve vitalite değerlendirilmesi sonrasında 3 gruptaki spermlerin canlılık oranları, normal sperm morfoloji yüzdesi, baş anomalisi, boyun anomalisi, kuyruk anomalileri ve anormal rezidüel sitoplazma verileri kayıt formuna yazılarak kaydedildi. Sperm morfoloji parametreleri TZI ve SDI ile hesaplanarak kayıt formuna kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Örneklem büyüklüğü ve standart etki büyüklüğü hesaplanırken bu konu ile ilgili önceden yapılmış olan bir çalışmadaki (Chhabra T, Dalal S, Prakash S, Nara N, Bhatia C, Beniwal JP. Effect of varicocelectomy on seminogram in patients with clinical varicocele. Int Surg J. 2018 May;5(5):1831-1837) değerler referans alınarak %5 hata payı, %80 güç ile standart etki büyüklüğü 0,48 olarak belirlenmiş olup çalışmaya 72 hasta alınması planlandı. Tüm veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 23.0 istatistik programı kullanılarak analiz edildi. Çalışma kapsamında toplanan veriler ortalama ± standart sapma ve çeyrekler arası fark (IQR) biçiminde özetlendi. Tüm veriler programa girildikten sonra öncelikle verilerin dağılımlarına Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk normalite testi ile bakıldı. Normal dağılan veriler parametrik testler ile normal dağılmayan veriler ise non-parametrik (parametrik olmayan) testler ile değerlendirildi. Sayısal verilerin değerlendirilmesinde parametrik dağılanlar One-Way ANOVA ve Student t-test, non-parametrik dağılanlar ise Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testleri ile değerlendirildi. Gruplar arası korelasyonu analizde parametrik test ön şartları sağlandığında Pearson Korelasyon testi; sağlanmadığında Spearman Korelasyon testi kullanıldı. Analiz sonuçlarında $p<0,05$ altında ise istatistiksel anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşları grup 1'de 29,5 ± 5,97; grup 2'de 31,5 ± 6,55 ve grup 3'te 27 ± 6,78 yıldı. Gruplar arasında yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p= 0,15). Grup 1'deki hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) 25,46 ± 1,97; grup 2'deki hastaların 24,99 ± 2,27 ve grup 3'teki hastaların VKİ'i 25,74 ± 2 idi. Gruplar arasında VKİ açısından anlamlı fark saptanmadı (p= 0,42). Gruplardaki hastaların yaş ve VKİ arası ilişkiler Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Grupların Demografik Verilerinin Değerlendirilmesi

	Grup 1 (N:24)	Grup 2 (N: 24)	Grup 3 (N:24)	p - değeri
Yaş	29,5 ± 5,97	31,5 ± 6,55	27 ± 6,78	0,15
VKİ*	25,46 ± 1,97	24,99 ± 2,27	25,74 ± 2	0,42

*Student t-test ile; diğerleri Mann Whitney U test ile analiz edildi

N: Hasta sayısı, VKİ: Vücut kitle indeksi

p< 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

Hastaların spermiogram verileri değerlendirildiğinde grup 1'deki hastaların sperm hacmi 3±1,47 mL, grup 2'deki hastaların sperm hacmi 4 ± 1,67 mL ve grup 3'teki hastaların sperm hacmi 3±1,7 mL olarak tespit edildi. Üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p= 0,18). Hastaların spermlerinin likefaksiyon zamanları değerlendirildiğinde grup 1'deki hastaların 30 ± 6,88 dk, grup 2'deki hastaların 30 ± 7,58 dk ve grup 3'teki hastaların likefaksiyon zamanları 30 ± 3,8 dk olarak tespit edildi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p= 0,56). Üç grubun pH değeri ortalaması 8'di ve gruplar arasında istatsitiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=1). Hastalar toplam sperm sayısı açısından değerlendirildiğinde grup 1'deki hastaların 60 ± 44,89 milyon, grup 2 'deki hastaların 40 ± 64,88 milyon ve grup 3 'teki hastaların toplam sperm sayıları 25 ± 43,59 milyon olarak tespit edildi. Üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p= 0,09). Hastaların sperm hareketlilik yüzdeleri yavaş ileri hareketli, hızlı ileri hareketli, yerinde hareketli ve hareketsiz olarak gruplar arasında ayrı ayrı değerlendirildi. Hızlı ileri hareketli sperm yüzdeleri grup 1'de %30 ± 12,97; grup 2'de %10 ± 6,91 ve grup 3'te %5 ± 6,19 idi. Yavaş ileri hareketli sperm yüzdeleri grup 1'de %30 ± 11,22; grup 2'de %20 ± 8,68 ve grup 3'te %10 ± 7,29 idi. Yerinde hareketli sperm yüzdeleri grup 1'de %20 ± 9,54; grup 2'de %25 ± 10,37 ve grup 3'te %25 ± 15,21 idi. Hareketsiz sperm yüzdeleri grup 1'de %10 ± 16,99; grup 2'de %40 ± 18,97 ve grup 3'te %55 ± 18,99 idi. Hızlı ileri hareketli, yavaş ileri hareketli ve hareketsiz spermlerin yüzdeleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p= 0,001). Yerinde hareketli sperm yüzdeleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p= 0,64). Gruplardaki hastaların spermiogram parametreleri arasındaki karşılaştırmalar Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2. Grupların Spermiogram Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Grup 1 (N:24)	IQR	Grup 2 (N: 24)	IQR	Grup 3 (N:24)	IQR	p-değeri
Hacim (mL)	3±1,47	2	4 ± 1,67	1,7	3±1,7	2	0,18
Likefaksiyon (dk)	30 ± 6,88	10	30 ± 7,58	8	30 ± 3,8	0	0,56
Ph	8	0	8	0	8	0	1
Toplam Sperm Sayısı	60 ± 44,89	62,5	40 ± 64,88	79,7	25 ± 43,59	63	0,09
Hızlı İleri Hareketli(%)	30 ± 12,97	30	10 ± 6,91	10	5 ± 6,19	8	**0,001**
Yavaş İleri Hareketli(%)	30 ± 11,22	20	20 ± 8,68	18	10 ± 7,29	5	**0,001**
Yerinde Hareketli(%)	20 ± 9,54	19	25 ± 10,37	10	25 ± 15,21	29	0,64
Hareketsiz(%)	10 ± 16,99	20	40 ± 18,97	24	55 ± 18,99	31	**0,001**

Kruskal Wallis test ile istatistiksel analiz yapıldı

ARS: Anormal Rezidüel Sitoplazma; IQR: Interquartile Range; N: hasta sayısı

$p< 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

Hastaların sperm morfolojileri ve vitaliteleri değerlendirildiğinde grup 1'deki hastaların sperm vitalite yüzdesi %80 ± 13,26; grup 2'deki hastaların %60 ± 14,21 ve grup 3'teki hastaların vitalitesi %60 ± 15,48 olarak tespit edildi. Üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p= 0,004). Resim 1 ve 2'de Eosin/Nigrosin boyasıyla canlı ve cansız spermler gösterilmiştir. Normal morfolojiye sahip yüzdesinin grup 1'de %60 ± 44,89; grup 2'de %40 ± 64,88 ve grup 3'te %25 ± 43,59 olduğu tespit edildi. Baş anomalisi açısından gruplar değerlendirildiğinde grup 1'de 87 ± 22,16; grup 2'de 116 ± 15,79 ve grup 3'teki 136 ± 24,93 spermde baş anomalisi tespit edildi. Boyun anomalisi açısından gruplar değerlendirildiğinde grup 1'de 30 ± 13,6; grup 2'de 46 ± 12,77 ve grup 3'te 68 ± 10,37 spermde boyun anomalisi tespit edildi. Kuyruk anomalisi açısından gruplar değerlendirildiğinde grup 1'de 6 ± 4,75; grup 2'de 12 ± 4,87 ve grup 3'te 46 ± 10,9 spermde kuyruk anomalisi tespit edildi. Resim 3, resim 4 ve resim 5'te Diff-Quick testiyle sperm boyun ve kuyruk defektlerinin gösterilmiştir. Gruplardaki ARS'sı olan spermler değerlendirildiğinde grup 1'de 6 ± 4,76; grup 2'de 12 ± 4,35 ve grup 3'te 40 ± 8,81 spermde boyun anomalisi tespit edildi. TZI açısından gruplar değerlendirildiğinde grup 1'dekilerin TZI değerinin 1,03 ± 0,07; grup 2'dekilerin 1,09 ± 0,08 ve grup 3'tekilerin 1,71 ± 0,11 olduğu tespit edildi. SDI açısından gruplar değerlendirildiğinde grup 1'dekilerin SDI değerinin 0,66 ± 0,21; grup 2'dekilerin 0,99 ± 0,16 ve grup 3'tekilerin 1,64 ± 0,17 olduğu tespit edildi. Normal morfoloji yüzdesi, baş anomali sayısı, boyun anomali sayısı, kuyruk anomali sayısı, ARS'lı sperm sayısı, SDI ve TZI değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p= 0,001). Gruplardaki hastaların spermiogram morfoloji parametreleri ve vitalite oranları arasındaki karşılaştırmalar Tablo 3'te gösterilmektedir.

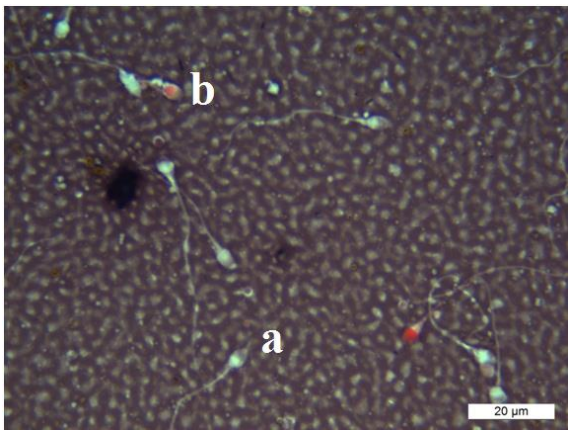
Tablo 3. Grupların Morfoloji ve Vitalite Parametrelerinin Değerlendirilmesi

	Grup 1 (N:24)	IQR	Grup 2(N: 24)	IQR	Grup 3 (N:24)	IQR	p - değeri
Normal Morfoloji(%)	60 ± 44,89	23	40 ± 64,88	9	25 ± 43,59	7	**0,001**
Baş Anomalisi (N)	87 ± 22,16	26	116 ± 15,79	23	136 ± 24,93	24	**0,001**
Boyun Anomalisi (N)*	30 ± 13,6	18	46 ± 12,77	17	68 ± 10,37	17	**0,001**
Kuyruk Anomalisi (N)	6 ± 4,75	5	12 ± 4,87	6	46 ± 10,9	8	**0,001**
ARS (N)	6 ± 4,76	5	12 ± 4,35	5,5	40 ± 8,81	7	**0,001**
TZI	1,03 ± 0,07	0,08	1,09 ± 0,08	0,07	1,71 ± 0,11	0,13	**0,001**
SDI	0,66 ± 0,21	0,2	0,99 ± 0,16	0,17	1,64 ± 0,17	0,12	**0,001**
Vitalite (%)	80 ± 13,26	10	60 ± 14,21	10	60 ± 15,48	10	**0,004**

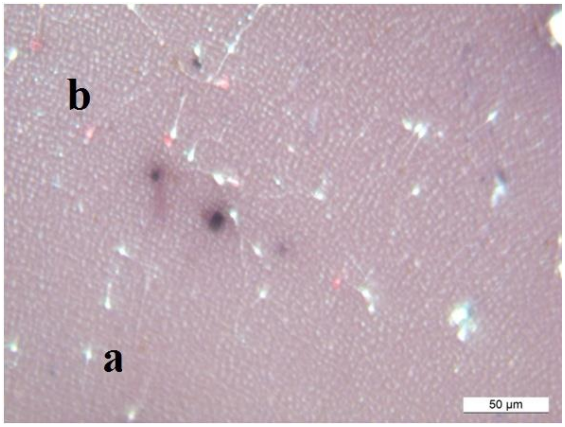
Kruskal Wallis test ile istatistiksel analiz yapıldı

ARS: Anormal Rezidüel Sitoplazma; IQR: Interquartile Range; N: hasta sayısı

p< 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir



Resim 1. Eosin/Nigrosin boyasıyla grup 1'deki hastanın canlı ve cansız spermlerin gösterilmesi(x100) a: canlı sperm; b: ölü sperm



Resim 2. Eosin/Nigrosin boyasıyla grup 3'teki hastanın canlı ve cansız spermlerin gösterilmesi(x40) a: canlı sperm; b: ölü sperm

Sperm morfoloji parametreleri ve vitalite oranları gruplar arasında ayrı ayrı değerlendirildi. Normal morfolojiye sahip sperm yüzdeleri açısından karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p= 0,001). Baş anomali sayısı açısından karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p= 0,001). Kuyruk anomali sayısı açısından karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (sırasıyla p= 0,001, p= 0,001 ve p= 0,008). Anormal rezidüel sitoplazmaya sahip sperm sayısı açısından karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p= 0,001). TZI değeri açısından gruplar karşılaştırıldığında grup 1 ve 2 ile grup 1 ve 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (sırasıyla p= 0,012; p= 0,001 ve p= 0,001). SDI değeri açısından gruplar karşılaştırıldığında üç grup arasında arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p= 0,001). Sperm vitalite oranları açısından karşılaştırıldığında grup 1 ve 2 ile grup 1 ve 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla p= 0,001 ve p= 0,002). Grup 2 ve 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p= 0,6). Gruplar arasındaki spermiogram morfoloji parametreleri ve vitalite oranları arasındaki karşılaştırmalar Tablo 4'te gösterilmektedir.

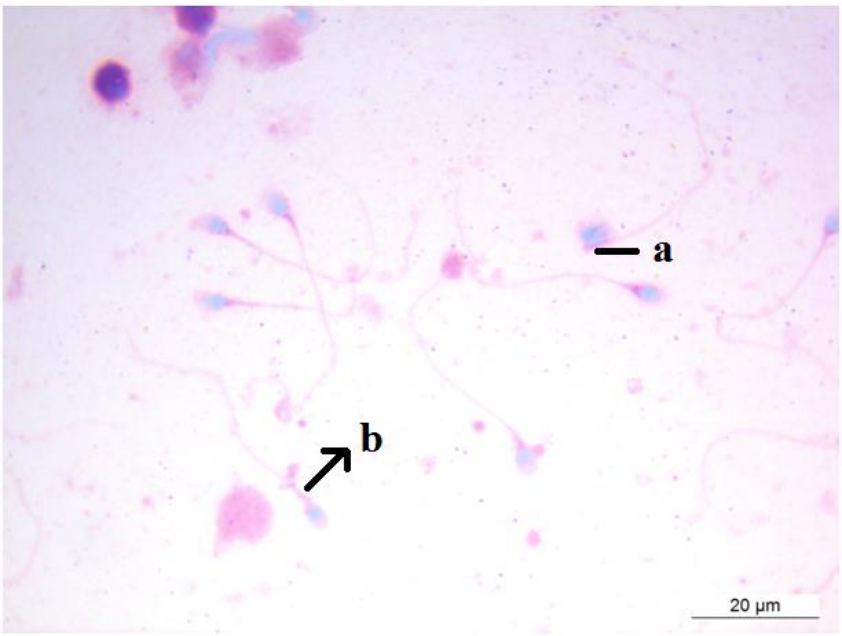
Tablo 4. Gruplar Arası Morfoloji ve Vitalite Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Grup 1 ve 2	Grup 1 ve 3	Grup 2 ve 3
Normal Morfoloji (%)	**0,001**	**0,001**	**0,001**
Baş Anomalisi (N)	**0,001**	**0,001**	**0,001**
Boyun Anomalisi (N)	**0,001**	**0,001**	**0,001**
Kuyruk Anomalisi (N)	**0,001**	**0,001**	**0,001**
Anormal Rezidüel Sitoplazma (N)	**0,001**	**0,001**	**0,001**
TZI	**0,012**	**0,001**	**0,001**
SDI	**0,001**	**0,001**	**0,001**
Vitalite (%)	**0,001**	**0,002**	0,6

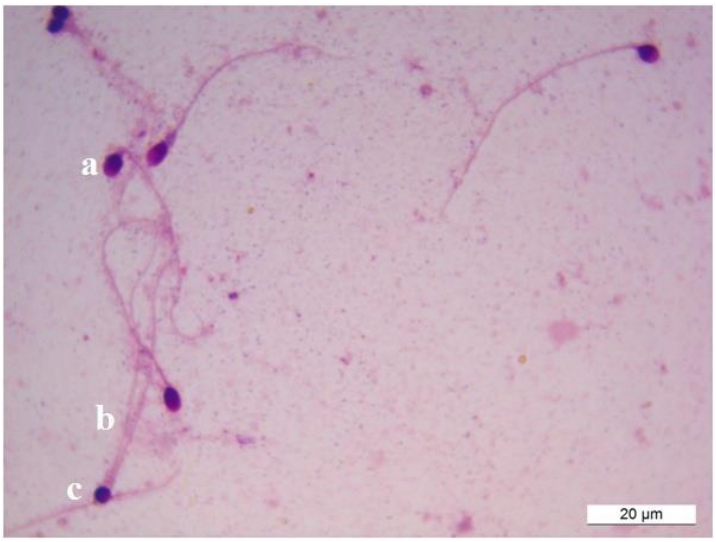
Mann Whitney U test ile istatistiksel analiz yapıldı

N: hasta sayısı; SDI: Sperm Deformite İndeksi; TZI: Teratozoospermi İndeksi

p< 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir



Resim 3. Diff-Quick testiyle grup 2'deki hastanın sperm boyun ve kuyruk defektlerinin gösterilmesi(x100) a: boyun defekti; b: kuyruk defekti



Resim 4. Diff-Quick testiyle grup 3'teki hastanın sperm baş, boyun ve kuyruk defektlerinin gösterilmesi(x100) a: boyun defekti; b: kuyruk defekti; c baş defekti

Sperm morfoloji parametreleri ve vitalite oranları arasındaki korelasyon grup 1 ve 2; grup 1 ve 3; grup 2 ve 3 arasında ayrı ayrı değerlendirildi. Normal morfolojiye sahip sperm yüzdeleri açısından karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p= 0,001). Baş anomali sayısı açısından karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p= 0,001). Boyun anomali sayısı açısından karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p= 0,001). Kuyruk anomali sayısı açısından karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p= 0,001). Anormal rezidüel sitoplazmaya sahip sperm sayısı açısından karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p= 0,001). TZI değeri açısından gruplar karşılaştırıldığında grup 1 ve 2; grup 1 ve 3; grup 2 ve 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (sırasıyla p= 0,01, p= 0,001 ve p= 0,001). SDI değeri açısından gruplar karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p= 0,001). Sperm vitalite oranları açısından korelasyon karşılaştırıldığında grup 1 ve 2 ile grup 1 ve 3 arasında istatistiksel olarak

anlamlı fark saptandı (sırasıyla p= 0,011 ve p= 0,001). Grup 2 ve 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p= 0,61). Gruplar arasındaki spermiogram morfoloji parametreleri ve vitalite oranlarının korelasyonu Tablo 5'te gösterilmektedir.

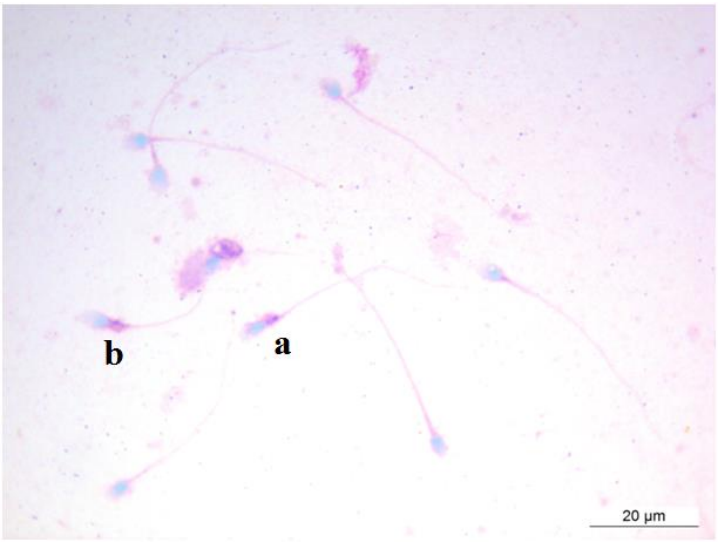
Tablo 5. Gruplar Arası Sperm Morfoloji ve Vitalite Parametrelerinin Korelasyonu

	Grup 1 ve 2	rho faktörü	Grup 1 ve 3	rho faktörü	Grup 2 ve 3	rho faktörü
Normal Morfoloji (%)	**0,001**	- 0,57	**0,001**	- 0,71	**0,001**	- 0,46
Baş Anomalisi (N)	**0,001**	0,55	**0,001**	0,84	**0,001**	0,82
Boyun Anomalisi (N)*	**0,001**	0,54	**0,001**	0,82	**0,001**	0,68
Kuyruk Anomalisi (N)	**0,001**	0,48	**0,001**	0,85	**0,001**	0,82
ARS (N)	**0,001**	0,48	**0,001**	0,85	**0,001**	0,81
TZI	**0,01**	0,36	**0,001**	0,86	**0,001**	0,86
SDI	**0,001**	0,54	**0,001**	0,85	**0,001**	0,81
Vitalite (%)	**0,011**	- 0,36	**0,001**	- 0,45	0,61	- 0,07

*Student t-testile analiz edildi; diğerleri Mann Whitney U testi ile istatistiksel analiz yapıldı

ARS: Anormal Rezidüel Sitoplazma; N: hasta sayısı; SDI: Sperm Deformite İndeksi; TZI: Teratozoospermi İndeksi

p< 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir



Resim 5. Diff-Quick testiyle grup 3'teki hastanın sperm baş ve boyun defektlerinin gösterilmesi(x100) a: baş defekti; b: anormal rezidüel sitoplazma

TARTIŞMA

Spermium morfolojisi, infertilite durumunu en iyi biçimde gösteren parametredir. Morfolojik açıdan anormal spermatozoalarda baş, orta veya ana parçanın kombinasyonları şeklinde birden fazla defekt görülebilir. Çok girişli sistemde değerlendirilen sperm sayısına göre anormal spermlerin ortalama sayısı verilir. Çok girişli sistemde baş, orta parça ve ana parça anormalliklerinin kayıtlarından SDI, MAI ve

TZI'leri elde edilebilir. Bu indekslerden MAI ve TZI'lerinin in vivo fertilizasyonla; SDI'nin IVF'la korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Aynı zamanda bu indekslerin bazı patolojik durumların değerlendirmesinde de yararlı olabileceği WHO tarafından önerilmiştir (8). Biz çalışmamızda varikosel dereceleri arasındaki morfolojileri SDI ve TZI'leri ile değerlendirerek üç varikosel derecesindeki morfoloji farklılığını araştırmayı amaçladık.

Vivas-Acevedo ve diğerlerinin yayınladığı çalışmada varikosel derecesinin ve hastaların yaşının sperm parametreleri üzerine etkisini araştırılmış. Varikoseli olmayan ve normospermik 155 hasta ile 363 varikosel hastası çalışmaya dahil edilmiş. Artan yaş ve varikosel derecesi ile anormal morfolojili sperm sayısının arttığı; sperm motilite yüzdesinin ve vitalite yüzdesinin azaldığı gösterilmiş. Birinci derece varikoselli hastalarda en çok sperm motilite yüzdesinin etkilendiği ve bunu sperm morfoloji yüzdesinin takip ettiği gösterilmiş. İkinci derece varikoselde sperm motilite ve anormal morfolojili sperm yüzdesinin birlikte etkilendiği gösterilmiş. İkinci derece varikoseli olan hastalarda oligoastenozoospermi yüzdesinin %15,3 olduğu belirtilmiş. Üçüncü derece varikoseli olan hastalarda en çok sperm morfolojisinin etkilendiği gösterilmiş. Bizim çalışmamızda hastaların ortalama yaşları varikosel derecesi 1 olan hastalarda 29,5 ± 5,97; varikosel derecesi 2 olan hastalarda 31,5 ± 6,55 ve derecesi 3 olan hastalarda 27 ± 6,78 yıldı. Gruplar arası yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p= 0,15) (9).

Preopertif hasta verilerinin postoperatif semen parametrelerini belirleyeciliği ilgili çalışmalar mevcuttur. Wang ve diğerlerinin yayınladığı 44 hastayı içeren çalışmada preoperatif varikosel derecesinin postoperatif semen parametreleri üzerine etkisi araştırılmış. Üç grup birlikte değerlendirildiğinde sperm motilite yüzdesinin ve sperm sayısının arttığı gösterilmiş (sırasıyla p< 0,001 ve p= 0,02). Normal morfolojili sperm yüzdesi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiş (p= 0,2). İkinci ve 3. derece varikoseli olan hastaların verileri karşılaştırıldığında sperm motilite değişim yüzdesi ve sperm sayı değişim yüzdesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gösterilmiş (sırasıyla p=0,65 ve p= 0,4) (10). Çalışmada hastaların preoperatif verileri farklı varikosel dereceleri arasında karşılaştırılmamış olup sadece sperm parametrelerinin varikoselektomi sonrası değişimi karşılaştırılmış. Biz çalışmamızda gruplar arasındaki sperm motilitesi hızlı ileri hareketli, yavaş ileri hareketli ve hareketsiz spermlerin yüzdeleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit ettik (p= 0,001). Normal morfolojiye sahip sperm yüzdeleri açısından karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit ettik (p= 0,001). Sperm vitalite oranları açısından karşılaştırıldığında grup 1 ve 2 ile grup 1 ve 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit ettik (sırasıyla p= 0,004 ve p= 0,001). Grup 2 ve 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilemedi (p= 0,6).

Çoklu sperm girişleri ile sperm morfolojilerini değerlendirmek amacıyla MAI, SDI ve TZI'leri kullanılmaktadır. Çoklu sperm indeksleri IVF tedavisi uygulanan hastalarda subfertilite eşik değerini belirlemek için birçok çalışmada araştırılmıştır. Menkveld ve diğerleri yayınladıkları çalışmada subfertilite parametrelerinin eşik değerlerini belirlemeyi amaçlamışlar. Çalışmaya 107 fertil 103 infertil hastadahil edilmiş. Fertil ve subfertil hastaların semen parametreleri ayrı ayrı değerlendirilmiş. Normal morfoloji yüzdesi WHO kriterlerine göre 30 olarak belirlenmesinin fertiliteyi belirleme sensitivitesinin %74,5 ve spesifitesinin %76,6 olduğu tespit edilmiş. Tespit edilen bu değer 21'e çekildiği zaman yanlış pozitifliğin %10,6 olduğu, yanlış negatifliğin %32,2 olduğu tespit edilmiş. Normal morfoloji yüzdesi Kruger kriterlerine göre değerlendirildiğinde sperm morfoloji yüzdesi %4 olarak belirlenmesinin fertiliteyi belirleme sensitivitesinin %74,5 ve spesifitesinin %77,4 olduğu tespit edilmiş. Tespit edilen bu değer 21'e çekildiği zaman yanlış pozitifliğin %18,2 olduğu, yanlış negatifliğin %29,7 olduğu tespit edilmiş. TZI'nin eğri altında kalan alan (EAA) 0,794 iken eşik değer olarak 1,64 olduğu belirlenmiş ve bu değerin fertiliteyi belirlemede sensitivitesinin %73,8 ve spesifitesinin %71,7 olduğu tespit edilmiş. TZI eşik değeri 2,09 olarak değerlendirildiğinde fertiliteyi belirleme yanlış pozitifliğinin %11,5 ve yanlış negatifliğinin %46,5 olduğu tespit edilmiş (8). Bizim çalışmamızdaki hastaların tamamı infertil hasta olup kontrol grubu bulunmamaktadır. Varikosel derecelerinin vitalite ve morfoloji farklılıklarının tespit edilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızdaki hastaların sperm morfolojileri değerlendirildiğinde grup 1'deki spermlerin TZI değerinin 1,03 ± 0,07; grup 2'dekilerin 1,09 ± 0,08 ve grup 3'tekilerin 1,71 ± 0,11 TZI değerine sahip olduğunu tespit ettik. Varikosel derecesi üç olan hastaların TZI değeri Menkveld ve diğerlerinin yayınladığı çalışmadaki TZI eşik değerinin üzerindedir. Varikosel derecesi 3 olan hastaların postoperatif dönemdeki sperm morfoloji yüzdeleri ve yüzdeler arası değişim; TZI ile değerlendirilerek varikoselektomi endikasyonu açısından fikir oluşturabileceğini düşünmekteyiz.

Aziz ve diğerlerinin yayınladığı çalışmada IVF'un başarısını belirlemede SDI'nin rolünü değerlendirmeyi amaçlamışlar. Fertilizasyona ulaşan 112 çift ile ulaşamayan 46 çiftin sahip olduğu semen analizleri

çalışmaya dahil edilmiş. Fertil olan hasta grubunda SDI'i 1,4 (1,1-1,9) iken; infertil hasta grubunda 1,65(1,2-2,4) idi ve istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark izlenmiş ($p< 0,001$). Çalışmada SDI ile normal morfolojinin >%4 olmasının fertilizasyonu belirleme yüzdeleri de karşılaştırılmış. SDI'nin sensitivitesi %96, spesifitesi %72, pozitif prediktif değeri %90 ve negatif prediktif değeri %86 olarak tespit edilirken; normal sperm morfolojisi yüzdesinin sensitivitesi %87, spesifitesi %69, pozitif prediktif değeri %89 ve negatif prediktif değeri %69 olarak tespit edilmiş. ROC eğrisinin altındaki alan SDI için 0,875 iken normal sperm morfolojisinde 0,622 olarak tespit edilmiş. SDI'nin IVF sonucunda fertilitiye ulaşmada normal sperm morfolojisinin oranından daha güvenilir gösterge olduğu belirtilmiş ve ICSI'ya ihtiyaç duyan hastaların belirlenmesine yardımcı olabileceği önerisinde bulunulmuş (11). Bizim çalışmamızda grup 1'deki spermlerin SDI değerinin 0,66 ± 0,21; grup 2'dekilerin 0,99 ± 0,16 ve grup 3'tekilerin 1,65 ± 0,17 değerine sahip oldukları tespit edildi. Aziz ve diğerlerinin yayınladığı çalışmada infertil grupta tespit edilen 1,65(1,2-2,4) SDI değerinden dolayı varikosel derecesi 3 olan hastalarda postoperatif semen analizinde SDI değişimi araştırılarak varikoselektomi endikasyonu açısından fikir oluşturabileceğini düşünmekteyiz.

Morselli ve diğerlerinin yayınladığı çalışmada köpek spermatozoalarının semen analizleri SDI, MAI ve TZI'leri ile değerlendirilerek sperm parametreleri ve in vitro sperm fonksiyonları değerlendirmede indekslerin güvenilirlikleri araştırılmış. Çalışmaya 1-10 yaş ve 6-85 kg aralığında sağlıklı köpekler dahil edilmiş. Birinci grupta 47 köpekten elle manipülasyonla sperm alınırken; ikinci grupta 6 köpekten elle manipülasyonla, 6 köpekten elle manipülasyon sonrası spermlere dondurma işlemi uygulanmış ve kalan 8 köpeğe orşiektomi sonrası epididimlerden sperm elde edilerek değerlendirilmiş. Normal sperm morfoloji yüzdesi ≥70 olanlar yüksek, 50-69 olanlar orta ve ≤49 olanlar düşük kaliteli sperm olarak değerlendirilmiş. Sperm morfolojisi Bengal Rose ve Victoria Blue B ile boyandıktan sonra değerlendirilirken; membran bütünlüğü HOS testi ile değerlendirilmiş. Ayrıca akrozom bütünlüğü floresan izotiyosiyanat ve propidium iodid boyaları ile değerlendirilmiş. Birinci gruptaki köpeklerin spermatozoaları WHO kriterlerine göre çoklu sperm defektlerine MAI, TZI ve SDI uygulanarak değerlendirildiğinde; MAI ve TZI değerleri farklı normal morfolojili sperm yüzdelerinde benzer değerlerdeyken; normal sperm morfoloji yüzdesi düştükçe SDI değerinin önemli ölçüde artış gösterdiği tespit edilmiş. İkinci gruptaki köpeklerin taze ve dondurulma sorası elde edilen spermatozoalar ile epididimden elde edilen spermatazolara çoklu sperm defekt indeksleri uygulandığında sadece SDI grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu gösterilmiş ($p< 0,05$) (sırasıyla 0,57 ± 0,35; 1,21 ± 0,44 ve 0,63 ± 0,27). Bu çalışmaya göre SDI normal ve anormal spermleri ayırt ederek IVF potansiyelinin prognostik göstergesi olarak kullanılabileceği önerilmiş (12). Bizim çalışmamızda infertiliteye sebep olabilecek ve bilinen nedenler arasında önemli yer tutan varikosel hastalarında farklı derecelerdeki sperm morfolojilerini SDI ve TZI'leri ile değerlendirdik. Varikosel derecesi arttıkça TZI ve SDI değerlerinin arttığını, özellikle 3. derece varikosel hastalarının TZI ve SDI değerlerinin IVF ile ilgili çalışmalardaki infertilite eşik değerinin üzerinde olduğunu tespit ettik. Varikoseli olan hastaların sperm morfolojilerinin TZI ve SDI ile değerlendirilmesi hastaları cerrahi endikasyona ya da IVF'e yönlendirerek zaman kaybını önleyebilir. Elde ettiğimiz verileri postoperatif dönemdeki semen analizi ve paternite sonuçlarıyla daha sonraki araştırmalarda karşılaştırarak gereksiz ameliyatların önüne geçilebilir ve daha erken dönemde paternite sağlanabilir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Varikosel dereceleri arasında hastaların spermiyumlarını sayı, hareket, vitalite ve morfoloji açısından incelediğimizde varikosel derecesi arttıkça sayının, normal morfolojili spermlerin, hızlı ve yavaş ileri hareketli spermlerin yüzdesinin azaldığını; hareketsiz spermlerin yüzdesinin ve çoklu sperm girişi ile hesapladığımız TZI ve SDI'lerinin değerlerinin arttığını tespit ettik. Sperm vitalite yüzdesinin varikosel derecesi 1 olan hastalar ile diğer gruplar arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilirken; varikosel derecesi 2 ile 3 olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını tespit ettik.

Sperm morfolojileri arasında yaptığımız alt grup analizinde varikosel derecesi arttıkça baş, boyun, kuyruk anomalisi ve ARS miktarının arttığını tespit ettik. İnfertilite ve IVF ile ilgili yapılan çalışmalarda çoklu sperm girişi ile hesaplanan indeksler kullanılarak fertilizasyonu sağlamada sağlıklı sperm için eşik değeri tespit edilmeye çalışılmıştır. Biz çalışmamızda varikoseli olan hastaların sperm morfolojilerini ve vitalitelerini değerlendirerek hastaları cerrahi endikasyona ya da IVF'e yönlendirerek zaman kaybını önlemede TZI ve SDI'lerin etkisini araştırmak amacıyla tasarladığımız çalışmamızda varikosel derecesi

arttıkça SDI ve TZI'lerinin arttığını tespit ettik. Çalışmamızdaki varikosel derecesi 3 olan hastaların indeks değerlerinin daha önce IVF uygulamalarında belirlenen eşik değerlerinin üzerinde olduğunu tespit ettik.

Çalışmamızın geliştirilebilecek yönü postoperatif dönemdeki semen analizi ve fertilizasyon yüzdelerini içeren çalışmalarla ve daha çok hasta sayısını içeren randomize prospektif çalışmalarla daha kapsamlı sonuçlar elde edilebilir. Bu bulgularımızın gelecekte yapılacak araştırmalara yol gösterebileceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Spira, A.(1986). Epidemiology of human reproduction. *Human Reproduction*, 1(2),111-115.
2. Simmons, F.A. (1956). Human infertility. *New England Journal of Medicine*, 255(24),1140-1146.
3. Mosher, W.D. and W.F. Pratt. (1991). Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertility and Sterility*, 56(2), 192-193.
4. Braedel, H. U., Steffens, J., Ziegler, M., Polsky, M. S. and Platt, M. L. (1994).A possible ontogenic etiology for idiopathic left varicocele. *The Journal of Urology*, 151(1), 62-66.
5. McLachlan, R. I., Baker, H. G., Clarke, G. N., Harrison, K. L., Matson, P. L., Holden, C. A., and De Kretser, D. M. (2003). Semen analysis: its place in modern reproductive medical practice. *Pathology*, 35(1), 25-33.
6. Check, J., Check, M. and Katsoff, D. (2002). Prognosis for sperm fertilizability: analysis of different variables in men. *Archives of Andrology*, 48(1),73-83.
7. Zinaman, M. J., Brown, C. C., Selevan, S. G., and Clegg, E. D. (2000).Semen quality and human fertility: a prospective study with healthy couples. *Journal of Andrology*, 21(1),145-153.
8. Menkveld, R., Wong, W. Y., Lombard, C. J., Wetzels, A. M., Thomas, C. M., Merkus, H. M. and Steegers-Theunissen, R. P. (2001). Semen parameters, including WHO and strict criteria morphology, in a fertile and subfertile population: an effort towards standardization of in-vivo thresholds. *Human Reproduction*, 16(6), 1165-1171.
9. Vivas-Acevedo, G., Lozano, J. R. and Camejo, M. I. (2010). Effect of varicocele grade and age on seminal parameters. *Urologia Internationalis*, 85(2), 194-199.
10. Wang, H., Wang, X., Fu, D., Zhu, H., and Lai, M. K. (2015). Does varicocele grade predict the postoperative changes of semen parameters following left inguinal micro-varicocelectomy? *Asian Journal of Urology*, 2(3), 163-166.
11. Aziz, N., Buchan, I., Taylor, C., Kingsland, C. R. and Lewis-Jones, I. (1996). The sperm deformity index: a reliable predictor of the outcome of oocyte fertilization in vitro. *Fertility and Sterility*, 66(6), 1000-1008.
12. Morselli, M. G., Colombo, M., Faustini, M., and Luvoni, G. C. (2019). Morphological indices for canine spermatozoa based on the World Health Organization laboratory manual for human semen. *Reproduction in Domestic Animals*, 54(7), 949-955.

Presentation ID/Sunum No= 219

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Spontan Safra Yolu Perforasyonu: Nadir Bir Akut Batın Nedeni

Doğukan Durak, Ertuğrul Gazi Alkurt

Çorum Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Çorum

Özet:

Giriş: Spontan safra yolu perforasyonu nadir görülen tanı konulması zor bir klinik tablodur. Daha çok bebeklerde görülen bu durum yetişkinlerde oldukça nadirdir. Genellikle ekstrahepatik safra yollarında gelişmektedir. Geç tanı konması nedenli mortal seyredebilmektedir. Bu yazımızda oldukça ileri yaş kadın hastanın spontan ortak hepatik kanal perforasyonu sunuyoruz. Litaratür incelemelerinde bu yaşta oldukça nadir olması nedenli litaratüre katkı sağlayacağını umuyoruz. Vaka sunumu: 82 yaşında bayan hasta 4 günlük karın ağrısı, kusma şikâyeti üzerine başvurdu. CRP yüksekliği mevcut olan hasta servise yatırıldı. Batın muayenesinde sağ üst kadranda hassasiyet, defans, rebound mevcuttu. Usg ve abdominal BT görüntülerinde safra kesesi içinde 12 mm çapında taşa ait ekojenite izlendi. Karaciğer segment 8'de konturda düzensizlik, volümde azalma izlendi. Bu lokalizasyonda yaklaşık 6x4 cm'lik alanda mayi lokulasyonu mevcuttu. Radyolojik yöntemler ile klinik tablonun netleştirilememesi üzerine diagnostik laparoskopi ile operasyona alındı. Ekstrahepatik safra yolu anteriorundaki perforasyon alanı izlendi. Perforasyon alanına primer onarımı yapılarak operasyon sonladırıldı. Hasta operasyondan beş gün sonra şifa ile taburcu edildi. Tartışma: Nadir görülen klinik bir tablodur. Literatürdeki vaka sayısı azlığı nedenli tam olarak yaygınlığı bilinmemektedir. Patogenezinde safra kesesi taşı, koledokolitiazis, safra yolu içindeki basınç artışı nedenleri suçlanmaktadır. Bizim vakamızda da muhtemel akut kolesistit zemininde gelişen ortak safra yolundaki basınç artışına bağlı perforasyon geliştiği düşünülmektedir. Sonuç: Hastalığın geç tanı alması ve mortal seyretmesi nedenli akut batın tablosu ile gelen ileri yaş hastalarda ayırıcı tanıda göz önünde tutulması önemlidir.

Anahtar Kelime: safra yolu perforasyonu, kolelitiazis

Giriş:

Spontan safra yolu perforasyonu nadir görülen klinik bir tablodur. Bebeklerde görülebilmekle beraber erişkin dönemde oldukça nadirdir (1). Yetişkinlerde safra yolu perforasyonunun etiyolojisi genellikle intramural enfeksiyon, tromboza sekonder safra kanalı duvarının nekrozu, tıkanmaya bağlı intraduktal basınç artışı, siroz ve taşların neden olduğu doğrudan erozyona bağlanabilir (2).

Safra yolu perforasyonu intrahepatik ve ekstrahepatik safra yolu perforasyonu olarak ikiye ayrılabilir. Ancak neredeyse tüm perforasyonlar ekstrahepatik safra yollarından gerçekleşmektedir. Ekstrahepatik safra kanalı perforasyonları dört alanda (sağ hepatik kanal, sol hepatik kanal, ortak hepatik kanal ve ortak safra kanalı) bulunabilir (3).

Biliyer peritonitin ortaya çıkışı değişiklik gösterir ve nadir görülmesi nedeniyle doğru preoperatif tanı genellikle zordur ve gecikir. Tanı gecikmesi, hastaların çoğunlukla yaşlı olması ve eşlik eden komorbiditesi ile birlikte % 30-50 mortalite oranına neden olur (4).

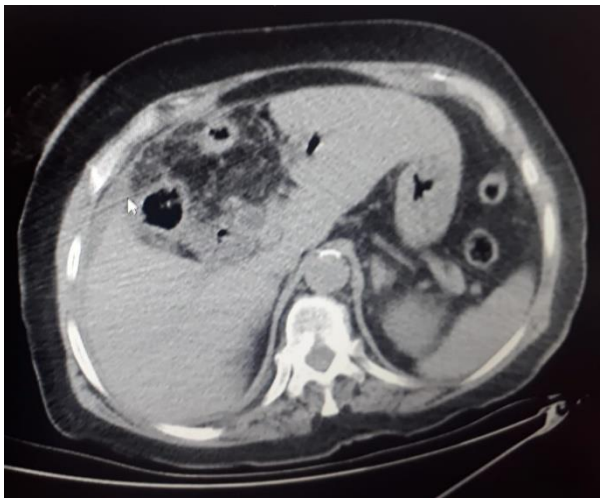
Bu yazımızda oldukça ileri yaş kadın hastanın spontan ortak hepatik kanal perforasyonu sunuyoruz. Litaratür incelemelerinde bu yaşta oldukça nadir olması nedenli litaratüre katkı sağlayacağını umuyoruz.

Vaka Sunumu:

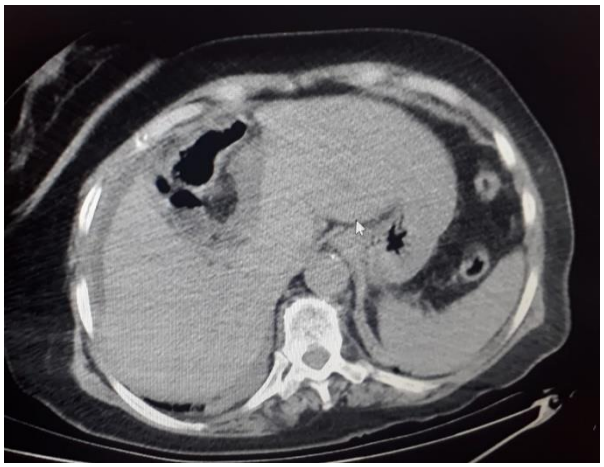
82 yaşındaki kadın hasta 4 gündür devam eden karın ağrısı şikâyeti üzerine acil servise başvurdu. Bulantı ve kusma tarifliyordu. Karın ağrısının son bir gündür şiddetlendiğini ifade ediyordu. Hastanın anamnezinden KAH hastalığı olduğu bilgisine ulaşıldı. Operasyon öyküsü bulunmayan hastanın 9 ay önce koledokolitiazis nedenli ERCP yapıldığı öğrenildi. ERCP'de EST işlemi ile beraber 1 cm çapında taşın çıkarıldığı bilgisine ulaşıldı. Klinik olarak ateş izlenmedi. Vital bulguları stabil seyretmekte idi. İkteri yoktu. Fizik muayenesinde tüm kadranlarda yaygın olmakla beraber özellikle sağ üst kadranda hassasiyet, defans, rebound izlenmekte idi.

Hastanın laboratuvar incelemelerinde WBC 7700/mm3 ve CRP değeri 372 mg/l idi. Biyokimyasal değerlendirilmesinde AST 62 U/l, ALT 47 U/l, Total/Direk Bilirübin 1.30/0.28 mg/dl, amilaz 19 U/l idi. Glukoz 168 mg/dl BUN 24 mg/dl, üre 51 mg/dl, kreatinin 0,6 mg/dl olarak izlendi.

Radyolojik değerlendirmesinde öncelikle abdominal USG çekilen hastanın USG'nunda karaciğerde patoloji izlenmedi, intra ve ekstra hepatik safra yollarında belirgin dilatasyon saptanmadi, intrahepatik safra yollarında yer yer havaya ait ekojeniteler izlendi. Safra kesesi boyutları ve duvar kalınlığı normal olarak izlendi. Safra kesesi içinde 12 mm çapında taşa ait ekojenite izlendi. Perihepatik alanda şüpheli minimal sıvı mevcut izlenmesi üzerine hastaya abdomen BT çekildi. Abdominal tomografisinde karaciğer segment 8'de konturda düzensizlik, volümde azalma izlendi. Bu lokalizasyonda yaklaşık 6x4 cm'lik alanda mayi lokulasyonu mevcuttu. Sağ perihepatik alandan sağ parakolik alana uzanan hafif serbest mayi izlendi. Karaciğer sol lob intrahepatik safra yollarında hava dansiteleri izlendi.



Hasta servise yatırılarak takibe alındı. Orali kapatılarak IV hidrasyon sağlandı. Desefin ve Flagyl şeklinde ikili antibiyotik tedavisi başlandı. Ertesi gün alınan CRP değeri 340 mg/l gelmesi ve batın muayenesinin gerilememesi üzerine diagnostik laparoskopi kararı alındı.



İntraoperatif olarak laparoskopik değerlendirmede kolon anslarının ve omentumun karaciğer kubbesine doğru ilerlediği görüldü. Karaciğer lateralinde safra sıvı olduğu görüldü. Omentum ve kolonik ansların yapışıklıkları ayrıldı ve diafragmanın ve karaciğer kubbesinin safra ile boyalı olduğu ancak karaciğerin salim olduğu görüldü. Yapışıklıkların devamında safra kesesi ortaya koyuldu ve safra kesesinin ödemli ancak duvar bütünlüğünün salim olduğu görüldü. Duodenum perforasyonu olabilir düşüncesi ile yapışıklıkların ayrımına devam edildi. Mide distali ve doudenum ortaya koyuldu. Doudenum koherize edildi. Ancak perforasyon alanı izlenmedi. Laparoskopik olarak perforasyon kaynağı bulunamaması üzerine laparotomi kararı alındı. Laparotomi sırasında aktif safra kaçağı izlenmedi. Koledok üzerindeki fibrinler alındığında ortak hepatik kanalda iğne deliği kadar yaklaşık 1 mm boyutunda perforasyon alanından safra kaçağı görüldü.

Perforasyon alanı 4/0 PDS sütür ile primer onarıldı. Kolesistektomi kararı alınarak uygun şekilde kolesistektomisi yapıldı. Subhepatik alana bir adet silikon dren konularak katlar kapatıldı. Operasyon sonlandırıldı.

Hasta post op ileri yaşı ve komorbitesi nedenli ekstube vaziyette yoğun bakım ünitesine alındı. Post op bilinç açık vitallerinde taşikardik seyreden hastanın dreninden safra bulaşığı izlenmedi. Post op 2. gün orali açıldı. Antibiyoterapisi tamamlanan hasta post op 5. gün şifa ile taburcu edildi.

Tartışma

Ana safra kanalının spontan perforasyonu, biliyer peritonitin nadir bir nedenidir. Özellikle bebeklerde koledok kisti ile görülebilmekle beraber yetişkinlerde oldukça nadir görülmektedir. Erişkinlerde litaratür taramasında 2004 yılından beri yapılan bir araştırmada 97 vaka olduğu bildirilmiştir (5). Bildirilen çok az yetişkin vaka ile, yetişkinler arasındaki yaygınlık belirsizliğini korumaktadır (6).

Ana safra kanalında 11 travmatik olmayan perforasyon olgusunun retrospektif bir çalışmasında, Kang ve ark. birincil hastalıkların 7'sinde ana safra kanalı taşları, 2'sinde intrahepatik safra kanalı taşları, 1'inde koledok kisti ve fitobezoar olduğunu bildirmişlerdir (7). Bizim vakamızda kolelitiazis öyküsü olduğu bilinmekte ve hastanın 9 ay önce koledokolitiazis nedenli ERCP yapılmış, EST uygulanmış ve taş çıkarılmış olduğunu biliyoruz. Ancak işlem üzerinden 9 ay geçmiş olması ve yeni bir girişim olmaması nedenli perforasyon nedeni olarak koledok taşı veya ERCP işlemi düşünülmemektedir. İntraoperastif olarak da koledokda taş olduğu izlenmemiştir.

En yaygın ekstrahepatik kanal perforasyon bölgesi koledoktur bunu ortak hepatik kanal izlemektedir (7). Bizim vakamızda ortak hepatik kanal anteriorunda perforasyon alanını gördük.

Spontan CBD perforasyonunun tanısının konması zordur ve genellikle spesifik olmayan semptomatoloji nedeniyle gecikir ve sıklıkla laparotomi öncesinde teşhis edilmez (7). Bizim vakamızda da radyolojik yöntemlerin tanıyı net koyamaması nedenli laparotomi sonrası tanı koyabildik.

Bizim vakamızda perforasyon etiyolojisini tam anlamamakla beraber hastanın safra kesesi taşı olması nedenli akut kolesistit zemininde ekstrahepatik basınç artışı ile ortak hepatik kanalda perforasyon olduğunu düşünebilmekteyiz.

Sonuç

Safra yolu perforasyonu nadir görülen bir durum olmakla beraber akut kolesistit, koledokolitiazis, akut bilier pankreatit veya peptik ulcus perforasyonu tabloları ile karışabilmekte ve tanı gecikmesi sonrası mortal seyretmektedir. Bu nedenle ileri yaş hastalarda akut batın tablolarında ayırıcı tanıda akılda tutulmasında fayda vardır.

Kaynakça

1- Chardot C., Iskandarani F., De Dreuzy O., vd. Bebeklik döneminde safra yolunun spontan perforasyonu: 11 vakalık bir seri. *European Journal of Pediatric Surgery* . 1996; 6 (6): 341–346. doi: 10.1055 / s-2008-1071011. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

2- D. Subasinghe.,* E. Arachchige D. Udayakumara, U. Somathilaka, and M. Huruggamuwa Spontaneous Perforation of Common Bile Duct: A Rare Presentation of Gall Stones Disease Case Reports in Gastrointestinal Medicine Volume 2016, Article ID 5321304, 3 pages http://dx.doi.org/10.1155/2016/5321304

3- Mizutani S. At all T tube drainage for spontaneous perforation of the extrahepatic bile duct © Med Sci Monit, 2011; 17(1): CS8-11 PMID: 21169914

4- *Marwah S, Sen J, Goyal A, Marwah N, Sharma JP* Spontaneous perforation of the common bile duct in an adult. *Ann Saudi Med. 2005 Jan-Feb; 25(1):58-9.*[PubMed] [Ref list]

5- Melissa Amberger ∗, Noelle Burton, Gayanthia Tissera, Gerard Baltazar , Shani Palmer. Spontaneous common bile duct perforation—A rare clinical entity Int J Surg Case Rep. 2018; 46: 34–37.

6- Huseyin Pulat, Karaoke Oktay, Fatih Benzin Mehmet, Safer Sabuncuoglu Mehmet, Metin Recep. A rare cause of acute abdomen: spontaneous common hepatic duct perforation. Ulus. Travma Acil Cerrahi Derg. 2016;22(January (1)):103–105. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]

7- *Kang SB, Han HS, Min SK, Lee HK* Nontraumatic perforation of the bile duct in adults. *Arch Surg. 2004 Oct; 139(10):1083-7.* [PubMed] [Ref list]

Presentation ID/Sunum No= 221

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Lomber Spinal Füzyon Cerrahisinde Topikal Vankomisin Kullanımının Dren Çekilme ve Hastanede Yatış Süresine Etkisi

The Effect Of The Use Of Topical Vancomycin In Lumbar Spinal Fusion Surgery On Drain Tube Withdrawal Time And Hospitalization Time

Emrah KESKİN[1]

[1] *(Dr. Öğr. Üyesi); Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Zonguldak, Türkiye*

Özet

AMAÇ: Spinal füzyon cerrahisinde yara enfeksiyonu profilaksisinde, tek başına IV antibiyoterapiye kıyasla ek olarak ameliyat bitiminde lokal vankomisin kullanımı güvenilir ve olumlu etkileri olması sebebi ile son yıllarda popüler bir uygulama olmuştur. Bu çalışmanın amacı, topikal vankomisin uygulamasının, tek başına IV antibiyoterapi kullanımına kıyasla, dren çekilme süresi ve hastanede kalma süreleri arasındaki farklılıklarını değerlendirmektir. GEREÇ VE YÖNTEM: Klinik sonuçlar, ortalama 18.6 aylık bir takip süresinin ardından (2016-2018 yılları arasında lomber spinal füzyon cerrahisi yapılan hastalar) 30 topikal vankomisin uygulanan hasta (Grup A) ve 30 tek başına IV sefazolin uygulanan (Grup B) olmak üzere hastalar iki gruba ayrıldı ve toplam 60 hasta değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, BMI, dren çekilme ve hastaneden taburcu edilme süreleri incelenen parametrelerdir (hastalar dren çekildiği gün taburcu edilmiştir.). Çıkan sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi (P <0.05 olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.). BULGULAR: Grup A'daki hastaların 19'u kadın, 11'i erkek; ortalama hasta yaşı 62.8; BMI ortalaması 30.09 iken; Grup B'de hastaların 15'i kadın, 15'i erkek; ortalama hasta yaşı 58.97; BMI ortalaması 31.62 idi. Gruplar arasında cinsiyet, yaş ve BMI açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p:0.415, p:0.297, p:0.352). Topikal vankomisin uygulanan grupta dren çekilme süresi ortalama 3.83 gün iken diğer grupta 4.90 gün idi. Bu bağlamda dren çekilme süresi ve hastanede yatış süresine topikal vankomisin uygulamasının etkisi istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.002). Topikal vankomisin uygulanan grupta hiç derin yara enfeksiyonu gözlenmezken, diğer gruptaki 3 hastada derin yara enfeksiyonu gözlendi. Çalışmamızın postop derin yara enfeksiyonu sonuçları, literatürdeki çalışmalar ile uyumlu olduğu gözlendi. SONUÇ: Bu çalışmamızın sonucunda topikal vankomisin uygulamasının enfeksiyon üzerine bilinen olumlu etkileri dışında, tek başına IV antibiyoterapi kullanımına göre dren çekilme süresini ve hastanede yatış süresini anlamlı şekilde azalttığını gözlemledik.

Anahtar Kelimeler: Topikal Vankomisin, Lomber Cerrahi, Dren, Hastanede Yatış

GİRİŞ

Yetişkin omurga cerrahisi, aşamalı bir ameliyat (açma, dekompresyon, enstrümantasyon ve kapatma) olup; bu aşamalardaki ciddi kan kayıpları sebebi ile kan transfüzyon ihtiyacı doğabilir (1). Bunun yanı sıra, yetişkin hastalarda omurga ameliyatlarından sonra cerrahi bölge enfeksiyonları mortaliteyi arttırmakla (yaklaşık 2 kat) kalmayıp, uzamış yatışlarada sebep olmaktadır (2,3). Cerrahi sahanın kapanma aşamasında topikal vankomisin kullanımı ile cerrahi enfeksiyon insidansı önemli ölçüde azalmıştır (4,5).

Omurga cerrahisinde enstrümantasyon enfeksiyon riskini artırmasının yanı sıra ciddi kan kayıpları ve enfeksiyona bağlı uzamış yatışlar önemli bir sorun olmaya devam etmektedir (6). Spinal cerrahi gibi major

cerrahilerde kan kaybını azaltmak için antifibrinolitik ajanlarda (traneksamik asit, epsilon-aminokaproik asit, aprotonin gibi) kullanılmaktadır (7). Bu ajanlardan aprotinine bağlı ölümler bildirilmesi üzerine kullanımı sınırlandırılmıştır (8).

Çalışmamızda topikal vankomisin kullanımı ile ilgili toksik bulgular, allerji, ölüm vb. bir komplikasyon görülmemiştir. Enfeksiyona bağlı revizyon cerrahilerinin sonucu olarak uzamış yatışlar meydana gelmektedir. Bu durumun hasta ve hasta yakını açısından yarattığı duygusal etkilerinin dışında, revizyon cerrahileri ekonomik açıdan ek mali sorunlar yaratmaktadır (9).

MATERYAL VE YÖNTEM

Çalışmamız, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 2 yılda (2016 ve 2018) lomber spinal füzyon ameliyatı geçiren 60 hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmadır. Dahil edilme kriterleri, 18 yaşından büyük olmak ve lomber spinal füzyon cerrahisi geçirmekti. Dışlanma kriteri ise, ameliyat sırasında veya sonrasında beyin omurilik sıvısı sızıntısı olmasıydı.

Hastalar Grup A (30 hasta), preop intravenöz (iv) profilaktik antibiyoterapiye ek olarak ameliyat sonunda cerrahi sahaya 2 gr topikal vankomisin uygulanan ve topikal vakomisin uygulanmayıp sadece preop iv profilaktik antibiyoterapi uygulanan Grup B (30 hasta) olmak üzere iki ayrı gruba ayrıldı.

Tüm ameliyatlar genel anestezi altında prone pozisyonda yapıldı. Tüm hastalara Sefazolin ile iv profilaktik antibiyotik tedavisi uygulandı (preop 1x2 g iv ve postop 3x1 g iv). C kollu floroskop kılavuzluğunda yüzeye metal bir marker yerleştirilerek cerrahi seviye belirlendi. Orta hat boyunca uzunlamasına cilt kesisi yapıldıktan sonra; kanama, ameliyatın her aşamasında elektrokoter ile kontrol altına alındı. Paravertebral kas fasyası ve kasları monopolar koter yardımıyla künt diseke edildi ve her iki grupta da aynı retraktör kullanılarak retraksiyon yapıldı. Cerrahi bölgeye ulaştıktan sonra, pedikül vidaları bir C kollu floroskop kullanılarak başarıyla yerleştirildi. Laminektomi, Kerrison rongeur ve / veya bir motor kullanılarak yapıldı. A grubundaki hastaların ameliyatının sonunda, cerrahi sahalarına 2 g topikal vankomisin uygulandı. Tüm hastalara negatif basınçlı drenaj tüpü yerleştirildikten sonra tabakalar anatomik düzlemde kapatıldı.

Postop drenlerdeki kanama miktarı günde üç kez kontrol edilip; kanama miktarı 50 mL'den az ise drenler çekilerek hasta aynı gün taburcu edildi. Hastane kayıtlarından hastaların yaşı, cinsiyeti, kilosu, boyu, BMI ve dren çekilme süreleri incelendi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Kategorik veriler frekans olarak verilirken, nicel veriler ortalama ± S.D olarak verildi. Normal dağılım varsayımları için verilerin örneklem büyüklüğünün 50'den küçük olması nedeniyle Shapiro-Wilk testi daha uygun bulunmuş ve q-q plot grafiklerinde çarpıklık ve basıklık katsayıları ve dağılımı kontrol edilmiştir. Veriler normal bir dağılım göstermediğinden grupların ortalama puanları kullanılarak istatistiksel anlamlılığı belirlemek için Man Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için gruplar arasındaki farklılıklar Ki-Kare testi ile değerlendirildi. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Grup A'daki hastaların 19'u (%63,3) kadın, 11'i (%36.7) erkek; ortalama hasta yaşları 62.8 olup BMI ortalaması 30.09'dır. Grup B'de hastaların ise 15'i (%50) kadın, 15'i (%50) erkek; ortalama hasta yaşı 58.97 olup BMI ortalaması 31.62 idi. Gruplar arasında cinsiyet, yaş ve BMI açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 1).

Topikal vankomisin uygulanan grupta dren çekilme süresi ortalama 3.83 gün iken diğer grupta bu süre ortalama 4.90 gündü (Tablo 2). Bu sonuçlar ile dren çekilme süresi ve hastanede yatış süresine topikal vankomisin uygulamasının etkisi istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (p:0.002).Topikal vankomisin uygulanan grupta hiç derin yara enfeksiyonu gözlenmezken, diğer gruptaki 3 hastada derin yara enfeksiyonu gözlendi. Çalışmamızın ameliyat sonrası derin yara yeri enfeksiyonu sonuçları, literatürdeki çalışmalar ile uyumludur.

Tablo 1. Gruplar arası klinik bilgiler.

Grup Numarası		Cinsiyet		Yaş	BMI
		Erkek	Kadın		
A	30	11	19	62.8 ± 9.16	30.9 ± 3.67
B	30	15	15	58.97±12.04	31.62 ± 4.68
p*			0.415	0.297	0.352

Tablo 2. Dren çekilme zamanı ve hastanede yatış süresi.

Gün	2	3	4	5	6	*P**
Group A	2	9	12	6	1	.002*
Group B	1	3	4	12	10	

* Ki-kare testi

TARTIŞMA VE SONUÇ

Omurga cerrahisinin süresinin uzunluğu ve enstrüman (intraoperatif kontaminasyon) kullanımına bağlı olarak kanama, enfeksiyon ve hastanede kalış süreleri önemi halen korumaktadır (4,5). Ameliyat sırasında kanamayı kontrol altına almak için çeşitli prosedürler hali hazırda uygulanmaktadır. Ancak bunlar çoğu zaman yetersiz olmakta ve kan transfüzyon ihtiyacına sık sık ihtiyaç duyulmaktadır (7). Kanama ve enstrümana bağlı infeksiyon riski artmaktadır. Bu sebeple kanamayı minumuma indirmek için topikal ajanların kullanımına sıkça başvurulmaktadır (6). Bunun yanı sıra enfeksiyon riskini azaltmak için füzyon cerrahisinde minimal invaziv yöntemler ya da kısa segment uygulamalar daha çok tercih edilmektedir.

Spinal füzyon cerrahisine bağlı enfeksiyonu gidermek için profilaktif antibiyotik kullanımı, cerrahi sahanın sık sık yıkanması, çift eldiven giyme, retraktörlerin arada gevşetilmesi ve 3 saatin üzerindeki cerrahi sürelerde ek doz antibiyotik yapılması gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır (10). Bunlara rağmen bir çalışmada enstrümanlı omurga cerrahisi için % 1,2 ve enstrümansız olanlar da ise % 0,82 derin yara enfeksiyon oranı bildirilmiştir (11).

Çalışmamızda topikal vankomisin uygulanan hastaların drenlerinin daha kısa sürede çekildiğini ve buna bağlı olarak hastanede kalış sürelerininde daha az olduğunu gözlemledik. Etki mekanizması bilinmemekle beraber gerek enfeksiyon gerek ise kanama üzerine olumlu etkileri sebebi ile topikal vankomisin uygulamasının omurga cerrahisinin rutininde yer alması gerektiğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1- Hu SS. Blood loss in adult spinal surgery. Eur Spine J 2004;13(1):3-5.

2- Li Y, Glotzbecker M, Hedequist D. Surgical site infection after pediatric spinal deformity surgery. Curr Rev Musculoskelet Med 2012;5(2):111–9.

3- Kirkland KB, Briggs JP, Trivette SL, Wilkinson WE, Sexton DJ. The impact of surgical-site infections in the 1990s: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs. Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20(11):725–30.

4- Bakhsheshian J, Dahdaleh NS, Lam SK, Savage JW, Smith ZA. The use of vancomycin powder in modern spine surgery: systematic review and meta-analysis of the clinical evidence. World Neurosurg 2015;83(5):816–23.

5- Lee GI, Bak KH, Chun HJ, Choi KS. Effect of Using Local Intrawound Vancomycin Powder in Addition to Intravenous Antibiotics in Posterior Lumbar Surgery: Midterm Result in a Single-Center Study. Korean Journal of Spine 2016;13(2):47.

6- Featherall J, Miller JA, Bennett EE, Lubelski D, Wang H, Khalaf T, Krishnaney AA. Implementation of an infection prevention bundle to reduce surgical site infections and cost following spine surgery. JAMA Surg 2016;151(10):988–90.

7- Yang B, Li H, Wang D, He X, Zhang C, Yang P. Systematic review and meta-analysis of perioperative intravenous tranexamic acid use in spinal surgery. PLoS One 2013;8(2):e55436.

8- Mangano DT, Miao Y, Vuylsteke A, Tudor IC, Juneja R, Filipescu D, et al. Mortality associated with aprotinin during 5 years following coronary artery bypass graft surgery. JAMA 2007;297(5):471-9.

9- Kalakoti, P, Missios, S, Maiti, T, et al. Inpatient outcomes and postoperative complications after primary versus revision lumbar spinal fusion surgeries for degenerative lumbar disc disease: a national (nationwide) inpatient sample analysis, 2002-2011. World Neurosurg 2016;85:114–24.

10- Rehman A, Rehman AU, Rehman TU, Freeman. CRemoving Outer Gloves as a Method to Reduce Spinal Surgery Infection. J Spinal Disord Tech 2015;28(6):E343-6.

11- Molinari RW, Khera OA, Molinari WJ. 3rd Prophylactic intraoperative powdered vancomycin and postoperative deep spinal wound infection: 1,512 consecutive surgical cases over a 6-year period. Eur Spine J 2012;21(4):476–82.

Presentation ID/Sunum No= 230

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Sezaryen Operasyonlarında Spinal Anestezi İçin Kullanılan İki Farklı Düşük Doz Bupivakainin Anestezi Kalitesi ve İntraoperatif Hemodinamiye Olan Etkilerinin Karşılaştırılması

Ömer Doymuş[1], Ayşenur Dostbil[2], Mehmet Aksoy[2], İlker İnce[2], Gamzenur Cimilli Şenocak[3]

[1] Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği
[2] Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.
[3] Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D

Özet

Amaç: Bu çalışmadaki amacımız sezaryen operasyonlarında kullanılan farklı iki düşük doz bupivakainin intraoperatif hemodinamiye olan etkilerinin karşılaştırılmasının incelenmesiydi. Yöntem: Bu prospektif randomize çift kör çalışma ASA I-II, 16-50 yaş arası, BMI<40kg/m2 ve boyu 150-180 cm olan 72 gebe kadın üzerinde gerçekleştirildi. Hastalar GrupA ve GrupB olarak ayrıldı. Kombine spino-epidural anestezi gerçekleştirildi. Grup A'ya 5mg izobarik bupivakain+15µg fentanil+0.5ml izotonik, Grup B'ye ise 7.5mg bupivakain+15µg fentanil içeren solüsyon 30 saniyede verildi. Vital bulgular spinal anestezi öncesi ve operasyon süresince kaydedildi. Demografik veriler, hemodinamik parametreler, vital bulgular ve yan etkiler, operasyon süresi, spinal enjeksiyon yapılmasıyla supin pozisyona alınma arasında geçen zaman, ağrı, abdominal diskomfort, Apgar skorları, spinal enjeksiyon yapılması ile doğum arasında geçen süre, analjezi süresi, cerrahiye başlamadan hemen önceki ve operasyon sonundaki motor blok derecesi, maksimum blok seviyesi, spinal enjeksiyon ile sensoryal bloğun T6 dermatomal seviyeye ulaşma zamanı ve postoperatif yan etkiler kaydedildi. Operasyon sonrası motor bloğun çözülme zamanı ve duyusal bloğun T10'a gerileme zamanı kaydedildi. Bulgular: İki grup arasında demografik veriler, anestezi süreleri, cerrahi süreleri, spinal yapılmasıyla supin pozisyonuna alınma süreleri, spinal yapılmasıyla doğum arasındaki süreler analjezi süreleri, bloğun T10, T6 ve T4 dermatomuna kadar ulaşma zamanları, 1.dk ve 5.dk Apgar skorları ve preoperatif Bromage skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Grup B'deki olguların motor blok çözülme süresi 159,69±65,72 dk iken Grup A'daki olguların motor blok çözülme süresi 123,13±64,93 dk idi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğu tespit edildi(p=0.02). Grup A'da 19(%52,77), Grup B'de 29(%80,55) olguda hipotansiyon görüldü(p=0.012). iki grup arasında vazopressör ihtiyacı ve kullanılan efedrin miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. (sırasıyla p=0.012, p=0.021). Grup A'da postoperatif Bromage 1,25±0,93 iken Grup B'de 2,47±1,27 idi (p=0.000). Sonuç: Sonuç olarak, elektif sezaryan operasyonlarında intratekal olarak uygulanan düşük doz bupivakain ve fentanil karışımının yeterli anestezi düzeyi sağladığını, daha az hemodinamik değişikliğe neden olduğunu ve kullanılan vazopressör miktarını azalttığını tespit ettik.

Anahtar Kelimeler: Sezaryen, spinal anestezi, düşük doz bupivakain, hemodinami

Giriş

Spinal anestezi (SA) hızlı ve yoğun bir duyusal blok sağladığı için günümüzde C/S operasyonu için en sık kullanılan rejyonel anestezi tekniğidir (1). Spinal anestezinin indüklediği hipotansiyon en sık görülen komplikasyondur. İntraoperatif hipotansiyon annede bulantı, kusma, baş dönmesi ve uteroplansental dolaşımın bozulmasına neden olarak neonatal asidoza ve fetüsün ölümüne sebep olabilir (2-4). Son yıllarda C/S operasyonlarında kombine spino-epidural anestezisi giderek yaygınlık kazanmıştır.

Kombine spinal-epidural anestezisi (KSEA) uygulamasında gerek medikasyonların dozu gerekse uygulaması açısından klinisyenlerce farklı teknikler uygulanmaktadır. Düşük doz lokal anstezik uygulaması, lokal anesteziklerle opioidlerin kombine kullanımı, epidural volüm ekstensiyon vb gibi teknikler kullanılmaktadır. Bunlardan biri de spinal anestezide düşük konsantrasyonda medikasyon ve eğer bu medikasyon yetersiz ise ardından uygulanan epidural mayiilerle anestezi seviyesinin yükseltilmesidir. C/S sonrası etkin analjezi sağlanması, annenin yeni doğan bebeğinin ihtiyaçlarına göre aktif ve serbest kalmasına ve annenin psikolojik yönden daha iyi olmasına imkan sağlar.

Düşük doz spinal ile birlikte uygulanan epidural mayinin anestezi başlangıcını etkileyip etkilemediği belirsizdir. Bu yöntem daha hızlı olunması gereken acil sezaryen doğum için uygun olmayabilir. KSEA'da düşük doz lokal anestezik kullanımı hipotansiyonun şiddetini azaltabilirken intraoperatif ağrıya ve anestezi süresinin daha kısa olmasına neden olabilir (5-7).

Bupivakain sezaryen operasyonlarında en sık kullanılan ajandır, hiperbarik ve hipobarik bupivakin etkin anestezi ve yeterli analjezi süresi sağlamasının yanında yüksek dozları hipotansiyon ile ilişkilidir (3, 8). Düşük dozlarda bupivakain kullanılması hipotansiyon ve bulantıyı azaltır ancak motor blok ve analjezi süresinin daha kısa olmasına neden olur (9, 10). Düşük doz bupivakainle (5-9 mg) birlikte intratekal opioid kullanılması yeterli anestezi sağlayabilir ve hemodinamik değişikliklerin daha az olmasına neden olur (5, 10, 11).

Bu çalışmada sezaryen operasyonlarında kombine spino-epidural anestezide iki farkı düşük doz bupivakainin intraoperatif hemodinamiye olan etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmada primer olarak efedrin ihtiyacı, sekonder olarak anestezi başlangıç süresi, motor blok skorları, vazopressör ihtiyaçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal Metod

Bu prospektif randomize çift kör çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi etik komitesi ve hastaların bilgilendirilmiş yazılı onayı alındı. Çalışma elektif sezaryen operasyonu planlanan ASA I-II, 16-50 yaş arası, BMI<40kg/m^2 ve boyu 150-180 cm olan 72 gebe kadın üzerinde gerçekleştirildi. Acil obstetrik cerrahi, gebeliğin indüklediği hipertansiyon, önemli derecede sistemik hastalığı, çoğul gebelik, fetal veya plesental anormallik hikayesi, çalışmada kullanılacak ilaçlara hipersensitivite veya allerji hikâyesi, nöroaksiyel anestezi yapılmasının kontrendike olduğu, anestezi girişim yerinde veya çevresinde enfeksiyon, koagülasyon bozukluğu olan ve onay vermeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar operasyon masasına alınarak elektrokardiyogram (EKG), periferik oksijen satürasyonu (SpO2) ve non-invaziv kan basıncından oluşan rutin monitörizasyon yapıldı. 18 G branül kullanılarak intravenöz (iv) damaryolu açıldı. Cerrahi boyunca 10mL/kg/h hızda İsolayt S infüze edildi, fakat preload ve koload olarak mayi verilmedi. Kapalı zarf yöntemi ile randomizasyon yapılıp hastalar rastgele olarak Grup A ve Grup B olarak ikiye ayrıldı. Gebelere oturur pozisyonda, iğne içinden iğne tekniği kullanılarak kombine spino-epidural anestezi gerçekleştirildi. Cilt steril olarak hazırlanıp ve %2'lik lidokain ile lokal infiltrasyon yapıldı. L3-L4 veya L4-L5 aralığından ve orta hattan, 18 gauge Tuohy (BBraun Perican® 88x1,3 mm, Melsungen/Germany) iğne ile direnç kaybı yöntemi kullanılarak epidural aralık belirlendikten sonra 27 gauge pencil point iğne (BBraun Pencan® 138,5x0,42 mm, Melsungen/Germany), Tuohy içinden geçirilerek dura delindi. Serebrospinal sıvının akışı görüldükten sonra, spinal iğneden Grup A'ya 5 mg izobarik bupivakain+15 µg fentanil+0.5 ml izotonik, Grup B'ye ise 7.5 mg bupivakain+15 µg fentanil içeren solüsyon 30 saniyede verildi. Spinal iğne çıkarıldı. Tuohy yoluyla epidural kateter (20 G BBraun Perifix® 1000X0,45 mm, Melsungen/Germany) epidural boşlukta 3 cm kalacak şekilde yerleştirildi. Hastalar hemen 15° sola eğim olacak şekilde sağ kalçasının altına yükseklik konularak supin pozisyona alındı. Kronometre ile işlem süreleri kayıt altına alındı. İntraoperatif ve postoperatif verileri toplayan diğer araştırmacılar değerlendirdikleri hastanın hangi gruptan olduğunu bilmiyordu. Operasyon boyunca oda sıcaklığı 24°C tutuldu. Hastaların vücut sıcaklığını korumak için ısıtıcı blanket kullanıldı ve cerrahi sırasında kullanılan tüm sıvılar oda ısısında verildi. Sırt üstü yatırılan hastalara yüz maskesi ile 4 l/dk'dan oksijen verildi.

Hastaların kan basıncı ve kalp hızı spinal anestezi yapılmadan önce kaydedildi ve bu ölçümler bazal değer olarak kabul edildi. Spinal anesteziden sonra ilk 20 dakika (dk)'da 2 dk'da bir, bundan sonrada cerrahi tamamlanana kadar 15 dk'da bir aynı parametreler kaydedildi. Hipotansiyon, sistolik kan basıncının bazal değerin %20 altına düşmesi olarak tariflendi ve hipotansiyon geliştiğinde ilk olarak 5 mg efedrin yapıldı. Hipotansiyonun düzelmediği görüldüğünde her iki dakikada bir 3 mg efedrin kan basıncı normale gelene kadar uygulandı. Bradikardi kalp hızının 50 atım/dk ve altında olması olarak tariflendi ve meydana geldiğinde 1 mg iv atropin ile tedavi edildi.

Sensoryal blok seviyesi hasta supin pozisyona alındıktan sonra blok seviyesi T6'ya ulaşana kadar 1 dk aralıklarla, daha sonra maksimal blok seviyesine ulaşıncaya kadar da 2 dk aralıklarla bilateral olarak buz aküsü ilgili dermtomlar muayene edilerek soğuk-sıcak diskriminsyon ile test edildi. Sensoryal blok seviyesi T6 seviyesine ulaşmadıysa veya cilt insizyonu sırasında hasta ağrı duyduysa spinal anestezi başarısız olarak kabul edildi. Bu durumda epidural kateter yoluyla 15 ml %2 lidokain+2ml bikarbonat+2 ml fentanil+1ml 1/200000'lik adrenalin içeren solüsyondan 5 ml verildi (Lidokain- Aritmal® %2 mL ampul, 100 mg, Osel İlaç Sanayi, İstanbul, Türkiye/ Fentanyl- Talinat® 10 mL ampul, 0,5 mg, Vem İlaç, İstanbul, Türkiye/ Bikarbonat-Sodyum Bikarbonat %8,4 molar 10 ml, Galen İlaç, İstanbul/ Adrenalin- Adrenalin ¼ mg 1 ml, Galen İlaç, İstanbul). Buna rağmen yeterli blok elde edilemediğinde genel anesteziye geçildi ve bu hasta çalışma dışı bırakıldı.

Anestezi etkinliği, hastanın alt ekstiremitesinin motor bloğu, kas relaksasyonu, cilt insizyonu ve abdominal eksplorasyon sırasında ağrı duyması kriterlerine göre değerlendirildi. Motor blok aşağıdaki skalaya göre tespit edildi: 0=Bacağını düz olarak kaldırabiliyor; 1=Dizlerini serbestçe fleksiyona getirebiliyor; 2=Dizlerini hareket ettiremiyor ancak ayak bileği hareketli; 3=Ayak bileğini hareket ettiremiyor fakat ayak parmakları hala aktif; 4=alt ekstiremitede hareket yok.

Kas gevşemesi cerrahın ifadelerine dayanan subjektif bir skala kullanılarak değerlendirildi: İyi (tatmin edici), kötü (yetersiz ama operasyon mümkün), çok kötü (operasyonun sürdürülebilmesi için daha fazla anestezik müdahaleye ihtiyaç var).

Cilt insizyonu ve abdominal eksplorasyon sırasındaki ağrı: yok, orta (tolere edilebilir ağrı) ve şiddetli (tolere edilemeyen ağrı) olarak derecelendirildi. Hasta cerrahi sırasında abdominal ağrı veya rahatsızlık hissettiğinde 50 µg fentanil yapılması planlandı.

Yaş, kilo, boy, BMI, intraoperatif bulantı, kusma, uyuşukluk, hipotansiyon, bradikardi, kaşıntı, SpO2<95, vasopressör ihtiyacı, operasyon süresi, spinal enjeksiyon yapılmasıyla supin pozisyona alınma arasında geçen zaman, ağrı, abdominal diskomfort, 1. ve 5. dk'lardaki Apgar skoru, spinal enjeksiyon yapılması ile doğum arasında geçen süre, analjezi süresi (spinal enjeksiyonun yapılmasından ağrı başlayıp analjezik gereksinimi olana kadar geçen süre, cerrahiye başlamadan hemen önceki ve operasyon sonundaki motor blok derecesi motor bloğun çözülme zamanı (hastanın her iki bacağınıda hareket ettirme zamanı), maksimum blok seviyesi, spinal enjeksiyon ile sensoryal bloğun T6 dermatomal seviyeye ulaşma zamanı, epiduralden ilaç yapılma ihtiyacı ile postoperatif bulantı kusma, kaşıntı ve idrar retansiyonu gibi parametreler kaydedildi. Operasyon sonrası PACU'ya alınan hastanın 15 dakikada bir duyusal ve motor blok seviyesine bakıldı. Motor bloğun geri dönüş zamanı ve duyusal bloğun T10'a gerileme zamanı, bacaklarını düz olarak kaldırma ve ağrının başlama saati kaydedildi.

İstatistik

Bu çalışmada primer amacımız efedrin ihtiyacını azaltmaktı. Bu amaçla yaptığımız ön çalışmada A grubu ile B grubunda kullanılan efedrin miktarlarının aritmetik ortalamaları arasındaki farkın 3.30 mg olduğu bununla birlikte A grubunda standart sapmanın 4.30, B grubunda ise 4.79 olduğu ve α=0,05, β=0,20 düşünüldüğünde %80 power ile her gruba düşen hasta sayısı 32 olarak tespit edildi. Biz çalışmamızdaki her iki gruba da 36'şar hasta dahil ettik.

İstatistiksel analizler için SPSS 22 paket programı kullanıldı. Sayısal veriler ortalama ve standart sapma, kategorik veriler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Sayısal verilerin analizinde ve gruplar arası farkın analizinde parametrik koşulların sağlandığı durumlarda Bağımsız Örneklemler için t testi, koşulların sağlanamadığı durumlarda ise Mann-Whitney U Testi, kategorik verilerin analizinde ki-kare testi kullanıldı. Bütün testler $p < 0.05$ olduğu durumlarda anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

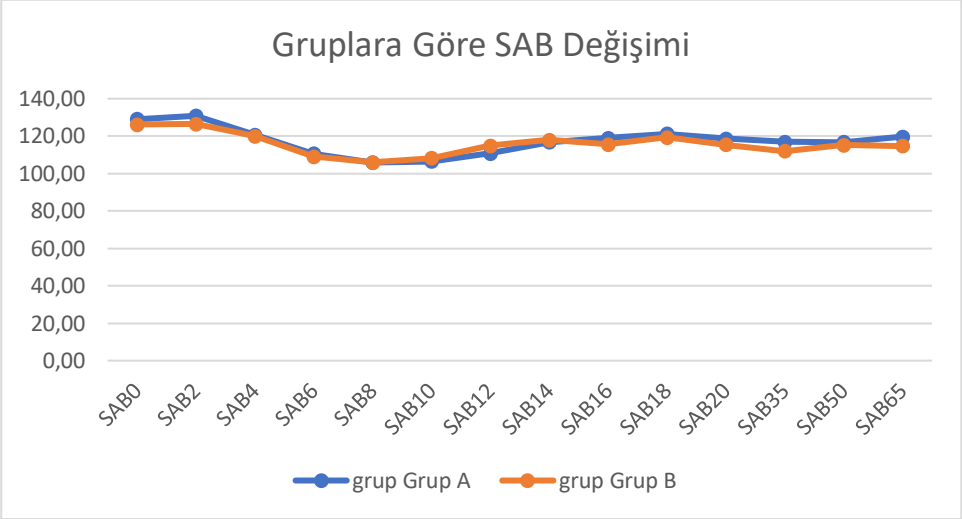
Çalışmaya 72 hasta dahil edildi. Demografik veriler, cerrahi süreleri ve anestezi süreleri açısından gruplar arasında fark yoktu ($p>0.05$, **Tablo 1).**

Tablo 6. Olguların demografik özellikleri, Anestezi süreleri, Cerrahi süreleri[a]

	Grup A (n=36)	Grup B (n=36)	p
Yaş(yıl)	31,38±5,07	31,36±4,98	.981
Boy(cm)	161,44±6,13	163,05±5,65	.250
Ağırlık(28)	77,52±10,86	77,02±9,03	.832
BMI (kg/m^2)	29,70±3,86	29,02±3,35	.428
Anestezi Süresi (dk)	52,30±11,28	52,08±10,30	.931
Cerrahi Süresi (dk)	39,44±11,46	38,27±9,20	.635

[a]Tüm değerler ortalama±SD.

Grup A'da analjezi süresi 166,09±64,93 dk iken grup B'de analjezi süresi 166,09±64,93 dk olarak saptandı ve gruplar arasında analjezi süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.65). Grup A'daki olguların motor blok çözülme süresi 123,13±64,93 dk ike Grup B'deki olguların motor blok çözülme süresi 159,69±65,72 dk idi. Grup A'daki gebelerin motor blok çözülme süresi Grup B ye kıyasla istatistiksel olarak daha düşük idi (p=0.02, **Tablo 2).**



Grafik 1. Gruplara Göre Sistolik Arter Basınç Değişimi

Tablo 2. Analjezi ve Motor Blok Çözülme Süreleri[a]

	Grup A (n=36)	Grup B (n=36)	P
Analjezi Süresi(dk)	166,09±55,06	194,55±72,58	.65
Motor Blok Çözülme Süresi(dk)	123,13±64,93	159,69±65,72	.02[b]

[a] Tüm veriler ortalama ± SD olarak verilmiştir. [b]p<0.05

Gruplar arasında preoperatif Bromage skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.310). Grup A'da postoperatif Bromage skoru 1,25± 0,93 iken Grup B'de bu değer 2,47±1,27 idi. Grup A daki gebelerin postoperatif Bromage skorları Grup B ye kıyasla istatistiksel olarak daha düşük idi (p<0.05, **Tablo 3).**

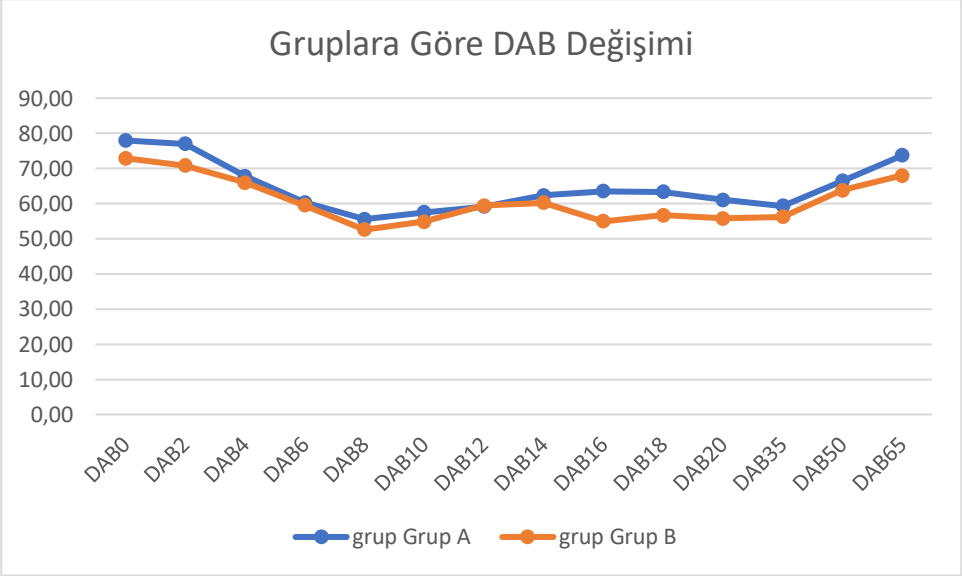
Tablo 3. Preoperatif ve Posoperatif Bromage Skorları[a]

	Grup A (n=36)	Grup B (n=36)	p
Preoperatif Bromage Skoru	1,55±0,84	1,75±0,76	.310
Postoperatif Bromage Skoru	1,25± 0,93	2,47±1,27	.000[b]

[a]Tüm veriler ortalama ± SD olarak verilmiştir.

[b]p<0.05

Grup A'da 19 (%52,77), Grup B'de 29 (%80,55) olguda hipotansiyon görülmüştür. Grup A daki gebelerde görülen hipotansiyon oranları Grup B ye kıyasla istatistiksel olarak daha düşük idi **(**p=0.012**).** Hiçbir grupta kusma, kaşıntı ve SpO2< %95 yan etki veya komplikasyonlar meydana gelmemişken, bradikardi, bulantı oranları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (p>0.05, **Tablo 4).**



Grafik 2. Gruplara Göre Diyastololik Arter Basınç Değişimi

Tablo 7. İntraoperatif Hemodinami ve Komplikasyonlar[a]

	Grup A (n=36)	Grup B (n=36)	P
Hipotansiyon % (N/n)	52,77 (19/36)	80,55 (29/36)	.012[b]
Bradikardi % (N/n)	2,77 (1/36)	5,55 (2/36)	.555
Bulantı % (N/n)	16,66 (6/36)	13,88 (5/36)	.743
Kusma % (N/n)	0/36	0/36	-
Kaşıntı % (N/n)	0/36	0/36	-
SpO2< %95 (N/n)	0/36	0/36	-

[a] Tüm veriler ortalama±SD ve % olarak verilmiştir N: Komplikasyon görülen hasta sayısı

[b]p<0.05,

İki grup arasında vazopressör ihtiyacı ve kullanılan efedrin miktarları değerlendirildiğinde Grup A'da (%52,77) Grup B'ye (%80,55) kıyasla vazopressör ihtiyacı ve kullanılan efedrin miktarları istatistiksel olarak daha düşük olarak bulunmuştur (sırasıyla p=0.012, p=0.032). Toplam efedrin miktarı değerlendirildiğinde de Grup A'da efedrin kullanım miktarı Grup B'ye kıyasla istatistiksel olarak düşük idi **(Tablo 5).**

Tablo 8. Vazopressör Miktarı ve İhtiyacı

	Grup A (n=36)	Grup B (n=36)	P
Vazopressör İhtiyacı % (N/n)	52,77 (19/36)	80,55 (29/36)	.012[a]
Vazopressör Miktarı med(min-max)(mg)[b]	5 (0-11)	8 (0-18)	.032[a]

[a]p<0.05

[b] Medyan (min-max)

N: Vazopressör ihtiyacı olan olgu sayısı

Duyusal bloğun T10, T6 ve T4 dermatomuna kadar ulaşma zamanlarına bakıldığında gruplar arasında bu süreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p=0.671, p=0.468, p=0.579). Grup A'da duyusal bloğun T10 dermatomuna kadar ulaşma zamanı 5,16±2,28 dk iken , Grup B'de 4,94±2,12 dk idi. Duyusal bloğun T6 dermatomuna ulaşma zamanı Grup A'da 7,72±3,82 dk, Grup B'de 7,16±2,50 dk iken duyusal bloğun T4 dermatomuna ulaşma zamanı Grup A'da 9,72±4,39 dk, Grup B'de 9,22±3,09 dk olarak saptandı **(Tablo 6).**

Tablo 6. Duyusal Bloğun T10, T6, T4 Dermatomuna Ortalama Ulaşma Zamanları[a]

	Grup A (n=36)	Grup B (n=36)	p
T10'a Ulaşma Zamanı (dk)	5,16±2,28	4,94±2,12	.671
T6'ya Ulaşma Zamanı (dk)	7,72±3,82	7,16±2,50	.468
T4'e Ulaşma Zamanı (dk)	9,72±4,39	9,22±3,09	.579

[a]Tüm veriler ortalama ± SD olarak verilmiştir.

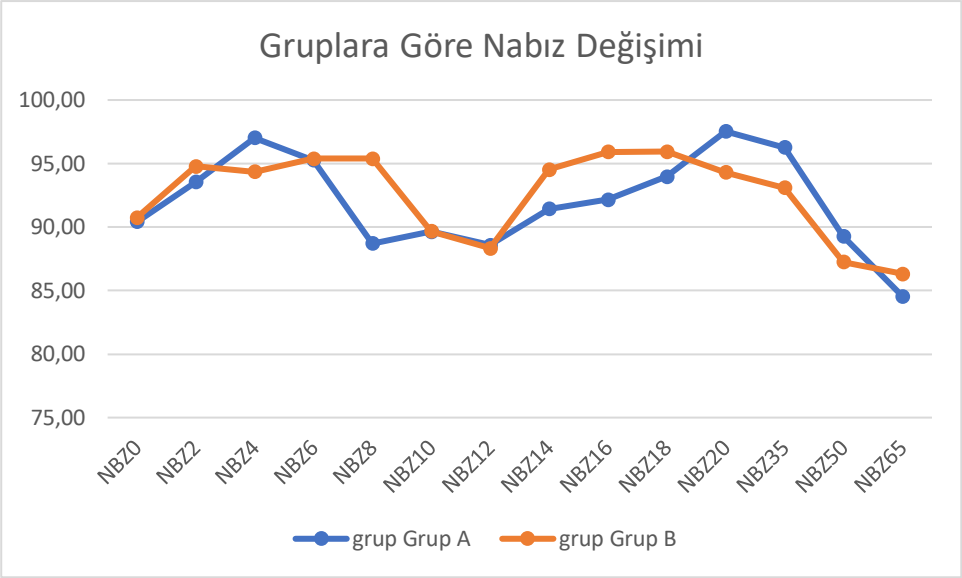
Neonatal sonuçlar değerlendirildiğinde, her iki grupta da 1.dk ve 5.dk Apgar skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (sırasıyla p=0.494, p=0.673, **Tablo 7).**

Tablo 7. Neonatal Sonuçlar

	Grup A (n=36)	Grup B (n=36)	p
1.dk APGAR[a]	8,38±0,76	8,25±0,93	.494
5.dk APGAR[b]	10(8-10)	10(9-10)	.673

[a]Tüm veriler ortalama ± SD olarak verilmiştir.

[b] Medyan (min-max)



Grafik 3. Gruplara Göre Gruplara Göre Nabız Değişimi

Tartışma

Yaptığımız bu çalışmada, Grup A'da (5 mg bupivakain+15µg fentanil+ 0,5 cc izotonik), Grup B'ye (7.5 mg bupivakain+15 µg fentanil+ 0,5 cc izotonik) kıyasla daha az hastada hipotansiyon geliştiğini, ihtiyaç duyulan vazopressör miktarının daha az ve motor blok çözülme süresinin daha kısa olduğunu tespit ettik ($p<0.05$).

Hipotansiyon, sezaryen ile doğum için kullanılan spinal anestezinin neden olduğu sempatik bloğun yaygın bir sonucudur. Spinal anestezi nedenli hipotansiyon, önleyici tedbirler alınmadığında sezaryen ile doğum sırasında yaygın bir sorundur. spinal anestezinin primer etkisi, orta derecede venodilasyon ile küçük arterlerin vazodilatasyonuna sekonder sistemik vasküler direncin azalmasıdır. Hipotansiyonun insidansını ve şiddetini azaltmak için sol tilt pozisyonu, kristalloid ve kolloid infüzyonu, vazopressör ajanların profilaktik kullanımı gibi uygulamalar kullanılmıştır. Bu stratejilerin hiçbiri spinal anesteziye bağlı hipotansiyonu tam düzeltememiştir. Bu nedenle, spinal anestezide kullanılan lokal anesteziklerin dozunu azaltarak hipotansiyonun şiddetinin ve insidansının azaltılması önerilmiştir (12-14).

Chandra ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada anestezinin yeterliliği, motor blok çözülme zamanı ve spinal anesteziye bağlı yan etkileri de kaydetmişlerdir. 5 mg bupivakain ve 7,5 mg bupivakain kullanılan gruplarda hipotansiyon görülen hastalar arasında fark görülmemiş (15). Ben David ve ark. yaptığı çalışmada yüksek doz bupivakain kullanılan grupta daha fazla hastada hipotansiyon gelişmiş ve daha fazla miktarda efedrin tüketimi olduğu tespit edilmiştir. (11). Bizim yaptığımız çalışmada Grup B'de Grup A'ya göre daha fazla hastada hipotansiyon meydana geldi **(**$p=0.012$). Grup B'de Grup A'ya göre daha fazla efedrin kullanıldı ($p=0.032$). Daha düşük dozda bupivakain kullanımı ile hipotansiyon görülme oranı ve kullanılan vazopressör miktarı azaltılabileceğini düşünmekteyiz.

Sezaryen ile doğum sırasında meydana gelen dispne, spinal anesteziye bağlı blok yüksekliğinin kesin olmayan bir göstergesidir. Dispne torasik propriyosepsiyonun körelmesine veya abdominal ve interkostal kasların kısmi blokajına bağlı meydana gelebilir (16). Kimoto ve ark. yaptıkları çalışmada 12,5 mg bupivakain kullanılan grupta diğer gruplara göre daha fazla dispne görülmüştür (17). Çalışmamızda hiçbir hastada dispne görülmedi.

Sezaryen ameliyatlarında bulantı ve kusma çok sık görülen ve hastayı rahatsız edici olaylardır. Hipotansiyon, sezaryen sırasında annede bulantı ve kusma ile ilişkili en yaygın sorundur. Bunun yanında vagal hiperaktivite, visseral ağrı, iv opioidler ve uterotonik ajanların kullanımı bulantı kusmaya sebep olabilir. İntraoperatif bulantı ve kusma, hipotansiyonun önlenmesi, iv ve nöraksiyal opioid miktarının minimalize edilmesi, blok kalitesinin geliştirilmesi ile azaltılabilir (18, 19).

Jung Hyang Lee ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada % 0,5 bupivakaine sufentanil ve fentanil eklemişlerdir. Meydana gelen komplikasyonlara bakıldığında bulantı ve kaşıntı insidansı 20 µg fentanil kullanılan grupta, kontrol grubuna ve 2.5 µg sufentanil kullanılan gruba göre daha fazla olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu ($p<0.05$), kusma, titreme, hipotansiyon gibi diğer komplikasyonlar

açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılığın bulunmadığını rapor edilmiştir (20). Mebaza ve ark. yaptığı çalışmada 10 mg bupivakain kullanılan grupta daha fazla hastada hipotansiyon ve mide bulantısı görülmüş (21). Çalışmamızda gruplar arasında bulantı oranları arasında fark yoktu ($p>0.05$). Hiçbir hastada kusma ve kaşıntı meydana gelmedi. Yaptığımız çalışmada düşük doz lokal anestezik ve opioid kullandık. Bunun sonucunda spinal anesteziye bağlı komplikasyonları daha az gördük.

Hızla yükselen sensoryel blok seviyesi sezaryan ile doğumlarda spinal anesteziden sonra hipotansiyon insidansının yüksek olmasına neden olur. Bu durum maternal rahatsızlık ve fetal anoksi riskini artırır. Hipotansiyonun utero-plasental perfüzyonda azalmaya yol açarak fetal asit-baz anormalliklerine yol açabileceğine inanılmaktadır. Çeşitli çalışmalar, spinal anesteziye bağlı hipotansiyonun, doğumlarda ≥T5 veya T4 düzeyinde duyusal bloktan sonra yüksek oranda meydana geldiğini ortaya koymuştur. Damarların vazomotor tonusunu etkileyen sinir liflerinin T5 -L1'den ve kardiyoakselatör liflerinin T1–T4'ten çıkması bu durumu desteklemektedir (22, 23).

Turhanoğlu ve ark. duysal bloğun T6 dermatomuna ulaşma zamanları ile kullanılan bupivakain miktarı arasında ilişki bulamamışlardır. APGAR 1. ve 5. dakika skorlarını her iki grupta da benzer bulunduğunu rapor etmişlerdir (24). Bryson ve ark. bupivakain dozuyla APGAR skorları arasında ilişki bulamamışlardır (25). Çalışmamızda APGAR skorları her iki grupta da benzerdi. Sonuçlarımız literatür ile uyumluydu.

İlaç dozunun hem duyusal hem de motor blokaj süresini etkilediği ve hipotansiyon derecesi üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu iyi bilinmektedir. Spinal anestezide kullanılan düşük lokal anestezik konsantrasyonları daha az sensoryal ve motor blokla ilişkilidir. Bu durum erken mobilizasyona katkıda bulunur (26). Leo ve ark. daha düşük doz bupivakain kullanılan hastalarda blok seviyesinin daha düşük olduğunu bulmuşlardır (27). Mebazaa ve ark. duysal blok seviyesinin T10 dermatomuna gerileme zamanı ve motor blok çözülme süresinin düşük doz bupivakain grubunda daha kısa olduğunu tespit etmişler (21). Ben David ve ark. yüksek doz bupivakain verilen hastalarda blok seviyesinin daha yüksek olduğunu, bromage skorlarının daha fazla olduğunu tespit etmişler. (11). Çalışmamızda Grup A'da motor blok çözülme süresi Grup B'ye göre daha kısaydı. Grup B'de kullandığımız lokal anestezik miktarının fazla olmasının motor bloğun geç çözülmesine katkıda bulunmuş olabileceğini düşündük. Postoperatif bromage skorları Grup A'da Grup B'ye göre düşüktü ($p=0.00$). Düşük miktarda lokal anestezi kullandığımız grupta daha düşük bromage skorları elde ettik. Kullanılan ilaç dozumuz düşük olmasına rağmen yeterli anestezi seviyesi elde ettik.

Sonuç

Sonuç olarak, elektif sezaryan operasyonlarında intratekal olarak uygulanan düşük doz bupivakain ve fentanil karışımının yeterli anestezi düzeyi sağladığını, daha az hemodinamik değişikliğe neden olduğunu ve kullanılan vazopressör miktarını azalttığını tespit ettik. Aynı zamanda düşük doz bupivakain kullanımının yeterli anestezi ve analjezi sağlamasının yanında, hastaların daha erken mobilize olarak günlük aktivitelerine daha çabuk döneceklerini ve hastaların intraoperatif ve postoperatif daha az yan etki ile karşılaşacaklarını ve elektif sezaryan operasyonlarında bu dozun güvenle kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Dourado AD, Lins Filho RLdM, Fernandes RAML, Gondim MCdS, Nogueira EVMJRbda. Sufentanil in combination with low-dose hyperbaric bupivacaine in spinal anesthesia for cesarean section: a randomized clinical trial. 2016;66(6):622-7.

2. Golfam P, Yari M, Bakhtiyari HR. Minimum appropriate dose of lidocaine with a fixed dose of sufentanil epinephrine used for spinal anesthesia in caesarian section. Anesthesiology and pain medicine. 2013;2(3):123-6.

3. Qiu MT, Lin FQ, Fu SK, Zhang HB, Li HH, Zhang LM, et al. Combination of low-dose bupivacaine and opioids provides satisfactory analgesia with less intraoperative hypotension for spinal anesthesia in cesarean section. CNS neuroscience & therapeutics. 2012;18(5):426-32.

4. De-Giorgio F, Grassi VM, Vetrugno G, d'Aloja E, Pascali VL, Arena V. Supine hypotensive syndrome as the probable cause of both maternal and fetal death. Journal of forensic sciences. 2012;57(6):1646-9.

5. Wang LZ, Zhang YF, Hu XX, Chang XY. A randomized comparison of onset of anesthesia between spinal bupivacaine 5 mg with immediate epidural 2% lidocaine 5 mL and bupivacaine 10 mg for cesarean delivery. International journal of obstetric anesthesia. 2014;23(1):40-4.

6. Weigl W, Bierylo A, Wielgus M, Krzemien-Wiczynska S, Szymusik I, Kolacz M, et al. Analgesic efficacy of intrathecal fentanyl during the period of highest analgesic demand after cesarean section: A randomized controlled study. Medicine. 2016;95(24):e3827.

7. Heesen M, Weibel S, Klimek M, Rossaint R, Arends LR, Kranke P. Effects of epidural volume extension by saline injection on the efficacy and safety of intrathecal local anaesthetics: systematic review with meta-analysis, meta-regression and trial sequential analysis. Anaesthesia. 2017;72(11):1398-411.

8. Carvalho B, Collins J, Drover DR, Atkinson Ralls L, Riley ET. ED(50) and ED(95) of intrathecal bupivacaine in morbidly obese patients undergoing cesarean delivery. Anesthesiology. 2011;114(3):529-35.

9. Choi DH, Ahn HJ, Kim MH. Bupivacaine-sparing effect of fentanyl in spinal anesthesia for cesarean delivery. Regional anesthesia and pain medicine. 2000;25(3):240-5.

10. Kang FC, Tsai YC, Chang PJ, Chen TY. Subarachnoid fentanyl with diluted small-dose bupivacaine for cesarean section delivery. Acta anaesthesiologica Sinica. 1998;36(4):207-14.

11. Ben-David B, Miller G, Gavriel R, Gurevitch A. Low-dose bupivacaine-fentanyl spinal anesthesia for cesarean delivery. Regional anesthesia and pain medicine. 2000;25(3):235-9.

12. Van de Velde M. Low-dose spinal anesthesia for cesarean section to prevent spinal-induced hypotension. Curr Opin Anaesthesiol. 2019;32(3):268-70.

13. Dourado AD, Filho RL, Fernandes RA, Gondim MC, Nogueira EV. Sufentanil in combination with low-dose hyperbaric bupivacaine in spinal anesthesia for cesarean section: a randomized clinical trial. Braz J Anesthesiol. 2016;66(6):622-7.

14. Reynolds F, Seed PT. Anaesthesia for Caesarean section and neonatal acid-base status: a meta-analysis. Anaesthesia. 2005;60(7):636-53.

15. Chandra S, Nugroho AM, Agus H, Susilo AP. How Low Can We Go? A Double-Blinded Randomized Controlled Trial to Compare Bupivacaine 5 mg and Bupivacaine 7.5 mg for Spinal Anesthesia in Cesarean Delivery in Indonesian Population. Anesth Pain Med. 2019;9(2):e91275.

16. Vaida S, Dalal P, Mets B. Spinal anesthesia for Cesarean delivery following pre-existing epidural labour analgesia. Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie. 2009;56(12):988.

17. Kimoto M, Murao K, Shirane A, Sakamoto S, Yamada M, Nakao S, et al. [Appropriate dose of isobaric bupivacaine with fentanyl in spinal anesthesia for cesarean section]. Masui The Japanese journal of anesthesiology. 2005;54(8):864-8.

18. Balki M, Carvalho JC. Intraoperative nausea and vomiting during cesarean section under regional anesthesia. Int J Obstet Anesth. 2005;14(3):230-41.

19. Van De Velde M. Spinal anesthesia in the obstetric patient: prevention and treatment of hypotension. Acta Anaesthesiol Belg. 2006;57(4):383-6.

20. Lee JH, Chung KH, Lee JY, Chun DH, Yang HJ, Ko TK, et al. Comparison of fentanyl and sufentanil added to 0.5% hyperbaric bupivacaine for spinal anesthesia in patients undergoing cesarean section. 2011;60(2):103-8.

21. Mebazaa MS, Ouerghi S, Ben Meftah R, Ben Cheikh M, Mestiri T, Ben Ammar MS. Reduction of bupivacaine dose in spinal anaesthesia for caesarean section may improve maternal satisfaction by reducing incidence of low blood pressure episodes. Middle East J Anaesthesiol. 2010;20(5):673-8.

22. Ahmed N, Khan M, Khan A, Akhtaruzxzaman A. Low Dose Bupivacaine plus Fentanyl in Subarachnoid Block for Caesarean Section. Delta Medical College Journal. 2016;4:24.

23. Zhang N, He L, Ni JX. Level of sensory block after spinal anesthesia as a predictor of hypotension in parturient. Medicine (Baltimore). 2017;96(25):e7184.

24. Turhanoglu S, Kaya S, Erdogan H. Is there an advantage in using low-dose intrathecal bupivacaine for cesarean section? Journal of anesthesia. 2009;23(3):353-7.

25. Bryson GL, MacNeil R, Jeyaraj LM, Rosaeg OP. Small dose spinal bupivacaine for Cesarean delivery does not reduce hypotension but accelerates motor recovery. Canadian Journal of Anesthesia. 2007;54(7):531.

26. Kiran S, Singal NK. A comparative study of three different doses of 0.5% hyperbaric bupivacaine for spinal anaesthesia in elective caesarean section. Int J Obstet Anesth. 2002;11(3):185-9.

27. Leo S, Sng BL, Lim Y, Sia AT. A randomized comparison of low doses of hyperbaric bupivacaine in combined spinal-epidural anesthesia for cesarean delivery. Anesthesia and analgesia. 2009;109(5):1600-5.

Presentation ID/Sunum No= 232

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Effect of Age and Alarm Symptoms on Endoscopy Findings in Patients Who Have an Upper GI Endoscopy Due to Dyspepsia

Dr. Hüseyin Çiyiltepe[1]
[1]*University of Health Sciences, Istanbul Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital*

Introduction:

Dyspepsia encompasses the cluster of poorly characterized upper abdominal symptoms (epigastric discomfort, bloating, anorexia, early satiety, belching or regurgitation, nausea and heartburn) that are thought to be caused by anatomical or functional disorders of the upper GI tract affecting 20% to 40% of the population in Western countries.

Dyspepsia symptoms significantly overlap with other functional disorders such as peptic ulcer disease (PUD), GERD, epigastric pain syndrome and irritable bowel syndrome, malignancy, side effects of drugs, pancreatitis, biliary tract disease.

It does not reliably identify individuals with dyspepsia symptoms, malignancy or other significant upper GIS pathology.Therefore, patient age (> 50 years) and alarm symptoms (presence of upper GIS malignancy near the first degree, Involuntary Weight Loss, GI bleeding or Iron deficiency anemia, Dysphagia-odynophagia, ongoing vomiting or presence of abnormal organic disease on imaging) were used to categorize dyspepsia patients who may harbor true pathology that can be found with endoscopy or other examinations.

Therefore, patients with new onset of dyspepsia, presence of alarm symptoms or imaging findings suggestive of structural disease are recommended to undergo upper endoscopy in the "role of endoscopy in patients with dyspepsia" guideline of American Gastroenterology Society (ASGE).

In the same guidelines, noninvasive H. Pylori screening tests, empiric acid suppression therapy or initial upper endoscopy are recommended for patients with dyspepsia under 50 years of age without alarm symptoms.

In this study, we aimed to present the relationship between endoscopic findings of 8069 patients who underwent upper GI endoscopy for dyspepsia, with alarm symptoms and age.

Material and Methods

9850 upper GI endoscopy data performed between 2012 and 2015 and recorded retrospectively were analyzed. 8069 patients who underwent endoscopy because of dyspepsia or alarm symptoms were examined. 102 patients with previous malignancies were excluded from the study. 7967 patients were divided into two groups, 50 years and older, and endoscopic findings were compared.

Results:

Data of 7.967 patients were examined in the study. The mean age of the patients was 49.78 (min: 15, max: 94, SD: 14.1). 5.223 (65.6%) were female, 2.744 (34.4%) were male. When the reasons for the request for endoscopy were examined, ıt was found that endoscopy was performed for new onset dyspepsia in 6,462 patients (81.1%), anemia or previous upper GI bleeding in 956 patients (11.9%), 76 patients (0.98%) had

family history of upper GI malignancy, 85 patients (1.1%) persistent vomiting, unintended weight loss in 67 patients (0.84%), dysphagia-odynophagia in 193 patients (2.42%), and 128 patients (1.66%) with abnormal imaging findings.

When the patients were divided into two groups: under 50 years old (Group 1) (Mean age 38.1,08.01) and over 50 years old (Group 2) (61.2 8.35), 3950 patients in group 1 (49%, 6), there were 4017 (50.4%) patients in group 2. These two groups were compared in terms of gender, and it was noted that the female gender was higher in group 1. When the two groups were compared in terms of patient symptoms, it was found that GI bleeding or anemia, unintended weight loss, dysphagia-odynophagia and abnormal findings in imaging were more common in Group 2. The endoscopy findings were examined it was found that 85 (75.2%) of 113 patients with gastric tumor, 20 (71.4%) of 28 patients with esophageal tumor, and 29 (78%) of 37 patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) 4) were in the patient group of 50 years and older (Table 1).

4017 patients over the age of 50 were divided into 3883 patients without tumor (group 1) and 134 patients with tumor (group 2) on endoscopy findings. Accordingly, 83 (61.9%) of the patients with tumors were male and 102 patients (76.1%) had an alarm symptom other than dyspepsia. Male gender and the presence of other alarm symptoms were found to be an independent risk factor in multivariate analysis in terms of tumor detection on endoscopy (Table 2).

Conclusion:

In upper GI endoscopy performed due to new onset of dyspepsia or alarm symptoms, advanced age and male gender are risk factors for tumor detection. Especially the presence of other alarm symptoms above the age of 50 increases the possibility of tumor detection in upper GI endoscopy.

Table 1 : Demographic features and endoscopy findings of patients according to age groups

	Group 1 <50 age n:3950	**Group 2 >50 age n:4017**	**Total n:7967**	**p value**
Age (Mean)	38,1±8,01	61,2±8,35	49,78±14,1	
Gender				
Female	2725 (%69,0)	2498 (%62,2)	5223 (65,6)	
Patient's complaint				
Dyspepsia	3391 (%85,8)	3071 (%76,5)	6462 (%81,1)	
GIS bleeding/Anemia	378 (%9,6)	578 (%14,4)	956 (%12,0)	*
Persistent vomiting	37 (%0,9)	48 (%1,2)	85 (%1,1)	
Family history of upper GI malignancy	44 (%1,1)	32 (%0,8)	76 (%1,0)	
Unintended weight loss	25 (%0,6)	42 (%1,0)	67 (%0,8)	*
Dysphagia/Odynophagia	57 (%1,4)	136 (%3,4)	193 (%2,4)	*
Abnormal imaging	18 (%0,5)	110 (%2,7)	128 (%1,6)	*
Upper GI Endoscopy Finding				
Gastric malignancy	28 (%0,7)	85 (%2,1)	113 (%1,4)	*
Esophagus malignancy	8 (%0,2)	20 (%0,5)	28 (%0,4)	*
GIST	8 (%0,2)	29 (%0,7)	37 (%0,5)	*

*p<0,05, Pearson Chi-Square

Table 2: Comparison of gender and patient's complaints with tumor detection on upper GI endoscopy in patients over 50 years old.

	Group 1 Tumor – n:3883	**Group 2 Tumor + n:134**	**Total n:4017**	**Univariate**	**Multivariate**
Gender					
Female	2447 (%63,0)	51 (%38,1)	2498 (%62,2)	*	#
Male	1436 (%37,0)	83 (%61,9)	1519 (%37,8)		
Patient's complaint					
Dyspepsia	3039 (%78,3)	32 (%23,9)	3071 (%76,5)	*	#
Other alarm symptoms	844 (%21,7)	102 (%76,1)	946 (%23,5)		

*p<0,05, Pearson Chi-Square, #Logistic regression analysis, (Odds ratio 0,66 and 2,32)

Presentation ID/Sunum No= 232

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Dispepsi Nedeniyle Üst Endoskopi Yapılan Hastalarda Yaş ve Alarm Semptomlarının Endoskopi Bulgularına Etkisi

Dr. Hüseyin Çiyiltepe[1]
[1]*University of Health Sciences, Istanbul Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital*

Giriş:

Dispepsi, Batı ülkelerindeki nüfusun%20 ila%40'ını etkileyen üst GI kanalının anatomik veya fonksiyonel bozukluklarından kaynaklandığı düşünülen zayıf karakterize üst karın semptomları (epigastrik rahatsızlık, şişkinlik, iştahsızlık, erken doyma, geğirme veya yetersizlik, bulantı ve mide ekşimesi) kümesini kapsar.

Dispepsi semptomları, peptik ülser hastalığı (PUD), GERD, epigastrik ağrı sendromu ve irritabl bağırsak sendromu gibi diğer fonksiyonel bozukluklar, malignite, ilaçların yan etkileri, pankreatit, safra yolu hastalığıgibi hastalıklar ile önemli ölçüde örtüşmektedir.

Dispepsi semptomları, malignite veya diğer önemli üst GIS patolojisi olan bireyleri güvenilir bir şekilde tanımlamaz.Bu nedenle, hasta yaşı (>50yaş) ve alarm özellikleri (birinci derece yakınında üst GİS malignitesi olması, İstemsiz Kilo Kaybı, GİS kanaması veya Demir eksikliği anemisi,Disfafi-odinofaji, Devam eden kusma veya görüntülemelerde anormal organik hastalık varlığı), endoskopi veya diğer muayenelerle bulunabilecek gerçek patolojiyi barındırabilecek dispepsi hastalarını kategorize etmek için kullanılmıştır.

Bundan dolayı Amerikan Gastroenteroloji Cemiyeti (ASGE)'nin ''dispepsili hastalarda endoskopinin rolü'' klavuzunda (The role of endoscopy in dyspepsia) 50 yaşından sonra yeni başlayan dispepsi, alarm semptomları varlığı veya yapısal hastalığı düşündüren görüntüleme bulguları olan hastalara üst endoskopi yaptırmaları önerilir.Aynı klavuzda 50 yaş altı alarm semptomları olmayan dispepsili hastalara noninvaziv H. Pylori tarama testleri yapılması, ampirik asit süpresyon tedavisi başlanması veya başlangıç üst endoskopi yapılması önerilir.

Biz bu çalışmada dispepsi nedeniyle üst GI endoskopi yapılan 8069 hastanın endoskopi bulgularının alarm semptomları ve yaş ile ilişkisini sunmayı amaçladık.

Materyal Method:

2012-2015 yılları arasında yapılan ve retrospektif olarak kayıt altına alınan9850 üst endoskopi verisi incelendi. Dispepsi yakınması veya alarm semptomları nedeniyle endoskopi yapılan 8069 hasta çalışmaya alındı. Daha önceden malignitesi olduğu bilinen 102 hasta çalışmadan çıkarıldı. Hastalar 50 yaş altı ve üstü olmak üzere iki gruba ayrıldı ve endoskopik bulgular karşılaştırıldı.

Sonuçlar:

Çalışmada 7.967 hastanın verisi incelendi. Hastaların yaş ortalaması 49,78 idi (min:15, maks:94, SD:14,1). 5.223 'ü (%65,6) kadın, 2.744'ü (%34,4) erkek idi. Endoskopi istem nedenleri incelendiğinde 6.462 hastada (%81,1) yeni başlayan dispepsi, 956 hastada (%11,9) anemi veya geçirilmiş üst GİS kanama, 76 hastada (%0,98) birinci derece akrabada üst GİS malignitesi olması, 85 hastada (%1,1) persisten bulantı

kusma, 67 hastada (%0,84) istemsiz kilo kaybı olması, 193 hastada (%2,42) disfaji-odinofaji, 128 hastada ise (%1,66) görüntüleme tetkiklerinde midede duvar kalınlık artışından şüphelenilmesi nedeniyle endoskopi yapıldığı saptandı.

Hastalar 50 yaş altı (Grup 1) (Mean age 38,1±8,01) ve 50 yaş üstü (Grup 2) (61,2± 8,35) diye iki gruba ayrıldığında, grup 1 de 3950 hasta (%49,6) , grup 2 de 4017 (%50,4) hasta vardı. Bu iki grup cinsiyet bakımından karşılaştırıldığında grup 1 de kadın cinsiyetin daha fazla olduğu dikkat çekti. Endoskopi istem nedenleri açısından iki grup karşılaştırıldığında, Grup 2 de GİS kanama veya anemi, istemsiz kilo kaybı, disfaji-odinofaji ve görüntülemelerde midede duvar kalınlık artışının daha fazla olduğu saptandı. Endoskopi bulguları incelendiğinde 113 Mide tümörü saptanan hastanın 85'i (%75,2), 28 Özefagus tümörü saptanan hastanın 20'si (%71,4), ve 37 Gastrointestinsal stromal tümör (GİST) saptanan hastanın 29'u (%78,4) 50 yaş ve üzeri hasta grubunda idi (Table 1).

50 yaş üstü 4017 hasta endoskopide tümör saptanmayan 3883 hasta (grup 1) ve tümör saptanan 134 hasta (grup 2) olarak ayrıldı. Buna göre tümör saptanan hastaların 83'ü (%61,9) erkek idi ve 102 hastada (%76,1) dispepsi dışında başka bir alarm semptomu mevcuttu. Erkek cinsiyet ve diğer alarm semptomları varlığı endoskopide tümör saptanması bakımından multivariate analizlerde bağımsız risk faktörü olarak saptandı (Table 2).

Tartışma:

Yeni başlayan dispepsi veya alarm semptomları olması nedeniyle yapılan üst GI endoskopide ileri yaş ve erkek cinsiyet tümör saptanması aöıcından risk faktörüdür. 50 yaş üzeri ve diğer alarm semptomları olan hastalarda da tümör saptanma olasılığı artmaktadır.

Presentation ID/Sunum No= 236

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Inflamatuar Polibe Bağlı İnce Barsak İnvajinasyonu

Dr. Tuba Mert[1]
[1]*Medipol Üniveristesi Pendik Hastanesi, İstanbul, Türkiye*

Özet

İnce barsak invajinasyonu sıklıkla çocuklarda görülür.Erişkinlerde ince barsak invajinasyonu % 5 oranında görülmekle birlikte bunların %80-90 'ında altta yatan barsak patolojisi eşlik etmektedir.Bu olgu sunumunda 40 yaşındaki hasta karın ağrısı bulantı kusma şikayetleri ile başvurdu.Çekilen ayakta direk karın grafisinde hava sıvı seviyeleri mevcuttu.İleus ön tanısı ile çekilen tüm batın tomografisinde (BT) jejunoileal anslarda yaygın dilatasyon, hava sıvı seviyesi,terminal ileum düzeyinde içinde mezenterin sürüklendiği barsak ansı ve invajinasyon saptandı.(RESİM 1A,1B,1C)Hastaya acil laparotomi planlandı.Yapılan eksplorasyonda jejunum distali ileum proksimalinde yaklaşık 20 cm lik bir segmentte redükte edebildiğimiz invajinasyon (RESİM 2A,2B) ve yaklaşık 3 cm çaplı polipoid lezyon (RESİM 3A,3B) saptandı.10 cm 'lik barsak segmentine rezeksiyon anastomoz uygulandı.Mevcut kitlenin patolojisi inflamatuar polip olarak raporlandı.Postoperatif dönemde komplikasyon gelişmeyen hasta taburcu edildi.

Anahtar Kelimeler:ince barsak,inflamatuar polip,invajinasyon

Abstract

Small intestine invagination is common in children. Small intestine invagination is seen at a rate of 5% in adults, 80-90% of them are accompanied by underlying bowel pathology. In this case report, a 40-year-old patient complained of abdominal pain, nausea and vomiting. Air-fluid level was present in standing direct abdominal radiography. In the whole abdominal BT, diffuse dilatation air fluid level in the gastric jejunoileal loops, bowel loop into which the mesentery was dragged at the terminal ileum level, and invagination were detected (Picture 1A 1B 1C). During the exploration of the patient, invagination (Picture 2A, 2B) and a polypoid lesion with a diameter of about 3 cm (Picture 3A, 3B) were detected in a segment of approximately 20 cm in the proximal part of the distal ileum of the jejunum. An intestine segment of about 10 cm was resected. Pathological diagnosis of the patient resulted in inflammatory polyp. The patient, who did not develop complications during the postoperative period, was discharged.

Keywords: Small intestine, Inflammatory Polyp, Invagination

GİRİŞ:

İnvajinasyon proksimaldeki barsak segmentinin distal segment içine girmesiyle karakterize bir tablodur. (1)Erişkinlerde intestinal invajinasyon nadir olup tüm invajinasyonların %5 'ini,tüm hastane başvurularının %0.02-0.003'ünü ve acil cerrahi gerektiren barsak tıkanmalarının yalnızca %1-3'ünü oluşturur (2,3).Çocuklarda görülen invajinasyonların%90 'ı idyopatiktir,erişkin invajinasyonları ise %70-90 'ınında iyi tanımlanmayan bir patolojik anomaliyesekonder gelişir(3,4,5).Patolojilerin %65 'i bening veya maign neoplazmalardan kaynaklanır (6,7,8).İnvajinasyonlarda en sık kullanılan sınıflama anatomik olarak intussusceptum'un sabitlenme yerine göre (ileokolik,kolokolik,entroenteral ve jejunogastrik)adlandırılmaktadır (13). İnvajinasyon çocuklarda genelde akut olarak ortaya çıkar ancak erişkinlerde

subakut yada kronik bir tabloyla ortaya çıkabilmektedir (9). Bu hastalarda klinik nonspesifik olup tanı ancak preoperatif radyolojik yöntemlerle veya cerrahi sırasında konulur (10).İnvajinasyonda cerrahi tedavi radikal bir uygulamadır.Ancak pekçok yazar invajinasyon yerinde barsak iskemisi,perforasyon ve malignansi riskinden dolayı rezeksizyon önermektedir (11,12). Erişkinlerde az görülen intestinal invajinasyon nonspesifik klinik bulgulara sahip olup tanı genellikle radyolojik yöntemlerle yada operasyon sırasında konur.Tanı ve tedavide gecikme hastanın hayatını tehlikeye sokan perforasyona sebep olabilir.Bu çalışmada kliniğimizde invajinasyon tanısı ile tedavi edilen hastamızın tanı,tedavi ve takip sonuçalrını inceledik.

AMAÇ :

İnvajinasyon proksimaldeki barsak segmentinin distal segment içine girmesi ile karakterize bir klinik tablodur.Çalışmanın amacı,erişkin invajinasyon hastalarında tanı yöntemleri ve cerrahi tedavi deneyimimizi paylaşmaktır.

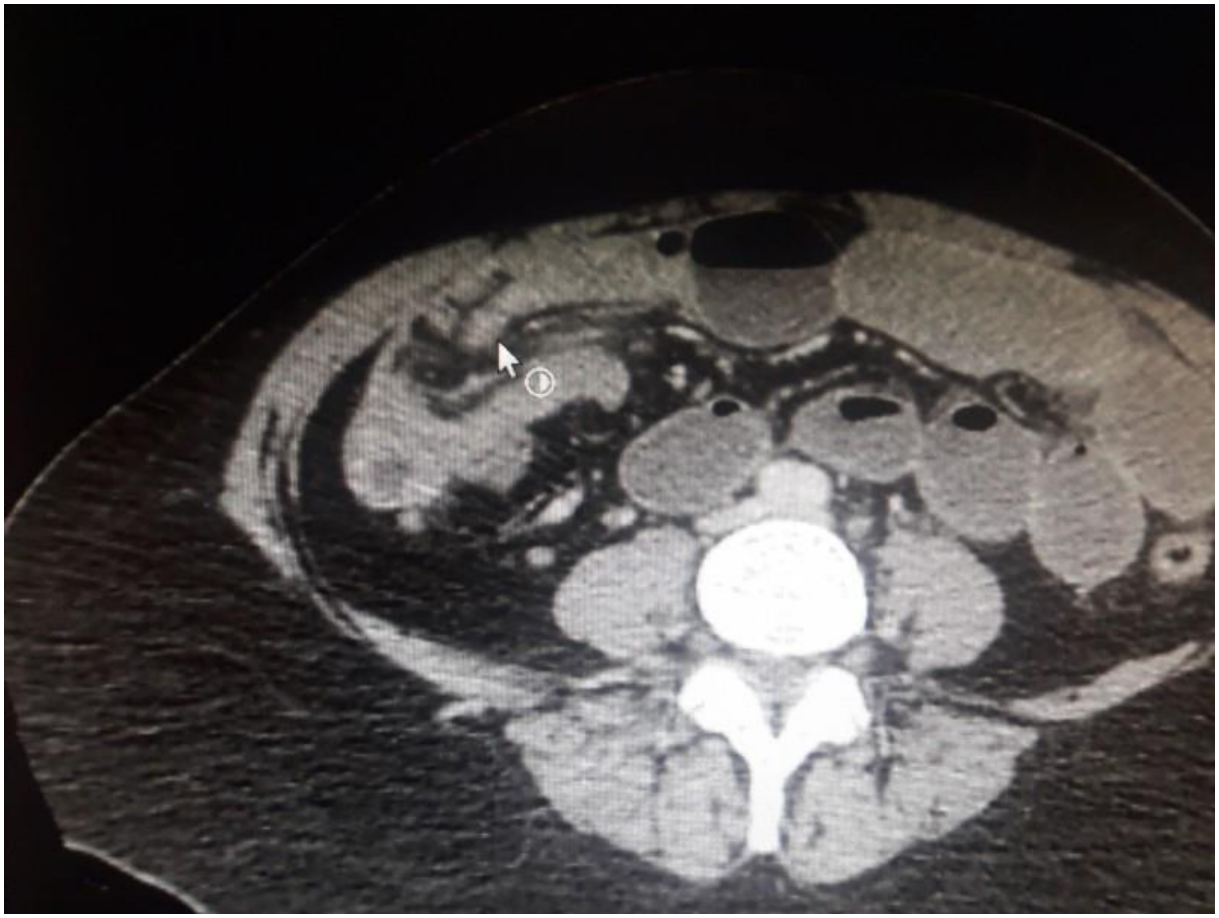
GEREÇ VE YÖNTEM:

İnvajinasyon tanısı ile tedavi edilen hastaya ait demografik veriler,şikayet,fizik muayene,Bilgisayarlı Tomografi (BT)sonuçları,uygulanan cerrahi tedavi,invajinasyonun tipi ve sebep olan patoloji incelenmiştir.

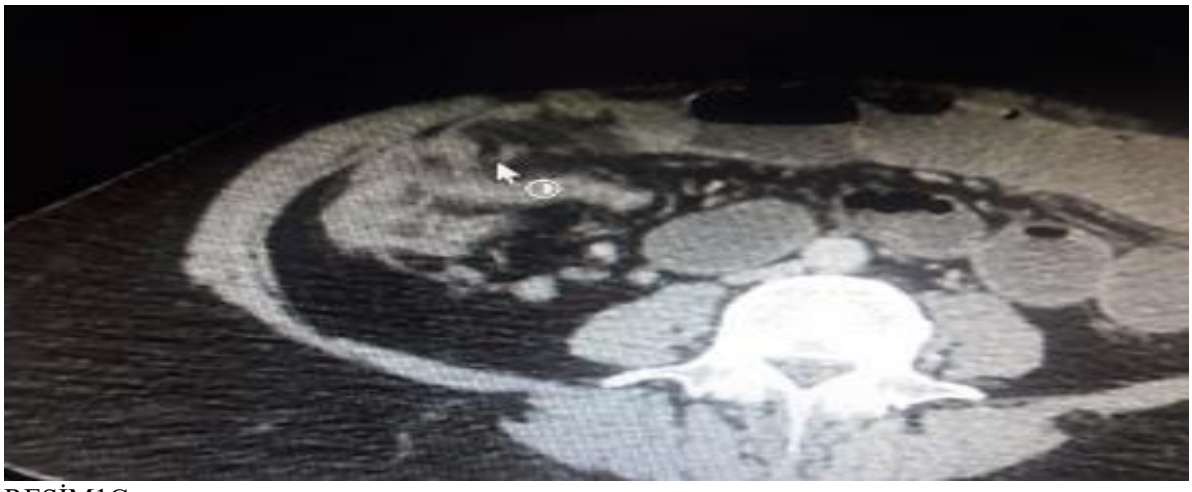
BULGULAR:

40 yaşında bayan hasta.Acil servise aynı gün başlayan karın ağrısı bulantı kusma şikayeti ile başvurdu.Herhangi bir ek hastalığı ve geçirilmiş batın ameliyatı yoktu. Şikayetlerinin daha öncede birkaç kez olup kendiliğinde gerilediğini ifade etti.Fizik muayenesinde batında distansiyonu mevcuttu,rebound ve defans pozitifliği vardı.Laboratuar incelemed lökosit değeri 17 bin ,diğer biyokimya parametreleri normal sınırlardaydı.Çekilen ayakta direk batın grafisinde hava sıvı seviyelenmeleri vardı.İleus ön tanısı ile çekilen tüm batın bilgisayarlı tomografide (BT) jejunoileal anslarda yaygın dilatasyon,hava sıvı seviyesi ,terminal ileum düzeyinde içine mezenterin sürüklendiği barsak ansı ve invajinasyon ile uyumlu görüntü saptandı.(RESİM 1A 1B 1C)

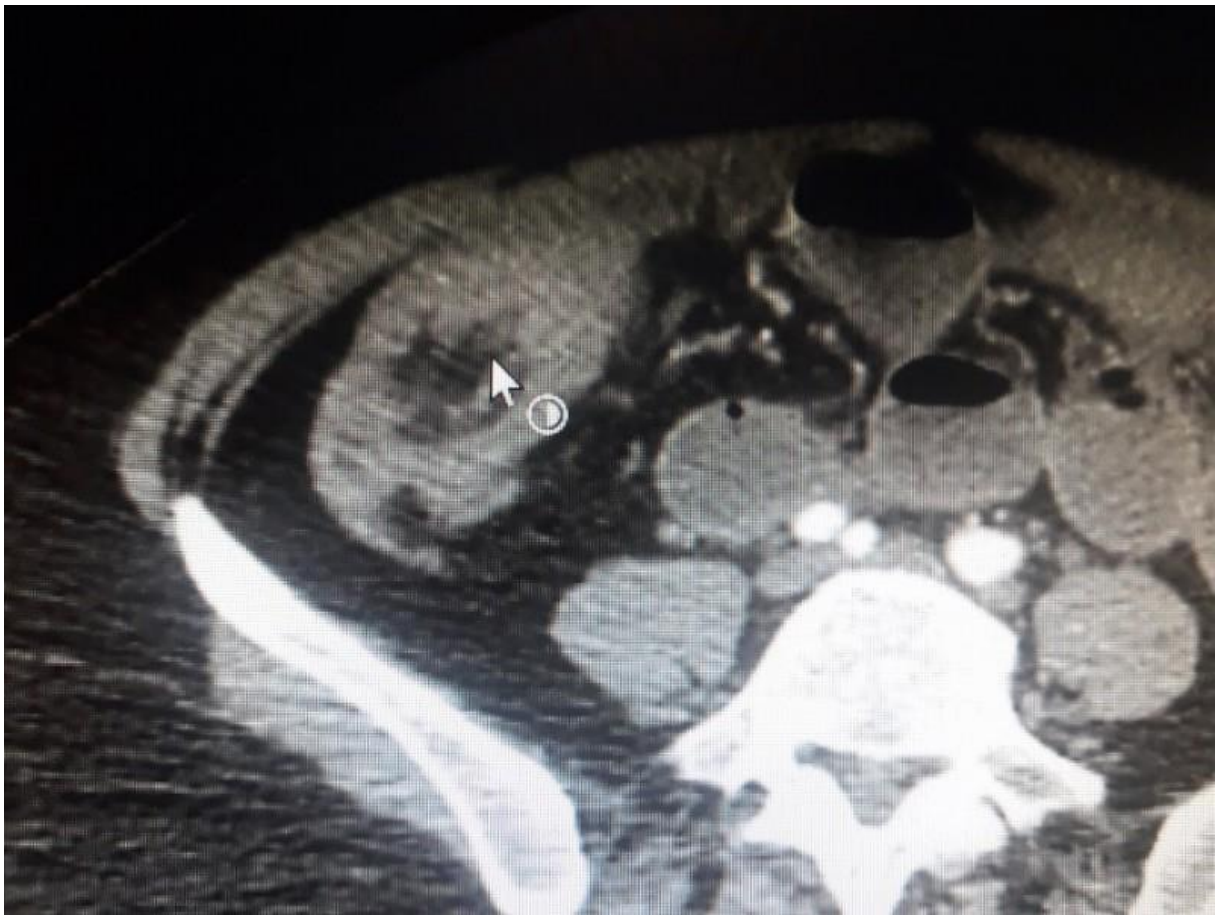
RESİM1A



RESİM1B



RESİM1C



Acil laparotomi planlanan hastanın yapılan eksplorasyonunda jejnunum distali ileum proksimalinde yaklaşık 20 cm ‘lik bir segmentte redükte edebildiğimiz inavjinasyon (RESİM 2A,2B) ve yaklaşık 3 cm çaplı polipoid lezyon (RESİM 3A,3B) saptandı

RESİM 2A (İNVAJİNASYON GÖRÜNTÜSÜ)

RESİM 2B (İNVAJİNASYONUN REDÜKTE EDİLMESİ)

RESİM 3A(İNVAJİNASYONA NEDEN OLAN POLİPOİD KİTLENİN BARSAK DIŞINDAN GÖRÜNÜMÜ)

RESİM 3B (BARSAK REZEKSİYONU İLE İNVAJİNASYONA NEDEN OLAN HİPERPLASTİK POLİP GÖRÜNTÜSÜ)

TARTIŞMA:

Proksimal segment intussusceptum,distal segment ise intussuscepiens olarak adlandırılır.Etyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber,barsak duvarındaki bir lezyon veya peristaltizm bozukluğuna neden olan irritasyon hazırlayıcı bir faktör olarak düşünülmektedir.Birçok sınıflama yapılmasına rağmen en sık anatomik olarak intussusceptum sabitlenme yerine göre (ileokolik,kolokolik,enteroenteral,jejnunogastrik) olarak adlandırılmaktadır**.**(13)

Çocuk ve erişkin popülasyonda intestinal invajinasyon sıklığı, bulgu ve nedenleri ile tedavi yöntemleri farklılık gösteriri.İntestinal invajinasyon erişkinlerde pediatrik gruba göre oldukça az görülür.(4,5,14).Çocuklarda akut apandisit tablosundan sonra en sık rastlanan ikinci akut karın nedeni olmasına rağmen,erişkinlerde bu durum nadir görülmektedir. **(2,3)**Erişkinlerde intestinal invajinasyon tüm hastane başvurularının %0.02-0.003'ünü ve cerrahi gerektiren barsak tıkanmalarının yalnızca %13'ünü oluşturmaktadır **(2,3).**İnvajinasyon çocuklarda genellikle akut olarak ortaya çıkmasına rağmen erişkin hastalarda daha çok subakut veya kronik bir tablo ile ortaya çıkmaktadır **(15).**Erişkinerde intestinal invajinasyon bulguları diğer intestinal obstrüksiyon bulguları ile karışabilir.Bu nedenle,erişkinlerde çocukların aksine tanı koymak güçtür ve sıklıkla operasyon sırasında tanı kesinleştirilebilir**(4).**

Hastaların ancak %30.7'sine preoperatif tanı konabildiği bildirilmiştir. **(16).** Preoperatif olarak kullanılan bazı görüntüleme yöntemleri invajinasyonun yeri ve sebebi hakkında bilgi verebilir.Direkt x- ray grafi ile intestinal obstrüksiyon varlığı ve yeri hakkında bilgi edinilebilir. **(17,18).**

Kontrastlı çalışmalar özellikle kronik vakalarda invajinasyonun yeri ve sebebi hakkında yardımcı olabilir. **(17).**Baryumlu çalışmalar perforasyon veya iskemi şüphesinde kontrendikedir **(7).** Kolonik tipte invajinasyonların değerlendirilmesinde kolosnokopi faydalı olabilir. **(4,19,20).** USG ile doğru tanı koyma oranının %30-35 oranında olduğu bilinmektedir **(21,22).**İnvajinasyon açısından anlamlı olabilecek ödemli barsak duvarı ve mezenteri,target sign ve sosis görünümü gibi bulguların 550-80 oranında görülebilmesi nedeni ile BT için sırası ile %54.5 ve %100 olarak bulundu.BT ve USG ile ayırıcı tanı **,**özellikle mekanik intestinal obstrüksiyon nedeni olabilecek intestinal malinitelerin tanınması açısından yardımcı olabilmektedir **(23).**

Çocuklarda görülen invajinasyonlar,olguların %90'nında idiopatiktir.Erişkinlerde invajinasyonlar ise çocukların aksine olguların %70-90 nında iyi tanımlanabilen bir patolojik anomaliye sekonder gelişir **(3,4,5).**Bu patolojilerin çoğunluğu (%90) civarında hamartom,IFP,adenom,leiyomiyom ve peutsjeghers sendromu gibi bening lezyonlar oluşturur**(4,24).** İdiopatik invajinasyon genellikle ileoçekal bölgede **(25).**Kolokolik invajinasyon olgularında etyolojik neden olguların %50-60 ında malin hastalıklara bağlıdır. (26)

Literatür verileri incelendiğinde inajinasyon için ortala yaş aralığı 45-57.5 arasında değişmektedir (6-9).Cinsiyet dağılımı sıklıkla eşit oranda görünmektedir. (27)

Diğer bir invajinasyon nedeni ameliyat sonrası gelişendir.Eke ve arkadaşları neden olarak dikiş hattına bağlı olarak mekanik bozukluk nedeniyle peristaltizmindeki değişiklikler,submukozal barsak ödemi ve adezyonları göstermişlerdir.Hazırlayıcı faktörler arasında uzamış ameliyat,postop gelişen ileus ve ameliyat sonrası kemoradyoterapi sayılabilir(28) .Youssef ve arkadaşları trunkal vagotomi sonrası iki hastada jejuno-jejunal invajinasyon olgusu sunmuştur.Bu hastaların invajinasyona uğramış barsak segmentlerinde adezyona rastlanmaması yanında invajinasyon oluşma zamanıda ameliyat sonrası gelişem süresi ile uyumlu değildi.Bu nedenle yazar vagotomi sonrasıartmış intestinal motilitenin invajinasyonu kolaylaştırıcı etken olduu düşüncesini ileri sürmüştür(29)

İnvajinasyon için acil laparotomi oranı literatürde %20-61.5 arasında değişmektedir (13,30) İnvajinasyon sıklıkla karın ağrısı ve bulantı kusma ile seyreden tam tıkanma bulguları ile kendini gösterirken,kısmi tıkanıklığa bağlı subakut ve kronik belirtilerle de karşımıza çıkabilir.Kliniğimizde ameliyat ettiğimiz invajinasyon olgusunun öyküsünde hastaneye akut karın bulgusu ve ileus ile başvurmadan önce ara ara karın ağrısı ve bulantı kusma ataklarının olduğu ,bunların daha hafif seyirde geçtiği bilgisi mevcuttu.Hastaneye başvurduğu şikayetinde tam tıkanıklık ileus bulguları mevcut olduğundan acil laparotomi planladık

Çocuklardaki invajinasyonlar genellikle cerrahi dışı yöntemlerle,erişkinlerdekiler ise cerrahi olarak tedaviye gerek duymaktadır **(4,5,14).** Barsakta iskemi ve nekroz bulguları bulunmayan postopeatif adezyona bağlı invajinasyonlarda ,deinvajinasyon ile tedavide başarı sağlanabilir.Ancak inflameiiskemik ve kolonik invajinasyonu olan hasta grubunda deinvajinasyon perforasyona neden olabileceğinden ve özellikle kolonik ise olası altta yatan malinite ? nedeniyle tümör hücrelerinin yayılmasına yol açacağından önerilmemektedir

Sulandırılmış baryum içirilerek uygulanan tedavi yaklaşımı,cerrahi tedavi dışındaki başlıca sağaltım yaklaşımı olarak uygulanabilmektedir.Fakat bu yaklaşımda perforasyon riski vardır ve bu tür perforasyonlarda baryumun şimik etkisi karın içi ciddi komplikasyonlara neden olabilir.Başarı oranı %50-75 arasındadır,ve %8-20 tekrarlama riski mevcuttur. **(31)**

Bu durumda invajinasyona uğrayan barsak segmentinin rezeksiyonu uygulanacak yöntem olmalıdır**(13).** Cerrahi tedavi invajinasyonda radikal bir yöntemdir.Ancak pekçok yazar invajinasyon yerinde barsak iskemisi ve malinitesi riskindne dolayı rezeksiyon önermektedir. **(11,12).**

Yakan ve arkadaşları invajinasyon tanısı ile 20 olguyu cerrahi olarak tedavi ettiklerini bildirdiler.Uygulanan cerrahi yöntem invajinasyonun lokalizasyonu,sebebi,boyutu ve barsağın perfüzyon durumuna göre değişir **(7).** Mekanik intestinal obstrüksiyonu ortadan kaldırmak amacı ile en sık segmenter rezeksiyon yapıldığı bildirilmektedir.Yakan ve arkadaşları enteroenteral invajinasyonlu 14 olgunun 8'ine segmenter rezeksiyon,ileoçkal inavajinasyonlu 3 olgunun 2'sine sağ hemikolektomi ve birine segmenter ileal rezeksiyon uyguladıklarını bildirmişlerdir. **(7,13)** Bizde vakamıza 10 cm lik segmenter jejunoileal rezeksiyon ve anastomoz uyguladık.

SONUÇ :

Sonuç olarak,erişkinde invajinasyon nadir olup klinik nonspesifiktir.Bu nednele tanı zordur.Tanı ve tedavide gecikme hastanın hayatını tehlikeye sokabilecek cidd ileus bulguları ve perforasyona neden olabilir.Karın ağrısı nedeniyle acile başvuranhastalarda yapılan muayene ve rutin tetkikler ile karın ağrısının sebebi ortaya konamayan durumlarda inajinasyon olabileceği de düşünülmelidir.BT tabıda altın standarttır.Erişkin hastalarda barsak iskemisine bağlı perforasyon ve malinite riskinden dolayı tedavide cerrahi rezeksizyon tercih edilmelidir.

KAYNAKLAR :

1. Tanyel FC, Sayek İ. Ed. Temel Cerrahi. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004:1864-1867.

2. Chandra N, Campbell S, Gibson M, Reece-Smith H, Mee A. Intussusception caused by a heterotopic pancreas. Case report and literature review. JOP 2004; 5(6):476-479.

3. Azar T, Berger DL. Adult intussusception. Ann Surg 1997; 226(2):134-138.

4. Begos DG, Sandor A, Modlin IM. The diagnosis and management of adult intussusception. Am J Surg 1997; 173(2):88-94.

5. Weilbaecher D, Bolin JA, Hearn D, Ogden W 2nd. Intussusception in adults. Review of 160 cases. Am J Surg 1971; 121(5):531-535.

6. Ahn JH, Choi SC, Lee KJ, Jung YS. A clinical overview of a retrospective study about adult intussusceptions: focusing on discrepancies among previous studies. Dig Dis Sci 2009; 54(12):2643-2649.

7. Yakan S, Caliskan C, Makay O, Denecli AG, Korkut MA. Intussusception in adults: clinical characteristics, diagnosis and operative strategies. World J Gastroenterol 2009; 5(16):1985-1989.

8. Karamercan A, Kurukahvecioglu O, Yilmaz TU, Aygencel G, Aytaç B, Sare M. Adult ileal intussusception: an unusual emergency condition. Adv Ther 2006; 23(1):163-168.

9. Demiryılmaz İ, Yılmaz İ, Peker K, Postgil Yılmaz S, Sekban N, Albayrak Y. İnvajinasyona sebep olan dev inflamatuar fibroid polip: Olgu sunumu. J Clin Exp Invest 2013; 4(3):387-389.

10. Yamada H, Morita T, Fujita M, Miyasaka Y, Senmaru N, Oshikiri T. Adult Intussusception Due to Enteric Neoplasms. Dig Dis Sci 2007; 52(3):764-766.

11. Lebeau R, Koffi E, Diané B, Amani A, Kouassi JC. Acute intestinal intussusceptions in adults: analysis of 20 cases. Ann Chir 2006; 131(8):447-450.

12. Guillén Paredes MP, Campillo Soto A, Martín Lorenzo JG, Torralba Martínez JA, Mengual Ballester M, Cases Baldó MJ, et al. Adult intussusception 14 case reports and their outcomes. Rev Esp Enferm Dig 2010; 102(1):3240.

13. Toso C, Erne M, Lenzlinger PM, Schmid JF, Büchel H, Melcher G, et al. İntussusception as a cause of bowel obstruction in adults. Swiss Med Wkly 2005; 135(5-6):87-90.

14. Reijnen HA, Joosten HJ, de Boer HH. Diagnosis and treatment of adult intussusception. Am J Surg 1989; 158(1):25-28.

15. Felix EL, Cohen MH, Bernstein AD, Schwartz JH. Adult intussusception; case report of recurrent intussusception and review of the literature. Am J Surg 1976; 131(6):758- 761

16. Erkan N, Haciyanlı M, Yıldırım M, Sayhan H, Vardar E, Polat AF. Intussusception in adults:an unusual and challenging condition for surgeons. Int J Colorectal Dis 2005; 20(5):452-456.

17. Eisen LK, Cunningham JD, Aufses AH Jr. Intussusception in adults: institutional review. J Am Coll Surg 1999; 188(4):390-395.

18. Cerro P, Magrini L, Porcari P, De Angelis O. Sonographic diagnosis of intussusceptions in adults. Abdom Imaging 2000; 25(1): 45-47.

19. Hurwitz LM, Gertler SL. Colonoscopic diagnosis of ileocolic intussusception. Gastrointest Endosc 1986; 32(3):217-218.

20. Thomas AW, Mitre R, Brodmerkel GJ Jr. Sigmoidorectal intussusception from a sigmoid lipoma. J Clin Gastroenterol 1995;

21(3):257. 21. Barussaud M, Regenet N, Briennon X, de Kerviler B, Pessaux P, Kohneh-Sharhi N, et al. Clinical spectrum and surgical approach of adult intussusceptions: a multicentric study. Int J Colorectal Dis 2006; 21(8):834-839.

22. Anderson DR. The pseudokidney sign. Radiology 1999; 211(2):395-397.

23. Harlak A, Öztürk G, Altınel Ö, Mentes Ö, Özer T, Demirbas S, Ersöz N. Eriskinlerde Görülen Intestinal Invajinasyonların Klinik Seyri. The Eurasian Journal of Medicine 2007; 39:37-40.

24. Tan KY, Tan SM, Tan AG, Chen CY, Chng HC, Hoe MN. Adult intussusception: experience in Singapore. ANZ J Surg 2003; 73(12):1044-1047.

25. Nagorney DM, Sarr MG, McIlrath DC. Surgicalmanagement of intussusception in the adult. Ann Surg 1981; 193(2):230-236.

26. Begos DG, Sandor A, Modlin IM. The diagnosis and management of adult intussusception. Begos DG, Sandor A, Modlin IM. Am J Surg 1997;173:88-94.

27. Goh BK, Quah HM, Chow PK, Tan KY , Tay KH, Eu KW, et al. Predictive factors of malignancy in adults with intussusception. World J Surg 2006;30:1300-4.

28.Eke N, Adotey JM. Postoperative intussusception, causal or casual relationships? Int Surg 2000;85:303-8.

29.Youssef S, Jaidane M, Sakhri J, Belltaifa D, Kehila M. Intestinal invagination after vagotomy in adults. [Article in French] Ann Chir 2001;126:786-8.

30.Erkan N, Haciyanli M, Yildirim M, Sayhan H, Vardar E, Polat A F. Intussusception in adults: an unusual and challenging condition for surgeons. Int J Colorectal Dis 2005;20:452-6

31. C. Triantopoulou, A. Vassilaki, D. Filippou, Adult ileocolic intussusception secondary to a submucosal cecal lipoma. Abdom Imaging (2004) 29:426– 428

Presentation ID/Sunum No= 242

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Rivoraksaban Kullanılan Derin Ven Rombozlu Hastalarda Spontan Hematom Oluşması ve Yaklaşım

Asst. Prof. Dr. Mustafa Özer Ulukan[1]
[1]*İstanbul Medipol Üniversitesi Kalp Damar Cerrahisi*
**Corresponding author: Mustafa Özer Ulukan*

Özet

Giriş: Derin ven trombozu dünyada sık karşılaşılan venöz hastalıklar arasında görülmektedir. Her yıl dünyada venöz tromboembolizm insidansı her 1000 kişi de yıllık 1-1.6 civarındadır. (1). Oral antikoagulan FXa inhibitörü olan yeni kuşak rivaroksaban kullanılan hastalarda spontan hematom sıklığını inceledik. Ocak 2018 ve Ocak 2020 tarihlerinde venöz tromboz tanısı konulan ve tedaviye rivaroksaban 20 mg ile devam edilen 54 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastalar yaş, cinsiyet, böbrek yetersizliği, diyabet ve kanama diatezi açısından değerlendirildi. Sonuç: Rivaroksaban kullanımı tromboze ven rekanalizasyon açısından efektif olup, ve spontan hematom riski düşük seviyede tespit edilmiştir.

Giriş:

Venöz tromboembolizm oldukça sık görülen bir patoloji olup, altta yatan kanser, hareketsizlik, büyük operasyon gibi predispozan faktörler ya da hiperkoagulabilite sendromları olabileceği gibi primer nedenli de olabilmektedir (1).Tanıda non invasiv doppler ultrasonografi genellikle yeterli olmaktadır (2).

Tedavide unfraksiyone standart heparin, fraksiyone düşük molekül ağırlıklı heparin, oral antikoagulan warfarin ya da yeni kuşak oral antikoagulanlar kullanılmaktadır. Ya da girişimsel işlemler proksimal derin ven trombozlarında son zamanlarda kullanılmaya başlamıştır.

Materyal Metod:

Kliniğimizde Ocak 2018 ve Ocak 2020 tarihlerinde venöz tromboz tanısı konulan ve ayaktan takip edilen ilk olarak 10 gün düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi ile başlanan ve renal hastalığı olmayan ilk 20 mg/gün dozunda rivaroksaban başlanan hastalar toplam 54 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastalar yaş, cinsiyet, böbrek yetersizliği, diyabet ve kanama diatezi açısından değerlendirildi. Hastaların 6 ay içinde vücutta ekimoz ve hematom açısından değerlendirilmesi yapıldı.

Bulgular:

Hastaların 32'si kadın (%59,25), 22'si erkek (%40,75) olarak bulundu. Kadınların ortalama yaşı 64±13,44, erkeklerde 58±16,28 olarak saptandı. 54 hastanın 13'ünde diyabete bağlı oral antidiyabetik ilaç kullanımı olup, kan şekerleri regule olarak görüldü. Hastaların ortalama kreatinin düzeyi 0,9±0.3 mg/dl olup, 1.5 üzeri olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların karaciğer enzimleri, protrombin zamanı ve aPTT değerleri normal olarak saptandı. Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Hastaların prediagnostik değerleri

Erkek	22 (%40,75)
Kadın	32 (%59,25)
Kreatinin	0,9±0.3 mg/dl
ALT	42±8,4
AST	38±6,3
PT	13,6±2,4
aPTT	26±4,7
PLT	$254.10^3 \pm 27.10^3$
Hb	11±2,23

Hastaların 13'inde derin krural venlerde tromboz saptanırken, 15 hastada popliteal ven ve distal yüzeyel femoral vende tromboz saptandı. 17 hastada ana femoral vende ve yüzeyel femoral vende romboz saptandı. 9 hastada femoral ven ve safena magna ve parvada tromboz saptandı. Tablo 2'de yüzdeleri gösterilmektedir.

Tablo 2. Tromboze olan venöz bölge

Derin Krural venler	13 (%24.07)
Poplteal ven ve Distal Yüzeyel Femoral Ven	15 (%27.77)
Ana femoral ven ve yüzeyel femoral ven	17 (%31.48)
Yüzeyel femoral ven ve Safena Magna ve Parva	9 (%16,66)

Hastaların kontrol muayenelerinde kayıtlı olan fizik muayene bulguları ve rivaroksaban tedavisinin kesildiyse semptom ve kesilme nedenleri kayıt edildi. Tablo3 ve Tablo 4.

Tablo 3. Tedavi protokolü

Tedaviye 6 ay devam eden hasta	14 (%25,92)
Tedavi 1 hafta içinde değiştirilen hasta	5 (%9,25)
Tedavi 1 yıla uzatılan hasta	35 (%64.81)

Tablo 4. 1 Hafta içinde rivaroksaban tedavisi kesilen hasta sayısı

Baş dönmesi	1(%1.85)
Karın ağrısı	1(%1.85)
Uylukda hematom	1(%1.85)
Gövdede ciltte ekimoz alanları	2(% 3,70)

Hastaların 6. ay sonunda doppler ultrasonofi bulgularına göre tedavi protokolünde lümende tam açıklık sağlanmayan 35 hasta'da tedavi 1 yıla uzatıldı.

TARTIŞMA:

Derin ven trombozu dünyada en sık görülen vaskuler hastalıklar arasında bulunmaktadır (3). Venöz tromboz tedavisinde standart heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparin medikal tedaviye başlangıçta kullanılmakla son zamanlarda kullanıma giren yeni kuşak oral antikoagulan ilaçlarda gün geçtikçe kullanımı artmaktadır. Kliniğimizde Ocak 2018- Ocak 2020 tarihleri arasında derin ven trombozu tanısı konulan ve

tedavide rivaroksaban başlanan hastalar retrospektif olarak incelendi. Toplam 54 hastaya derin ven trombozu tanısı ile rivaroksaban başlanmış olup, hastaların % 59,25'i kadındı. Hastaların tanı sırasında yapılan tetkiklerinde ve anamnezlerinde % 24 diyabet öyküsü olup, karaciğer enzimleri ve böbrek değerleri normal olarak saptandı (Tablo 1). Kreatinin değeri yüksek saptanan böbrek yetmezliği öyküsü olan hastalar da kanama diyatezi ve trombosit fonksiyon bozukluğu olabileceğinden çalışmaya dahil edilmedi (4). Hastaların doppler ultrasonografide %27.7 ile trombus en çok popliteal ve yüzeyel femoral vende trombus saptandı (Tablo 2). Hastalara 10 gün düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisinden sonra 20 mg/day rivaroksaban başlanmış olup, 5 hasta'da 1 hafta içinde şikayetlerden dolayı ilaç değiştirilmiş (Tablo 3). 6 ay sonraki kontrol venöz dopplerde lümen de tam açıklık sağlanmış olan 14 hasta'da (%25.92) rivaroksaban sonlandırılmış olup, asetilsalisilik asit 100 mg ile tedavisi devam ederken, damar duvarı düzensiz ve kısmen rekanalize olan 35 hasta'da (%64.81) tedavi 1 yıla kadar uzatıldı. 5 hasta'nın 3'ünde ilk bir hafta içinde tedavi baş dönmesi, karın ağrısı, ciltte ekimozlar nedeniyle tedavi değiştirilirken 2 hasta'da (%3.70) hematom nedeniyle tedavi kesildi (Tablo 4). Bu 2 hastaya düşük molekül ağırlıklı heparin ve varis çorabı ile kompresyon tedavisi uygulanmış olup, hematomu cerrahi olarak boşaltılmasına gerek kalmadı. Long ve arkadaşlarının çalışmasında da kanama insidansı rivoraksaban da düşük molekül ağırlıklı heparine göre daha düşük ancak istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da %3.7 kas içi hematom saptanmış olup, majör kanama saptanmamıştır (5).

Sonuç:

Venöz tromboz tedavisinde kullanılan yeni kuşak oral antikoagulan rivoraksaban venöz rekanalizasyon açısından effektif olup, majör yan etki açısından düşük riskli olarak saptanmıştır.

Öneri:

Bu konuda daha geniş prospektif çalışmalarla daha kesin bilgi ve bulgular saptanabileceği kanaatindeyim.

Kaynaklar:

1. José A. López, Clive Kearon, and Agnes Y.Y. Lee Deep Venous Thrombosis. Hematology 2004.438-456.
2. Clive Kearon, MB, PhD, Jim A. Julian, M Math, Toni E. Newman, BA, Jeffrey S. Ginsberg, MD. Noninvasive Diagnosis of Deep Venous Thrombosis. Annals of Internal Medicine. 15 April 1998Volume 128, Issue 8.Page: 663-677.
3. 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.
4. Paola Boccardo[1] , Giuseppe Remuzzi[1, 2] , Miriam Galbusera[1]. Platelet Dysfunction in Renal Failure. Semin Thromb Hemost 2004; 30(5): 579-589.
5. Long, A., Zhang, L., Zhang, Y. *et al*. Efficacy and safety of rivaroxaban versus low-molecular-weight heparin therapy in patients with lower limb fractures. *J Thromb Thrombolysis* 38, 299–305 (2014).

Presentation ID/Sunum No= 244

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Yoğun Bakımda Tedavi Edilen ve Periferik Dolaşım Bozukluğu Gelişen Hastalarda İloprost İnfuzyonu Sonrası İskemi Değerlendirilmesi

Dr. Atalay Karakaya[1]
[1]*İstanbul Medipol Üniversitesi Kalp Damar Cerrahisi*

Özet:

Giriş: Yoğun bakımda tedavi edilen hastalarda uzun süre hareketsiz kalma, arteriyel girişimler ve septik tabloya bağlı olarak ekstremite distalinde iskemi ve siyanoz görülebilmektedir. Materyal Metod: Kliniğimizde Mart 2018 ve Mart 2020 tarihleri arasında periferik iskemi gelişen ve iloprost 0,5 mg/kg/dakika dozu ile başlangıç dozu verilen 20 hastanın periferik iskemisi değerlendirildi. Sonuç: Diğer vasodilatör ve antiagregan ve koagulan ilaçlara ek olarak iloprost infüzyonu iskeminin düzeltilmesinde etkilidir.

Giriş:

El ve ayak parmaklarında emboli nadir görülmektedir. Orjini genellikle kalp kökenli ya da büyük arterlerden oluşmaktadır. Yoğun bakımda tedavi edilen hastalarda uzun süre hareketsiz kalma, arteriyel girişimler ve septik tabloya bağlı olarak ekstremite distalinde iskemi ve siyanoz görülebilmektedir (1) Periferik arter hastalıklarının sınıflandırmasında birçok değerlendirme bulunmaktadır. Bu çalışma da Rutherford sınıflandırmasına göre hastaların bulguları değerlendirildi (2). ABI (ankle- brachial index) aynı zamanda periferik arter hastalığı belirlenmesinde sık kullanılan tanı kriterlerindendir (3). Hastaların belirgin periferik arter hastalığı olmasa da yoğun bakım sürecinde hareketsizlik, böbrek fonksiyon bozuklukları, hipotansiyona bağlı inotrop ilaç kullanımında bağlı periferik vasospasm ve embolik olaylara bağlı dolaşım bozukluğu görülebilmektedir. İloprost, oldukça benzer farmakokinetik özellikleriyle birlikte birçok vasküler bozuklukta terapotik etkinliği kanıtlanmış güçlü, stabil bir PGI2 analoğudur. PGI2, endojen olarak üretilen ve esas olarak vasküler sistemin endotel hücrelerinde araşidonik asitten prostasiklin sentetaz aracılığı ile sentezlenen bir maddedir. PGI2 analoğu olarak iloprost, endojen prekürsörün farmakolojik özelliklerine sahiptir ve endojen prekürsöre göre daha stabildir (4). PAH'da vasküler direnci azaltarak, digital kan akımını arttırması mikrodolaşımdaki kapiller öncü damarları dilate ederek mevcut direnci azaltması, kapiller bölgede lökosit adhezyonunu azaltması, mikrodolaşımda küçük tromboemboli oluşumunu önlemede etkileri vardır (5). Bizde çalışmamızda periferde iskemi ve siyanoz etkisini değerlendirdik.

Materyal Metod:

Kliniğimizde Mart 2018 ve Mart 2020 tarihleri arasında periferik iskemi gelişen ve düşük molekül ağırlıklı heparine ek olarak, iloprost 0,5 mg/kg/dakika dozu ile başlangıç dozu verilen ve tansiyonuna göre dozu 2mg/kg/dak olacak şekilde tedavi edilen 20 hastanın periferik iskemi açısından sonçları değerlendirildi.

Bulgular:

Yaş	75±12,6	
Cinsiyet	Kadın	8 (%40
	Erkek	12 (%60)
Diyabetes Mellitus	8 (%40)	
Hipertansiyon	6 (%30)	
Hiperkolesterolemi	4 (LDL>160 mg/dl)	

Tablo 1. Hastaların demografik verileri

Kronik obstriktif Akciğer Hastalığı	6 (%30)
Kalp yetersizliği	7 (%35)
Serebrovaskuler iskemik olaylar	5 (%25)
CA öyküsü	2 (%10)

Tablo 2: Hastaların yoğunbakımda yatış nedeni

Hastaların ortalama yaşı 75±12,6 olup, % 60 erkek olarak bulundu. Hastaların %40'ında diabetes mellitus öyküsü bulunmaktadır. (Tablo 1.)

Hastaların yoğun bakıma yatış nedeni değerlendirildiğinde 7 hasta da % 35 kalp yetersizliği olup, 6 hastada KOAH, 5 hastada serebrovaskuler olay, 2 hastada da CA'ya bağlı metastazdan kaynaklanan solunum yetersizliği görüldü (Tablo 2).

ABI (Ankle brakial indeks) mean 1.2 olup, sadece 2 hasta da 0.9'dan düşük olarak bulunmuştur. Diğer hastaların distal nabızları manuel pozitif. Üst ekstremite de iskemi olan hastalarında radial ve ulnar nabızları manuel pozitiftir.

	n
Tek alt ekstremite	6
2 alt ekstremite	8
Tek Üst ekstremite	2
2 üst ekstremite	4

Tablo 3. Etkilenen üst ekstremite lokalizasyonu

14 hasta da alt ekstremite de iskemi saptanırken bunun 8'inde bilateral olarak saptandı. 6 hasta da da üst ekstremitede iskemi olup, 4'ü bilateral olarak saptandı. (Tablo 3).

Hastaların Rutherford Periferik arter skalası değerlendirildiğinde; 20 hastanın daha önceden klaudikasyon öyküsü olmayıp, iskemi ve lokal nekrozdan dolayı grade 3 ve kategori 5 olarak değerlendirildi.

Tedaviye Yanıt	**N**
Tam iyileşme	8
Soğuk- soluk olan ve belirgin iskemi kalmayan	3
Nekroze ülser iyileşmesi	6/2
Parmak amputasyonu2	3

Tablo 4. Hastaların iloprost tedavisine yanıtı

Hastaların yatışı sürecinde düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi uygulanmasına rağmen iskemi gelişmesi sonrası iloprost tedavisi sonrası 8 hastada tam düzelme görülürken, nekroze ülser bulunan 6 hastanın 2'sinde ülserde düzelme saptandı. 3 hasta da ise parmak ampütasyonu uygulandı. (Tablo 4)

Sınırlama: Hasta sayısının az olması ve retrospektif çalışma olması sınırlayıcı faktör olarak görülmektedir.

Tartışma:

Yoğun bakımda tedavi edilen hastalarda uzun süre hareketsiz kalma, arteriyel girişimler ve septik tabloya bağlı olarak ekstremite distalinde iskemi ve siyanoz görülebilmektedir (1). Hastaların özgeçmişinde predispozan faktörler olan diyabet, periferik arter hastalığı, hiperlipidemi ve hipertansiyona bağlı ateroskleroz damar yapısını bozduğundan embolik olayların artmasına zemin hazırlamaktadır (6). Bizim çalışmamızda da yoğun bakımda yatan hastaların yoğun bakımda yatış etiyolojisinde hastaların ortalama yaşı 72 olup, 20 hastanın 8'inde diyabetes mellitus öyküsü olup, yoğun bakım sürecinden önce ekstremitelerde iskemi ve siyanoz bulgusu bulunmamaktaydı. Yatış sürecinde hastalar embolik premdedikasyon açısından profilaksi dozunda düşük molekül ağırlıklı heparin kullanmaktaydı. Ancak iskemi sonrası tedavi dozuna çıkılmasına rağmen iskemisi ilerleyen hastalara iloprost başlandı. PAH'da vasküler direnci azaltarak, digital kan akımını arttırması mikrodolaşımdaki kapiller öncü damarları dilate ederek mevcut direnci azaltması, kapiller bölgede lökosit adhezyonunu azaltması, mikrodolaşımda küçük tromboemboli oluşumunu önlemede etkileri vardır (5).

0.5 mg/kg/dakika infüzyon hızında başlatılıp, 2 mg/kg/dak dozunda hastalara 7 gün boyunca iloprost verildi. Hastaların yatışı sürecinde düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi uygulanmasına rağmen iskemi gelişmesi sonrası iloprost tedavisi sonrası 8 hastada tam düzelme görülürken, nekroze ülser bulunan 6 hastanın 2'sinde ülserde düzelme saptandı. 3 hasta da ise parmak ampütasyonu uygulandı. (Tablo 4). Antonino ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da iloprortun iskemiyi azaltıığı ve ağrısız yürüme mesafesini arttırdığı belirtilmiştir (7). İloprost ileri evre periferik arter hastalığında da operasyon yapılamayan hastalarda ya da operasyon öncesi doku iskemisinin azaltılmasında etkilidir (8). Çalışmamızda 3 hasta da (%15) belirgin iskemi kalmayıp, doku perfüzyonu düzelmiş ancak ayakda soğukluk ve soğukluk kalmış olup, bu 3 hastanın 2'si düşük ABI indeksi olan nabızları manuel alınamayan hastalardı. Parmak distalinde nekrozu olan 6 hastanın nekroze alanı kendini sınırlamış olup, 2 sinde tamamen sekonder iyileşme saptanmıştır. 3 hasta'nın parmak seviyesinde ampütasyonu olup, bu hastalar genel durumu bozuk ve yüksek doz inotrop alan hastalardı.

Sonuç:

İloprost yoğun bakımda distal iskemisi ve doku perfüzyonu bozulan ve operasyon yapılamayan hastalarda ya da operasyon öncesi doku iskemisinin azaltılmasında etkilidir.

Öneri:

Bu konuda yapılacak çalışmalar ile iloprost entübe ve yoğun bakımda distal iskemi tedavisinde değerlendirilmesi ve bu konuda yapılacak çalışmalar ile daha ayrıntılı sonuçlar alınabilir.

Kaynaklar:

1. G.Matthew Longo MD Andrew C.Friedman MD Ronald R.Hollins MD Cary J.Buresh MDB. Timothy Baxter MD. Distal radial artery lesion as a source of digital emboli. J Vasc Surg 1998;28:710-4.,
2. Nobuyoshi Azuma, The Diagnostic Classication of Critical Limb Ischemi.)a. Ann Vasc Dis Vol. 11, No. 4; 2018; pp 449–457.
3. Tuğçe Nur YİĞENOĞLU , Medine Nur KEBAPÇI, Hülya ÖZEN .The significance of ankle-brachial index in determining peripheral artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus over 40 years of age and the relationship of peripheral artery disease with chronic complications of diabetes. Journal of Health Sciences and Medicine. Arşiv.Cilt 3, Sayı 2115-120.
4. Casals-Stenzel J, Buse M, Losert W. Comparison of the vasodepressor action of ZK 36 374, a stable prostacyclin derivative, PGI2 and PGE1 with their effect on platelet aggregation and bleeding timein rats. Prostaglandins Leukot Med 1983; 10: 197-212.
5. Collier A, Tymkewycz PM, Matthews DM, Jones RL, Clarke BF. Changes in some aspects of platelet function with improvement of glycaemic control over 6 months. Diabetes Res 1987; 5: 79-82.
6. Dryden M, Baguneid M, Eckmann C, Corman S, Stephens J, Solem C, Li J, Charbonneau C, Baillon-Plot N, Haider S.Pathophysiology and burden of infection in patients with diabetes mellitus and

peripheral vascular disease: focus on skin and soft-tissue infections. Clin Microbiol Infect. 2015 Sep;21 Suppl 2:S27-32. doi: 10.1016/j.cmi.2015.03.024. Epub 2015 Jul 18.

7. Antonino Mazzone [1], Michelangelo Di Salvo, Salvatore Mazzuca, Antonella Valerio, Gualberto Gussoni, Erminio Bonizzoni, Mauro Campanini, Giorgio Vescovo, Carlo Nozzoli, FADOI 2bPILOT Study GroupEffects of iloprost on pain-free walking distance and clinical outcome in patients with severe stage IIb peripheral arterial disease: the FADOI 2bPILOT Study.. Eur J Clin Invest. 2013 Nov;43(11):1163-70.

8. Robertson L, Andras A. Prostanoids for intermittent claudication. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Apr 30;(4):CD000986.

Presentation ID/Sunum No= 252

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Triküspid Kapağa Modifiye de Vega Anuloplasti Yapılan Hastaların Erken ve Geç Dönem Klinik ve Ekokardiyografik Sonuçları

Exp. Dr. Hasan Attila Keskin[1], Assoc. Prof. Dr. Ertan Yücel[2]
[1]SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
[2]Ankara Özel Bilgi Hastanesi
**Corresponding Author: Hasan Attila Keskin*

GİRİŞ VE AMAÇ

Kazanılmış triküspid kapak hastalıkları en sık sol taraf kalp kapaklarının romatizmal tutulumuna sekonder gelişen yetmezlik şeklinde görülür. Triküspid kapağın darlık ve yetmezliğinin birlikte bulunduğu lezyonlara ise daha az rastlanır ve genellikle mitral kapağın organik tutulumuna sekonderdir. Triküspid yetmezliği %80 vakada sekonder, %20 vakada da primer romatizmal tutulum sebebiyle meydana gelir (1). Bir grup yazar mitral kapak hastalarında fonksiyonel triküspid yetmezliğinin insidansının % 5-35 arasında değiştiğini rapor etmişlerdir (2-5). Bazı yazarlar ilerlemiş mitral kapak yetmezliği veya darlığı sebebiyle MVR yapılan hastalarda fonksiyonel triküspid yetmezlik görülme oranını %8-28 (6-8) bulurken, tanı olanaklarının gelişmesi ve yaygınlaşması ile diğer bir grup yazar ise bu oranın %50'den fazla olduğunu rapor etmişlerdir (9, 10). Dikkatli preoperatif değerlendirme yapıldığında, triküspid kapak lezyonlarının sanıldığından daha fazla görüldüğü de belirtilmiştir (11-15).

Braunwald ve ark.ları (8) mitral kapak müdahalesinden sonra fonksiyonel triküspid yetmezliğinin gerilediğini iddia etmelerine karşın, diğer bazı yazarlar ise yetmezliğin gerilemediğini ve tam tersine arttığını rapor etmişlerdir (4, 16, 17). King ve ark.ları (3) da fonksiyonel triküspid yetmezliğine müdahale edilmeyen vakalarda mortalite ve morbiditenin arttığını rapor etmişlerdir. Duran ve ark.ları (18) fonksiyonel triküspid yetmezliği ihmal edilen hastalarda hastane mortalitesinin arttırdığını belirtmişlerdir. Pluth ve ark.ları (19) triküspid lezyonuna müdahale edilmeyen hastaların % 40'ında kalıcı sağ ventrikül yetmezliği görüldüğünü belirtmişlerdir.

Chidabaram ve ark.ları (20) hafif derecedeki fonksiyonel triküspid yetmezliğinin, mitral kapak lezyonu tamir edildikten sonra sağ ventrikül yüklenmesinin azalması sebebiyle spontan olarak gerileyebileceğini ve bu nedenle hafif derecedeki triküspid lezyonlarının ihmal edilebileceğini fakat orta ve ağır derecedeki triküspid yetmezliklerin ise ihmal edilirse prognozu kötüleştireceği için ihmal edilmemesi gerektiğini rapor etmişlerdir.

Semisürküler sütür annüloplasti tekniği De Vega tarafından geliştirilmiş olan ve triküspid yetmezliğinin tedavisinde kullanılan tekniklerden birisidir (21). De Vega annüloplasti tekniğinin, literatürde Alonso (22), Frater (23), Meyer (24), Antunes (5) ve Arai (25) tarafından geliştirilen değişik modifikasyonları vardır. Orjinal De Vega annüloplastilerden sonra annülüsteki dikiş yerlerini yırtan bir sıranın keman yayı pozisyonu oluşturduğu ve triküspid yetmezliği, sağ kalp yetmezliği ile ikinci kez ameliyat edilmek zorunda kalındığı bilinmektedir.

Bu çalışmanın amacı, dikişlerin annülusu kesmesini ve yerinden ayrılmasını önlemek için geliştirilen, De Vega Annüloplasti tekniğinin teflon plejit destekli bir modifikasyonun, uzun dönem takip sonuçlarının klinik ve ekokardiyografik olarak değerlendirilmesidir.

MATERYAL VE METOD

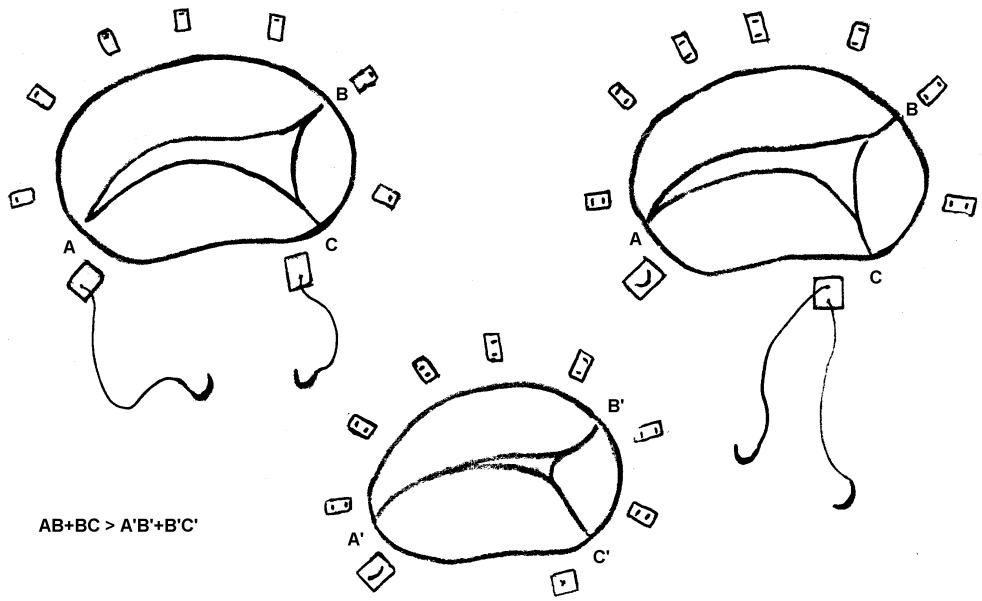
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği'nde 1991-1997 tarihleri arasında triküspid lezyonu sebebiyle modifiye De Vega annüloplasti yapılan 50 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastaların 11'i erkek 39'u bayandı. Hastaların en küçügü 14, en büyüğü 63 yaşında olup ortalama yaşları 38.8 olarak hesaplandı.

Hastaların preoperatif ve postoperatif değerlendirilmesi; anamnez, NYHA'a göre fonksiyonel kapasitelerinin sorgulanması, fizik muayene, telekardiyografi, elektrokardiografi, iki boyutlu ve renkli dopler ekokardiyografi ve bazı hastalarda da kateterle yapıldı. Anjiografik olarak triküspid kapak lezyonu, 1+,2+, 3+, 4+ olarak değerlendirildi. Dopler ekokardiyografi ile triküspid yetmezliği: hafif (1), orta (2), ağır (3) olarak derecelendirildi.

Ameliyat, 50 hastanın 49'unda median sternotomi ve 1'ine de sağ torakotomi ile yapıldı. Kardiyopulmoner baypas öncesi kanülasyon için dikişler konduktan sonra, rutin olarak hastaların triküspid kapağı sağ atrium apendiksinden parmakla muayene edildi. Dijital muayene ile, annülüsün büyüklüğü, kapağın yapısı, regürjitasyonun kapak annülüsünden olan uzaklığı ve yeri hakkında bilgi edinilerek, triküspid kapağa müdahale gerekip gerekmediği değerlendirilerek nihai karar sağ atrium açılarak verildi. Sağ atrial apendiksten süperior vena kava kanülü, sağ atrium lateral duvarından inferior vena kava kanülü yerleştirilerek aorta-bikaval kanülasyon tamamlanarak kardiyopulmoner baypasa girildi. Uygulanacak cerrahi prosedüre göre hastalar 28 ile 32 dereceye kadar soğutuldu. Ayrıca ice slush ile eksternal kardiak soğutma uygulandı. Sol kalp kapaklarına yapılan müdahaleleri takiben hasta ısıtılırken intrakardiyak hava çıkartıldı. Kardiyopulmoner baypas devam ederken, atrial apendikse yakın bir yerden sağ atriyotomi insizyonuna başlanıp oblik olarak inferior vena kava ile sağ alt pulmoner ven arasından atriumun posterioruna doğru uzatılarak açıldı ve triküspid müdahalesine başlandı. Hooklarla kapağın leafletleri ve kommisürleri, kordalar ve papiller kaslarda kopmanın olup olmadığı, kapak fenestrasyonu, koaptasyonun yeterince olup olmadığı, kapak yüzeyinin büyüklüğü ve prolapsusun olup olmadığı, korda ve kapak füzyonları araştırılarak, annülüsdeki dilatasyonun giderilmesinde, annüler plikasyon veya ring annüloplasti ile remodelling tekniklerinden hangisinin uygun olacağına karar verildi.

Uygun vakalarda, triküspid yetmezlikli hastalara modifiye De Vega annüloplasti tekniği uygulandı. Bizim uyguladığımız modifiye De Vega annüloplasti tekniğinde; önce anterio-septal kommüssürün septal leafletin 1cm iç kısmından, yaklaşık 4x6 mm boyutundaki teflon plejit geçirilmiş 2-0 polipropilen dikişle başlandı. Daha sonra dikişlerin giriş çıkış noktaları yaklaşık birer santimetre aralıklarla geçildi, aralara yerleştirilen plejitler yaklaşık 3x4 mm boyutlarındaydı. İğne, teflon plejitlerden kunduracı dikişi şeklinde iki defa geçildi. Her iki sıra plikasyon dikişi de, annülüsün atrial yüzünden her giriş ve çıkışında farklı nokta ve derinlikte geçirilerek devam edildi. Posterior-septal kommissürun 1 cm septal leaflet tarafında sonlandırıldı. Her iki dikişte, başlangıç noktasındaki büyüklükteki ikinci bir plejitten çıkılarak bağlandı. Büzme derecesinin ayarı triküspid orifisinden iki parmak gevşekçe geçebilecek ve koaptasyonu sağlayacak sıkılığa gelindiğinde dikiş bağlandı. Darlık olmamasına dikkat edildi (şekil 1).



Şekil 1 : Modifiye De Vega annüloplasti tekniği

Hastaların postoperatif dönemdeki kontrolleri, hikaye, fizik muayene, fonksiyonel kapasitesinin sorgulanması, elektrokardiyografi, telekardiyografi, iki boyutlu ve dopler ekokardiyografi ve bazı vakalarda da kateterle yapıldı.

Hastalar 6 ay ile 61 ay arasında olmak üzere ortalama 37 ay takip edildi.

İstatistiksel analizler, Microsoft Excel for Windows version 7.0'daki t-testi ile yapıldı.

BULGULAR VE SONUÇLAR

Hastaların 11'i erkek 39'u bayandı. Hastaların en küçügü 14, en büyüğüde 63 yaşında olup ortalama yaşları 38.82 olarak hesaplandı. De Vega annüloplasti yapılan hastaların yaş gruplarına ve cinsiyetlerine göre dağılımı tablo-1'de ve klinik özellikleri de tablo-2'de özetlenmiştir.

Tablo-1: Hastaların yaş grupları ve cinsiyetlerine göre dağılımı

	Kadın		**Erkek**	
Yaş Grubu	**Sayı**	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**
10-19	2	%4	1	%2
20-29	4	%8	3	%6
30-39	14	%28	3	%6
40-49	12	%24	1	%2
50-59	6	%12	1	%2
60-70	1	%2	2	%4
Toplam	**39**	**%78**	**11**	**%22**

Tablo-2: Hastaların klinik özellikleri

Klinik Özellikler	**Sayı**	**Yüzdesi**
Tromboemboli öyküsü	4	%8

Eşlik eden hastalıklar		
Diabet	2	%4
Gastrik ülser	3	%6
Hipertansiyon	6	%12
Serebrovasküler hastalık	3	%6
Sol atrial trombüs	2	%4
Elektif operasyon	49	%98
Acil operasyon	1	%2

Hastalara daha önce yapılan kardiak operasyonların dağılımı tablo-3'de gösterilmektedir.

Tablo-3: Daha önce uygulanan kardiak operasyonlar

Önceki operasyonda uygulanan kardiyak işlem		**Reoperasyonda uygulanan kardiyak işlem**
Opere KMK	8	MVR+De Vega annüloplasti
Opere AMK	1	MVR+De Vega annüloplasti
Opere MVR	1	ReMVR+De Vega annüloplasti
Opere MVR+AVR	1	ReMVR+ De Vega annüloplasti
Opere MVR+AVR+ASD	1	ReMVR+ De Vega annüloplasti
Toplam	**12**	

De Vega annüloplasti yapılan hastaların yapılan ek müdahalelere göre dağılımı tablo-4'de gösterilmiştir.

Tablo-4: Yapılan ilave müdahaleler

Yapılan Operasyonun Cinsi	**Sayı**
Mitrale Carpentier ring annüloplasti + De Vega annüloplasti	2
AMK+ De Vega annüloplasti	4
MVR+ De Vega annüloplasti	23
MVR+ AVR+ De Vega annüloplasti	12
AMK+ triküspite kommissürotomi + De Vega annüloplasti	1
MVR+ triküspite kommissürotomi + De Vega annüloplasti	4
AMK+ AVR+ triküspite kommissürotomi + De Vega annüloplasti	1
ASD Kapatılması + De Vega annüloplasti	2

AMK+ ASD Kapatılması+ De Vega annüloplasti	1
Toplam	50

Hastalarda yetmezliğin sebebi, 37'sinde (%74) fonksiyonel, 8'inde (%16) organik, 5'inde (%10) ise kombine organik ve fonksiyonel olarak saptandı. Organik lezyonların etiyolojisi, 12'sinde romatizmal 1'inde de subakut bakteriyel endokardit olarak saptandı.

De Vega yapılan hastaların preoperatif ve postpoperatif klinik bulgularının karşılaştırılması tablo-5'de gösterilmiştir.

Tablo-5: Preoperatif ve postoperatif klinik bulgularının karşılaştırılması

	Preoperatif		**Postoperatif**	
	(Sayı / yüzde)		**(Sayı / yüzde)**	
Hepatomegali	20	%49	8	%20
Periferal ödem	17	%41	4	%10
Asit	3	%7.5	-	
Ortalama kardiyo-torasik oran	0.63		0.54	
Şok	1	%2.5		
Pulmoner hipertansiyon	41	%100	27	%66
NYHA klasifikasyonu				
I	2	%5	28	%68
II	3	%7.5	9	%22
III	30	%73	3	%7.5
IV	5	%12	1	%2.5
Akut pulmoner ödem	1	%2.5	-	
Kardiak ritm				
Sinüs ritmi	11	%27	17	%41
Atrial fibrilasyon	30	%73	24	%59
Düşük kardiak output sendromu	1	%2.5	-	

İntraoperatif bilgiler tablo-6'da özetlenmiştir.

Tablo-6: İntraoperatif bilgiler

	Maksimum	Minumum	Ortalama (Dakika)
Aortik kros-klemp zamanı	142	11	64.95
Kardiyopulmoner baypas zamanı	210	40	97.00

De Vega annüloplasti yapılanlarda erken dönemde morbidite sebebleri tablo-7'de gösterilmiştir.

Tablo-7: Erken dönem morbite nedenleri

Neden	Sayı
Aritmi	
VES	3
Komplet kalp bloğu	Görülmedi
Akut böbrek yetmezliği	1
Tamponat	1
Serebral tromboemboli	1

Tablo-8'de preoperatif ve postoperatif erken ve geç dönem ekokardiyografik bulgularını karşılaştırılmıştır.

Tablo-8: Preopertif ve postoperatif ekokardiyografik bulgular

	Preoperatif	Postoperatif
Ortalama pulmoner arter basıncı (mmHg)	54.46	34.68
Ortalama sağ ventrikül boyutu (mm)	3.90	3.86
Ortalama sağ atrium boyutu (mm)	5.02	4.20

T-testi ile yapılan istatistiksel analizler neticesinde, preoperatif ve postoperatif kardiyotorasik oran, triküspid yetmezliğinin derecesi, sağ atrium boyutu, sağ ventrikül boyutu ve pulmoner arter basıncı değerleri arasında istatiki açıdan önemli bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Triküspid yetmezliğinin patolojik etiyolojisine göre, dopler ekokardiyografi ile preoperatif ve postoperatif yetmezliğin derecelerinin karşılaştırılması tablo-9'da gösterilmiştir.

Tablo-9: Preoperatif ve postoperatif ekokardiyografik bulgular

Ekokardiyografide Yetmezliğin Derecesi	Preoperatif Sayı (Yüzde)	Postoperatif Sayı (Yüzde)
III	30 (%73)	4 (%10)
II	11 (%27)	16 (%39)
I	-	15 (%36)
0	-	6 (%15)
Toplam	**41**	**41**

Patolojik etiyolojilerine göre, hastalardaki postoperatif rezidüel triküspid kapak lezyonların dağılımı tablo-10 'da gösterilmektedir.

Tablo-10: Triküspid lezyonlarında postoperatif rezidüel triküspid lezyonları

Triküspid Lezyonu	Preoperatif Sayı (Yüzde)	Postoperatif Sayı (Yüzde)
Fonksiyonel TY	28 %68	7 % 25
Organik TD+TY	13 %31	10 % 77

TD: Triküspid darlığı, TY: Triküspid yetmezliği (II ve daha üstü derecede)

Triküspid kapak cerrahisi yapılan hastalarda, yapılan triküspid müdahalesine göre erken mortalite oranları tablo-11'de gösterilmektedir.

Tablo-11: Triküspide yapılan müdahaleler ve mortaliteleri

Yapılan Triküspid Müdahalesi	Hasta Sayısı	Eksitus Sayısı	Erken Mortalite Yüzdesi
De Vega annüloplasti	86	5	% 5.8
TVR	7	2	% 28
Kay annüloplasti	7	1	%14
Carpentier ring annüloplasti	3	-	%0
Duran Ring annüloplasti	1	-	%0
Toplam	**68**	**8**	

Modifiye De Vega annüloplasti yapılan hastardaki erken mortalite sebebleri tablo-12'de gösterilmiştir.

Tablo-12: Erken mortalite oranları

Erken Mortalite Sebebi	Eksitus Sayısı	Yüzdesi
Miyokardial yetmezlik	4	% 80
Respiratuar yetmezlik	1	% 20
Toplam	**5**	

Modifiye De Vega annüloplasti yaptığımız hastalardan ikisinde coumadini düzenli olarak kullanmamalarından dolayı mitral kapak trombozu gelişti ve ReMVR yapıldı. Bu hastalardan birinin postoperatif takibinde tamponat, bilahare mediastinit gelişmesi sebebiyle hospitalizasyonu uzun sürdü. Daha önce aortoplasti ve açık mitral kommissürotomi yapılan üçüncü bir hastanın da, rekürren mitral ve triküspid kapak lezyonu sebebiyle reoperasyonu planlandı.

Modifiye De Vega annüloplasti yapılan hastaların geç dönem takiplerinde morbidite olarak tablo-13'de gösterilen patolojiler görüldü.

Tablo-13: Geç dönem morbidite sebebleri

	Sayı	Yüzde
Emboli	1	%2
Kanama	2	%4
Serebral tromboemboli	1	%2
Konjestif kalp yetmezliği	3	%6
Endokardit	1	%6
Reoperasyon	3	%7
Toplam	**11**	

De Vega annüloplasti yapılanlarda geç mortalite % 9.7 olarak bulunmuştur. Geç mortalite sebebleri tablo-14'de gösterilmektedir.

Tablo-14: Geç dönem mortalite sebebleri

Geç Mortalite Sebebi	Sayı	Yüzde
Miyokardial yetmezlik	2	%50
Bakteriyel endokardit	1	%25
Sebebi bilinmeyen	1	%25
Toplam	**4**	

5. TARTIŞMA

Kazanılmış triküspid kapak hastalıkları en sık sol taraf kalp kapaklarının romatizmal tutulumuna sekonder gelişen yetmezlik şeklinde görülür. Triküspid kapağın darlık ve yetmezliğinin birlikte bulunduğu lezyonlara ise daha az rastlanır ve genellikle kapağın organik tutulumuna bağlı olarak görülür. Pür triküspid darlığına ise nadiren rastlanır. Triküspid yetmezliği %80 vakada sekonder, %20 vakada da primer romatizmal tutulum sebebiyle meydana gelir (1). Bir grup yazar mitral kapak hastalarında fonksiyonel triküspid yetmezliğinin insidansının % 5-35 arasında bulurken (2-5, 19, 26-28), diğer bir grup yazar ise tanı olanakların gelişmesi ve yaygınlaşması ile bu oranın %50'den fazla olduğunu rapor etmişlerdir (9,10).

Vaka serimizde hastaların %25'inde sol taraf kalp kapak hastalıklarına sekonder fonksiyonel triküspid yetmezliği saptandı. Hastalarda yetmezlik, %84'ünde fonksiyonel, %16'sında organik tutulum ve % 10'unda da kombine sebeple görüldü. Hastalarda triküspid lezyonunun en sık sol taraf kalp kapağının romatizmal lezyonlarına sekonder olarak geliştiği saptandı. Triküspid kapağın organik tutulumunun sebebinin en sık romatizmal olduğu görüldü.

Braunwald ve ark.ları (8) mitral kapak müdahalesinden sonra fonksiyonel triküspid yetmezliğinin gerilediğini iddia etmelerine karşın, diğer bazı yazarlar ise yetmezliğin gerilemediğini ve tam tersine arttığını rapor etmişlerdir (4, 16, 17, 29). King ve ark.ları (3) da fonksiyonel triküspid yetmezliğine müdahale

edilmeyen vakalarda mortalite ve morbiditenin arttığını rapor etmişlerdir. Duran ve ark,ları (18) fonksiyonel triküspid yetmezliği ihmal edilen hastalarda hastane mortalitesinin arttırdığını belirtmişlerdir.

Pluth ve ark.ları (19) triküspid lezyonuna müdahale edilmeyen hastaların % 40'ında kalıcı sağ ventrikül yetmezliği görüldüğünü belirtmişler, Duran ve ark.ları (30) da bu oranı % 53 olarak bulmuşlardır. King ve ark.ları (3) triküspid lezyonuna müdahale etmedikleri hastaların 14'ünün uzun dönem takiplerinde sol prostetik kapakları normal olmasına rağmen, ileri triküspid lezyonu sebebiyle reopere etmek zorunda kalmışlar ve mortaliteyi % 23 olarak hesaplamışlardır.

Duran ve ark.ları (30) sol taraf kalp kapak lezyonunun düzeltilmesinden sonra, sağ ventrikül ve pulmoner arter basıncı gerileyenlerde triküspid yetmezliğinin gerileyeceğini ileri sürmüşlerdir.

King (3), Grondin (31), Pluth (19) ve Mullany (32), sol kapak lezyonuna ek olarak triküspid lezyonu olup müdahale edilmeyen hastalardaki kötü prognoza dikkat çekmişlerdir.

Hansing ve ark.ları (12) fonksiyonel triküspid yetmezliği bulunan hastaların tümünün patogenezinde, mitral lezyona bağlı pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikül genişlemesine bağlı annülüs dilatasyonunu sorumlu tutmuşlardır. Farklı olarak Starr (33), fonksiyonel triküspid yetmezliğinin oluşumunda triküspid kapak annülüsünün dilatasyonundan ziyade, sağ ventrikül ile triküspid kapak arasındaki orantısızlığı sorumlu tutmuştur.

Simon ve ark.ları (29) ise fonksiyonel triküspid yetmezliğinin patogenezinde, sistolde triküspid annülüs kasılmasının deprese olmasının önemli olduğunu ve ayrıca mitral hastalığa sekonder hemodinamik faktörler yanında miyokardial faktörlerinde rol oynayabileceğini ileri sürmüştür.

Pellegrini ve ark.ları (34) günümüzde ekokardiyografinin triküspid yetmezliğinin değerlendirilmesinde primer yöntem olduğunu, triküspid kapak hastalıklarında müdahale kararının intraoperatif olarak dijital muayene ile verilemediği hastalarda, kesin kararın intraoperatif transözofagial dopler ekokardiyografi ile muayene edilerek verilmesi gerektiğini belirtmişlerdir.

Feigenbaum (35), ekokardiyografi ile kapak annülüsü üzerindeki retrograd sistolik akım hızının kaydedilmesi suretiyle triküspid yetmezliğinin derecesini ve sağ ventrikül basıncını hesaplamanın mümkün olduğunu göstermiştir. Diğer bazı otörler de dopler ve renkli ekokardiyografi ile triküspid yetmezliğinin şiddetinin yeterince duyarlı olarak değerlendirilebileceğini rapor etmişlerdir (34, 36, 37). De Vega annüloplastinin başarılı sonuçları ekokardiyografi ile konfirme ederek rapor edilmiştir (38-40).

Abe ve ark.ları (38), postoperatif ekokardiyografik ve hemodinamik çalışmalarla yapılan değerlendirmelerde triküspid yetmezliğinin tedavisinde De Vega annüloplasti tekniğinin etkinligini başarılı bulmuşlardır. Postoperatif dönemde ekokardiyografi ile yapılan değerlendirmeler sonucu, kapak annülüsünde, kaval venler ve hepatik venlerin çapında ve triküspid regurjitasyon mesafesinde önemli oranda azalma tespit edilmişler (38).

McGrath ve ark.ları (41) kapak hastalarında sistemik venöz hipertansiyonunun mortaliteyi artıran önemli bir faktör olması sebebiyle, sistemik venöz hipertansiyon oluşmadan cerrahi girişim uygulanması gerektiğini rapor etmişlerdir. Triküspide müdahale yapılacak hastalarda da, öncelikle tamir yapılması gerektiğini ve tamirin mümkün olmadığı vakalarda ise replasmanı önermişlerdir (41).

Duran ve ark.ları (30), fonksiyonel triküspid yetmezliğinin genellikle yüksek pulmoner rezistansla birlikte artan sağ ventrikül basıncına sekonder gelişmesi sebebiyle, postoperatif dönemde pulmoner rezistansın düşmesi ile triküspid yetmezliğin bazı hastalarda spontan olarak gerileyeceğini, bu sebeple pulmoner vasküler rezistansın postoperatif olarak azalacağı önceden tahmin edilebilen hastalarda, fonksiyonel triküspid yetmezliğinin ihmal edilebilebileceğini ve pulmoner rezistans artışı kalıcı olmadan cerrahinin uygulanmasının önemini vurgulamışlardır. Organik triküspid yetmezliğinin ise ihmal edilmemesi gerektiğini belirtmişlerdir. Kommissürotomi ve annüloplasti tekniğinin triküspid kapak fonksiyonlarında her zaman tam düzelme sağlamasa da bu yöntemlerin replasmana tercih edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Organik lezyonlara ise mutlaka replasman yapılması gerektiğini belirtmişlerdir.Triküspid yetmezliği giderilen hastalarda postoperatif olarak sağ ventrikül end diastolik basıncının önemli ölçüde geriledigi gösterilmiştir. Azalmanın triküspid yetmezliğinin etiyolojisine bağlı olmadığını, bunun triküspid kapak kompetantlığıyla ilgili olduğunu, sağ ventriküldeki fonksiyonel iyileşmeye bağlı ejeksiyon fraksiyonun artmasını yansıtmadığını ve tüm vakalarda afterload azalmasına parelel preload azalmasına bağlı olduğunu rapor etmişlerdir (30).

Triküspid kapak cerrahisine giden hastaların fonksiyonel durumunu, triküspid tamirden ziyade diğer kapak müdahalelerinin natürü belirler. GLH ve UAB'de takip edilen hastaların geç postoperatif döneminde NYHA'a göre fonksiyonel sınıfı, %42'de klas I, %15'de klas IV olarak bulunmuştur (2).

Çalışma grubumuzda hastaların preoperatif dönemde %5'u klas I iken, postoperatif dönemde bu oran %67 olarak bulundu.

Tamir sonrası postoperatif hemodinamik değerlendirmede, hastaların %40-50'sinde persistant rezidüel diastolik gradyent, %30-40'ında rezidüel triküspid yetmezliği görüldüğünü rapor etmişlerdir (26, 43, 44). Operasyon sonrası rekürren mitral hastalık veya rezidüel ağır pulmoner hipertansiyonu, rekürren triküspid yetmezliği için risk faktörü olarak bulunmuştur (30, 44).

Rivera ve ark.ları (45), ring annüloplasti yapılan hastalarda triküspid kapak geometrisinin De Vega annüloplastiye oranla daha iyi korunduğunu ve semisirküler annüloplasti yapıldıktan sonra 64 ay takip edilen hastaların %33-50'sinde önemli triküspid yetmezliği görülürken bu oranın ring annüloplasti yapılanlarda %10 olarak bulunduğunu rapor etmişlerdir.

Abe ve ark.ları(38) ise yaptıkları ekokardiografik ve hemodinamik değerlendirmelerde rezidüel ve rekürren triküspid yetmezliği görmemişlerdir. Chidabaram ve ark.ları (1) ise semisirküler annüloplasti yapıldıktan sonra 85 ay takip edilen diğer bir vaka serisinde bu oranı %5 bulmuşlardır.

Çalışma grubumuzda, fonksiyonel triküspid yetmezliği sebebiyle De Vega annüloplasti yapılanlarda rekürren triküspid yetmezliği %25 oranında görülürken, organik triküspid lezyonlarında ise rekürren triküspid yetmezliği %77 oranında, rezidüel triküspid darlığı da %60 oranında görüldü. Bu sonuçlardan De Vega annüloplasti tekniğinin fonksiyonel yetmezliklilerde güvenle uygulanabilir bir teknik olmakla birlikte organik triküspid lezyonlarında ise etkinliğinin güvenilir olmadığı sonucuna vardık.

Pellegrini (34) ve De Paulis (46) triküspid kapak cerrahisi yaptıkları hastalarda reoperasyon insidansını %4-6 oranlarında bulmuşlar. Chidambaran (1) ve Kay (47) triküspid annüloplastiden sonra görülen rekürren triküspid yetmezliğinin hemen daima mitral kapak protez malfonksiyonuna sekonder olduğunu rapor etmişlerdir. Çalışmamızda reoperasyon oranı %7 olarak bulundu.

King (3), Breyer (17) ve Shigenobu (48), orta ve ağır triküspid yetmezliğinin cerrahi tedavisinde annüloplasti tekniğinin başarılı sonuçlarını aldıklarını belirtmektedirler.

Pellegrini ve arkadaşları, cerrahi düzeltmenin fonksiyonel triküspid yetmezliğinin survine etkisi olmadığını belirtmektedirler (34).

Simon (49) ve Haerten (50), triküspid annüloplasti sonrası hemodinamik durumdaki tahmin edilemeyen bozulmanın sebebinin triküspid kapak tamirinin komplikasyonları olan, reziduel darlık ve rekürren yetmezlik olduğunu rapor etmişlerdir.

Modern kalp koruma teknikleri gelişmeden önce, mitral kapak müdahelesine ek olarak triküspid annüloplasti yapılan hastalarda erken mortalite oranları %4-31 olarak rapor edilmiştir (21, 27, 49, 52, 53, 93). Günümüzde ise %5-11'e düşmüştür (54). Erken mortalite oranı, bizim De Vega annüloplasti serimizde %5.8 olarak hesaplandı.

Pellegrini ve ark.ları (34), triküspid müdahalesi yapılan hastalarda artmış kardiyotorasik oranı, uzun kros klemp zamanını, ek kardiak hastalık bulunmasını ve cerrahinin acil olarak yapılmasını mortalite riskini artıran faktörler olarak bulmuşlardır. Kardiak ölümde primer sebeb olarak genelde pulmoner hipertansiyon suçlanmış ve mortalitenin, seçilen cerrahi işlemle ve önceki cerrahi işlemle ilgili olmadığı sonucuna varmışlardır. Brilla ve ark.ları (51) da artmış kardiyotorasik oranı, uzun kros klemp zamanını hastane mortalitesi için risk faktörleri olarak bulmuşlardır.

Baugman ve ark.ları (52), preoperatif ödemin ağırlığını, konjestif kalp yetmezliğinin derecesini, asiti, pulmoner ödemi ve preoperatif yüksek biluribin düzeyini mortaliteyi artıran risk faktörleri olarak bulmuşlardır. Kateter bulguları olarak da ortalama pulmoner arter basıncının 40mmHg'ın üzerinde olmasının ve pulmoner vasküler rezistansın da 6 wood ünitenin üzerinde olmasının kötü prognostik faktörler olduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca trküspid kapak replasmanı yapılanlarda ve kardiyopulmoner baypas süresi 200 dakikanın üzerinde olanlarda prognozun kötü olduğunu tespit etmişler. Jugdutt (55) ve Sanfellippo (56), yüksek sağ ventrikül end diyastolik basıncının ve yüksek ortalama pulmoner arter basıncının mortaliteyi artırdığını saptamışlardır. Sanfellippo ve ark.ları (56) ayrıca, klas IV hastalarda mortaliteyi yüksek bulmuşlardır. Midell ve DeBoer (57), multipl kapak cerrahisi uyguladıkları 70 hastanın 65'inde postoperatif

klasmanlarının klas-I veya klas-II'e düştüğünü bildirmişlerdir. Cohen ve ark.ları (9) konjestif kalp yetmezliği semptomlarının süresinin bir risk faktörü olduğunu açıklamışlardır. Morrison ve ark.ları (58), yüksek mortalite sebebinin sistemik venöz hipertansiyonla birlikte olan sağ ventrikül yetmezliği olabileceğini ileri sürmüşler. Vaka serimizde en sık ölüm nedeni olarak miyokardial yetmezlik tespit edildi.

Chidambaram ve ark.ları (1), operatif mortaliteyi triküspid kapağa yapılacak müdahalenin cinsinden ziyade fonksiyonel triküspid yetmezliğine eşlik eden kapak lezyon sayısı, hastanın fonksiyonel kapasitesi, yaşı ve pulmoner hipertansiyonun belirlediğini bildirmişlerdir. De Vega annüloplasti yapılan hastaların orta dönem takiplerinde tekniğin kendisine ait mortalite ve morbidite görülmediğini ve bu tekniğin orta ve ağır fonksiyonel triküspid yetmezliği olan hastalarda tedavi için ideal bir yöntem olduğunu rapor etmişlerdir (1). Geç mortalite bizim vaka serimizde %9 olarak hesaplanmış olup en sık geç mortalite sebebi olarak miyokardial yetmezlik saptanmıştır.

SONUÇ:

Geliştirilen modifiye annüloplasti tekniği sonrasında triküspid annülüsünde keman yayı şeklinde yırtılma görülmemesi De Vega annüloplasti tekniğinin teflon plejitle desteklenmesi gereğini ortaya koymaktadır. Plikasyon dikişinin, anteroseptal ve posteroseptal kommissürlerde birer santimetre septal leafletten alınmasıyla kapaklarda daha effektif plikasyon oluşur ve rezidüel triküspid yetmezliği daha az görülür. Triküspid darlığından kaçınmak için, önceden leafletlerin büyüklüğünün kontrolünün yapılması ve gereğinden fazla plikasyon yapılmaması gerektiği kanaatine vardık.

Modifiye De Vega annüloplasti tekniği, hızlı ve kolay uygulanabilmesi, yabancı cisim ve AV blok riskinin olmaması ve annüler esnekliğin devamlılığını sağlaması sebebiyle fonksiyonel triküspid yetmezliklerde etkinliği güvenilir bir yöntem olarak bulundu. Organik triküspid lezyonlarında ise modifiye De Vega annüloplasti tekniğinin rekürren ve rezidüel lezyon görülme oranının yüksek olması sebebiyle, başka bir tamir tekniği veya replasman tercih edilmelidir.

KISALTMALAR

AVN: Atrioventriküler node

ASD: Atrial septal defekt

AMK: Açık mitral kommissürotomi

AVR: Aort valve replasmanı

CPB: Kardiyopulmoner baypas

GLH: Green Lane Hospital

KMK: Kapalı mitral kommissürotomi

MVR: Mitral valve replasmanı

NYHA: New York Heart Association

TD: Triküspid darlığı

TY: Triküspid yetmezliği

TVR: Triküspid valve replasmanı

UAB: University of Alabama at Birmingham

VES: Ventriküler ekstrasistol

KAYNAKLAR

1. Chidambaram M, Abdulali SA, Baliga BG, Ionescu MI: Long-term results of De Vega tricuspid annuloplasty. Ann Thorac Surg 43:185-191, 1987.
2. Kirklin JW, Barratt-Boyes BG: Tricuspid valve disease: Cardiac Surgery. Second Edition. New York 1993, P: 589-606.

3. King RM, Schaff HV, Danielson GK, Gersh BJ, Phill D, Orszulak TA, Piehler JM, Puga FJ, Pluth JR: Surgery for tricuspid regurgitation late after mitral valve replacement. Circulation 70(suppl 1):190-193, 1984.

4. Body AD, Engelman RM, Isom OW: Tricuspid annuloplasty: five and one-half years' experience with 78 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 68:344-351, 1974.

5. Antunes MJ, Girdwood RW: Tricuspid annuloplasty. Ann Thorac Surg 35:676-678, 1983.

6. Carpentier A, Deloche A, Hanania G, Forman J, Sellier PH, Piwnica A, Dubost CH: Surgical management of acquired tricuspid valve disease. J Thorac Cardiovasc Surg 67:53, 1974.

7. Kay JH, Maselli-Campagna G, Tsuji HK: Surgical treatment of tricuspid insufficiency. Ann of Surgery 162:53-57, 1965.

8. Braunwald NS, Ross J, Morrow AG: Conservative management of tricuspid regurgitation in patients undergoing mitral valve replacement. Circulation 35(1):63-69, 1967.

9. Cohen SR, Sell JE, McIntosh CL, Clark RE: Tricuspid regurgitation in patients with acquired, chronic, pure mitral regurgitation: nonoperative management, tricuspid valve annuloplasty and tricuspid valve replacement. J Thorac Cardiovasc Surg 94:488-497, 1987.

10. Goldman ME, Guarino T, Fuster V:The necessity for tricuspid valve repair can be determined intraoperatively two-dimensional echocardiography. J Thorac Cardiovasc Surg 94:542, 1987.

11. Silver MD, Lam JHC, Ranganathan N: Morphology of the human tricuspid valve. Circulation 43:333, 1971.

12. Hansing CE, Rowe GG: Tricuspid insufficiency: a study of hemodynamic and pathogenesis. Circulation 45:793-799, 1972.

13. Lieppe W, Behar VS, Scallion R: Detection of tricuspid regurgitation with two dimensional echocardiography and peripheral vein injection. Circulation 57:128, 1978.

14. Chen CC, Morganroth J, Mardelli TJ: Tricuspid regurgitation in tricuspid valve prolapse demostrated with contrast cross-sectional echocardiography. Am J Cardiol 46:983, 1980.

15. Grondin P, Meere C, Limet R, Lopez-Bescos L, Delcan JL, Rivera R: Carpentier's annulus and De Vega's annuloplasty. J Thorac Cardiovasc Surg 70:852, 1975.

16. Klepetko W, Klicpera M, Kroniik G: Functionel tricuspid insufficiency: conservative or operative management. Thorac Cardiovasc Surg 33:167-172, 1985.

17. Breyer RH, Mc Clenathan JH, Michealis LL, MCIntosh CL, Morrow AG: Tricuspid regurgitation: a comparison of nonoperative management, tricuspid annuloplasty and tricuspid valve replacement. J Thorac Cardiovasc Surg 72:867, 1976.

18. Duran CMG, Ubago JLM: Clinical and hemodynamic performance of a totally flexible prosthetic ring for atrioventricular valve reconstruction. Ann of Thorac Surg 22:458-463, 1976.

19. Pluth JH, Ellis F: Tricuspid insufficiency in patients undergoing mitral valve replacement. J Thorac Cardiovasc Surg 58:484, 1969.

20. Chidambaram M, Abdulali SA, Baliga BG, Ionescu MI: Long-term results of De Vega tricuspid annuloplasty. Ann Thorac Surg 43:185-191, 1987.

21. De Vega NF: La annuloplastia selectiva, regulable permanente. Rev Esp Cardiol 25:555-556, 1972.

22. Alonso-Lej F (Discussion): Boyd AD, Engelman RM, Isom OW: Tricuspid annuloplasty. J Thorac Cardiovasc Surg 68:344, 1974.

23. Frater RWM, Becker RM, Strom J: Controlled tricuspid annuloplasty for gross tricuspid insufficiency. Circulation 62(3):155, 1980.

24. Meyer J, Bircks W: Predictable correction of tricuspid insufficiency by semicirculer annuloplasty. Ann Thorac Surg 23:574, 1977.

25. Arai T, Hashimoto K, Horikoshi S, Maisui N, Suzuki S: Modification of De Vega tricuspid annuloplasty. J Thorac Cardiovasc Surg 102(2):320-321, 1991.

26. Peterffy A, Jonasson R, Szamosi A, Henze A: Comparison of Kay's and De Vega's annuloplasty in surgical treatment of tricuspid incompetence: clinical and hemodynamic results in 62 patients. Scand J Thorac Cardiovasc Surg 14:249-255, 1980.

27. Reed GE, Boyd AD, Spencer FC: Operative management of tricuspid regurgitation. Circulation 54(3):96, 1976.

28. De Simone R, Lange R, Tanzeem A,Gams E, Hagl S: Adjustable tricuspid valve annuloplasty assisted by intraoperative transesophageal color Doppler echocardiography. Am J Cardiol 71:926, 1993.

29. Braunwald NS, Ross J, Morrow AG: Conservative management of tricuspid regurgitation in patients undergoing mitral valve replacement. Circulation 35(1):63-69, 1967.

30. Duran CMG, Pomar JL, Colman T, Figueroa A, Revuelta JM, Ubago JL: Is tricuspid valve repair necessary ? J Thorac Cardiovasc Surg 80:849-860, 1980.

31. Grondin P, Lepage G, Castonguay Y, Meere C: A surgical challenge. J Thorac Cardiovasc Surg 53:7, 1967.

32. Mullany CJ, Gersh BJ, Orzulak TA, Schaff HV, Puga FJ: Repair of tricuspid valve insufficiency in patients undergoing double valve replacement. J Thorac Cardiovasc Surg 94:740-748, 1987.

33. Starr A: Abe T, Tukamoto M, Yanagiya M, Morikawa M, Watanabe N, Komatsu S: De Vega's annuloplasty for tricuspid disease: early and late results in 110 patients. Ann Thorac Surg 49:670-676, 1989 (Ref.7).

34. Pellegrini A, Colombo Y, Donatelli F, Lanfranchi M, Quaini E, Russo C, Vitali E: Evaluation and treatment of secondary tricuspid insufficiency. Eur J Cardio-Thorac Surg 6:288-296, 1992.

35. Feigenbaum H: Echocardiography.Fifth Edition. Philadelphia 1994, P: 192-194.

36. Omoto R, YokoteY, Takamoto S: The development of real-time two dimensional Doppler echocardiography and its clinical significance in acquired valvular disease: with special reference to the evaluation of valvular regurgitation. Jpn Heart J 25:325-340, 1984.

37. Wong M, Matsumura M, Kutsuzawa S, Omoto R: The value of Doppler echocardiography in the treatment of tricuspid regurgitation in patients with mitral valve replacement: perioperative and two year postoperative findings. J Thorac Cardiovasc Surg 99:1003-1010, 1990.

38. Abe T, Tukamoto M, Yanagiya M, Morikawa M, Watanabe N, Komatsu S: De Vega's annuloplasty for tricuspid disease: early and late results in 110 patients. Ann Thorac Surg 49:670-676, 1989.

39. Kulshrestha P, Das B, Iyer KS, Sampathkumar A, Sharma ML, Rao IM, Kaul U, Scrivastava S, Bhatia ML,Venugopal P: Surgical experience with disease of the tricuspid valve: cross- sectional and Doppler echocardiographic evaluation following De Vega's repair. Int J Cardiol 23:19, 1989.

40. Paşaoğlu İ, Demircin M, Doğan R, Hatipoğlu A, Günay İ, Ersoy Ü, Böke E, Kes S, Bozer AY: De Vega's annuloplasty: analysis of 195 patients. Thorac Cardiovasc Surgeon 38:365, 1990.

41. McGrath L, Gonzales-Lavin L, Bailey B, Grunkameier GL, Fernandez J, Laub GW: Tricuspid valve operations in 530 patients. J Cardiovasc Surg 99:124-133, 1990.

42. Gersh SR, Schaff HV, Vatterott PJ: Results of triple valve replacement in 91 patients: perioperative mortality and long-term follow-up. Circulation 72(1):130, 1985.

43. Hanania G : Duran CMG, Pomar JL, Colman T, Figueroa A, Revuelta JM, Ubago JL: Is tricuspid valve repair necessary ? J Thorac Cardiovasc Surg 80:849-860, 1980 (Ref.36).

44. Barratt-Boyes BG, Rutherford JD, Whitlock RML, Pemberton JR: A review of surgery for acquired tricuspid valve disease, including an assessment of the stented semilunar homograft valve, and the results of operation for multivalvular heart disease. Aust NZJ Surg 58:23, 1988.

45. Rivera R, Duran E, Ajuria M: Carpentier's flexible ring versus De Vega's annuloplasty. J Thorac Cardiovasc Surg 89:196, 1985.

46. De Paulis R, Bobbio M, Ottino GM, Donegani E, Di Rosa E, Casabona R, Girotta M, Morea M: The De Vega tricuspid annuloplasty: perioperative mortality and long-term follow-up. J Thorac Cardiovasc Surg 31:512-517, 1990.

47. Kay JH, Mendez AM, Zubiate P: A further look at tricuspid annuloplasty. Ann Thorac Surg 22:498, 1976.

48. Shigenobu M, Sogabe O, Tsuji K, Senoo Y, Komoto Y, Teramoto S: Factors influencing the efficacy of De Vega's annuloplasty for secondary tricuspid regurgitation. Acta Med Okayama 46(2):123-128, 1992.

49. Simon R, Oelert H, Borst HG, Lichtlen PR: Influence of mitral valve surgery on tricuspid incompetence concomitant with mitral valve disease. Circulation 62(1):152-157, 1980.

50. Haerten K, Seipel L, Loogen F, Loogen F, Herzer J: Hemodynamic studies after De Vega's annuloplasty. Circulation 58(1):28, 1978.

51. Brilla C: Pellegrini A, Colombo Y, Donatelli F, Lanfranchi M, Quaini E, Russo C, Vitali E: Evaluation and treatment of secondary tricuspid insufficiency. Eur J Cadiothorac Surg 62:88-96, 1992 (Ref.7).

52. Baughman KL, Kallman CH, Yurchak PM, Daggett WM, Buckley MJ: Predictors of survival after tricuspid valve surgery. Am J Cardiol 54:137, 1984.

53. Brugger JJ, Egloff L, Rothlin M: Tricuspid annuloplasty: Results and complications. J Thorac Cardiovasc Surg 30:284, 1982.

54. Khosla SN, Arora BS: Tricuspid incompetence in chronic cor pulmonale. J Assoc Physicians India 20:571,1972.

55. Jugdutt BI, Fraser RS, Lee SJK, Rossal RE, Callaghan JC: Long-term survival after tricuspid valve replacement-results with seven different prosthesis. J Thorac Cardiovasc Surg 74:20, 1977.

56. Sanfelippo PM, Giuliani ER, Ganielson GK: Tricuspid valve prosthetic replacement: early and late results with Starr-Edwards prosthesis. J Thorac Cardiovasc Surg 71:441, 1976.

57. Midell A, DeBoer A: Multiple valve replacement. Arch Surg 104:471-476, 1972.

58. Morrison DA, Ovitt T, Hammermeister KE: Functional tricuspid regurgitation and right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. Am J Cardiol 62:108-112, 1988.

Presentation ID/Sunum No= 258

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Neovasküler Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu'nda İntravitreal Bevacizumab Tedavisinin Retina Katmanlarına Etkisi

Selim Cevher[1], Doktor Öğretim Üyesi

[1]Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye

Özet

Giriş ve Amaç: Neovasküler tip yaşa bağlı makula dejenerasyonunda (N-YBMD) intravitreal bevacizumab (İVB) monoterapisinin retina katmanlarına olan etkisinin optik koherens tomografi (OKT) ile değerlendirilmesi.Yöntem: Şubat 2019-Kasım 2020 tarihleri arasında daha önce herhangi bir tedavi almamış N-YBMD tanısı konulan ve aylık olarak 3 doz İVB enjeksiyonu yapılan 23 hastanın 23 gözü çalışmaya alındı. İVB öncesi hastalara tam oftalmolojik muayene(TOM) yapıldı, OKT ve fundus florosein anjiyografileri çekildi. Tüm hastalara birer ay ara ile 3 doz bevacizumab enjeksiyonu yapıldı. Sonrasında hastalara aylık olarak TOM yapıldı ve OKT'leri çekildi. Tedavi öncesi ve sonrası 4.ayda en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDK), santral makula kalınlıkları (SMK) ile ganglion hücre tabakası (GHT), iç pleksiform tabaka (İPT), iç nükleer tabaka (İNT), dış pleksiform tabaka (DPT), dış nükleer tabaka (DNT) ve retina pigment epitel (RPE) tabaka kalınlıkları karşılaştırıldı. Bulgular: Çalışmaya 12'si erkek (%52.2) 11'si kadın (%47.8) ortalama yaşları 72.56±1.17(50-87) olan 23 hasta katıldı. Tedavi öncesi EİDK 1.40±0.77logMAR iken 4. aydaki EİDK 0.81±0.40logMAR idi ($p<0.05$). Tedavi öncesi ortalama SMK değeri 430.68±128.40µm iken 4. aydaki ortalama SMK değeri 319.61±120.25µm idi (p:002). Tedavi öncesi ve 4.aydaki GHT kalınlıkları sırası ile 29.21µm, 23.04µm (p:0.63), İPT kalınlıkları 34.47µm, 24.56µm (p:0.02), İNT kalınlıkları 36.08µm, 30.17µm (p:0.009), DPT kalınlıkları 30.21µm, 25.78µm (p:0.08), DNT kalınlıkları 95.34µm, 69.73µm (p:0.05) ve RPE kalınlıları 57.39µm, 28.78µm ($p<0.05$) ölçüldü (Resim 1,2,3,4). Olguların hiçbirinde komplikasyon izlenmedi. Tartışma ve Sonuç: N-YBMD de İVB tedavisi ile EİDK'da ve SMK'da anlamlı düzeyde iyileşme sağlanmıştır. İPT, İNT, DPT ve RPE tabaka kalınlıklarında anlamlı düzeyde azalma saptanmakla beraber GHT ve DNT kalınlıklarında anlamlı değişiklik izlenmemiştir. İVB tedavisinin N-YBMD de etkili olduğu görülmüş olup literatürde en fazla araştırma konusu olan GHT üzerine etkisi görülmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, bevacizumab, ganglion hücre tabakası, iç pleksiform tabaka, retina pigment epiteli

Giriş

Eksüdatif neovasküler yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (N-YBMD) sıklıkla 50 yaş üzeri kişilerde görülen bir retina hastalığıdır. YBMD makülada retina pigment epiteli (RPE) ve fotoreseptörlerde dejenerasyona neden olmaktadır. YBMD erken evrelerde druzen birikimi ile karakterizedir. Hastalığın etiyolojisinde oksidatif stres, kronik enflamasyon, genetik ve çevresel faktörler suçlanmaktadır. Hastalık ileri evrelerde coğrafik atrofiye veya neovasküler YBMD'ye ilerler. Hastalığın kuru ve yaş tip (neovasküler) (N-YBMD) olmak üzere iki tipi vardır. Kuru tip YBMD'de RPE, nöroretina ve koryokapillariste yavaş bir apopitozis mevcuttur ve bu durum kalıcı santral görme kaybına neden olur. N-YBMD ise retina içi ve altı katmanlarda kanama ve ödem ile karakterize lezyonlar oluşur. N-YBMD tedavisinde vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEBF) inhibisyonu temel hedeftir. VEBF-A'yı inhibe eden ve N-YBMD'nin patofizyolojik sürecini bloke eden intravitreal anti-VEBF tedavisi nedeniyle hastalığın tedavisi son on yılda önemli ölçüde değişmiştir.[1] YBMD genellikle ömür boyu sürebilen bir hastalıktır ve görsel işlevi sürdürmek ve neovasküler membran aktivitesini inhibe etmek için için sıklıkla tekrarlanan anti-VEBF tedavileri gereklidir.

Günümüzde N-YBMD tedavisinde kullanılan 3 Anti-VEBF ajan ranibizumab, bevacizumab ve afliberceptir. Bevacizumab VEBF-A'nın tüm izoformlarını nötralize eden rekombinan bir humanize monoklonal antikordur. Metastatik kolorektal kanseri için kullanımı 2004 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Ranibizumabdan farklı olarak bütün bir antikordur ve ranibizumaba göre moleküler ağırlığı daha fazladır. Ayrıca daha ucuzdur, Ocak 2019 itibaren Sosyal Güvelik Kurumu' ücretsiz olarak ödediği tek Anti-VEBF ajandır. Sağlık Uygulama Tebliği'ne (SUT) göre hastanın kendisi tedavinin ücretini karşılamayacaksa uygulanabilecek tek tedavi yöntemidir. Çalışmalar yaş tip YBMD'de subretinal sıvıyı azalttığını ve görme keskinliğini artırdığını göstermiştir.[2]

Bazı yazarlar, anti-VEBF tedavisinin VEBF-A'nın nöroprotektif etkilerini potansiyel olarak bloke edebileceğini varsaymışlardır.[3,4] İnsan deneklerde, literatürdeki raporların çoğu, neovasküler AMD için uzun süreli anti-VEGF tedavisi gören gözlerde peripapiller retina sinir lifi tabakasında incelme bildirmemiştir.[5,6]

Optik Koherens Tomografi(OKT) oküler yapıların mikrometre çözünürlükte kesitsel görüntülerini veren, noninvaziv ve kontakt gerekmeyen bir görüntüleme yöntemidir. OKT N-YBMD tanısı, takibi ve tedaviye cevabını değerlendirmede olmazsa olmaz bir non-invazif bir görüntüleme yöntemidir.

Biz bu çalışmamızda N-YBMD de intravitreal bevacizumab monoterapisinin retina katmanlarına olan etkisini OKT ile değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem

Bu çalışma Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yürütülmüştür. Kliniğimizde N-YBMD sebebiyle Şubat 2019-Kasım 2020 tarihleri arasında bevacizumab tedavisi uygulanan ve en az 6 ay takip edilen 23 hastanın 23 gözü çalışmaya alınmıştır.

Fundoskopik muayene, fundus floresein anjiyografi (FFA) (Topcon) ve optik kohorens tomografi (OKT-Stratus OCT, Heidelberg) ile lezyon tipi subfoveal ve jukstafoveal olan N-YBMD tanısı alan hastalar çalışmaya alınmıştır. Görme kaybına yol açabilecek diyabetik retinopati, retinal vasküler hastalıklar, herediter makülopatiler ve glokom gibi başka bir göz hastalığı olanlar, daha önce YBMD nedeniyle farklı bir tedavi alanlar (bevacizumab enjeksiyonu, verteporfin ile fotodinamik tedavi, pegaptanib enjeksiyonu), geçirilmiş göz içi cerrahi hikâyesi olanlar (katarakt cerrahisi hariç) ve takip muayenelerini aksatanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Her vizitte tüm hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK) Snellen eşeli ile ölçüldü. Göz içi basıncı ölçümü ile ön segment ve dilate fundus muayeneleri yapıldı. Hastalara her vizitte OKT, tedavi öncesinde ve takiplerinde gerek görüldüğünde (nüks şüphesi gibi) FFA tetkiki yapıldı. Her enjeksiyon öncesi onam formu alınan hastalara doz bevacizumab (1.25 mg) enjeksiyonu uygulandı. Uygulama ameliyathane koşullarında gerçekleştirildi. Topikal proparakaine HCL %0,5 (Alcaine, Alcon) uygulamasını takiben göz kapakları, kirpikler ve göz çevresi %10 povidon iyodin ile temizlendi. Kapakların blefarosta ile açılmasını takiben konjonktivaya %5 povidon iyodin uygulandı. İntravitreal enjeksiyon üst temporal kadrandan fakiklerde limbustan 4 mm, psödofak ve afaklarda 3.5 mm geriden yapıldı. Enjeksiyon sonrası bir hafta süre ile günde dört kez moksifloksasin (Moxai, Abdi-İbrahim) kullanılmıştır.

Tanıyı takip eden ilk 3 ay boyunca her ay enjeksiyon yapıldı. 3. Enjeksiyondan 1 ay sonra tam oftalmolojik muayene yapılıp OKT ölçümleri alındı. Tüm hastaların yaş, cinsiyet ve sistemik hastalık varlığı ile başvuru anındaki görme keskinliği, lezyon tipi, santral makula kalınlığı ve retina iç katman kalınlıları kaydedildi. Takiplerinde görme keskinliği, santral makula kalınlığı ve retina iç katmanları(ganglion hücre tabakası (GHT), iç pleksiform tabaka (İPT), iç nükleer tabaka (İNT), dış pleksiform tabaka (DPT), dış nükleer tabaka (DNT) ve retina pigment epitel (RPE)) değerlendirildi. Görme keskinliği, santral makula kalınlığı ve retina iç tabaka kalınlıkları değerlerinin zamana göre değişimi Wilcoxon testi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS 15.0 programı (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya toplam 23 hasta katıldı. Hastaların 12'si erkek (%52.2) 11'si kadın (%47.8) idi. Ortalama yaşları 72.56±1.17(50-87) idi. Tedavi öncesi EİDK 1.40±0.77logMAR iken 4. aydaki EİDK 0.81±0.40logMAR idi ($p<0.05$). Tedavi öncesi ortalama SMK değeri 430.68±128.40µm iken 4. aydaki

ortalama SMK değeri 319.61±120.25µm idi (p:002). Tedavi öncesi ve 4.aydaki GHT kalınlıkları sırası ile 29.21µm, 23.04µm idi ve istatistiksel olarak fark saptanmadı (p:0.63), Ortalama İPT kalınlığı tedavi öncesi 34.47µm iken tedavi sonrası 24.56µm (p:0.02) idi. Ortalama İNT kalınlığı tedavi öncesi 36.08µm idi ve tedavi sonrası 30.17µm olarak ölçüldü (p:0.009), Ortalama DPT kalınlığı tedavi öncesi 30.21µm tedavi sonrası ise 25.78µm ölçüldü. (p:0.08). Ortalama DNT kalınlığı tedavi öncesi 95.34µm tedavi sonrası ise 69.73µm idi (p:0.05). Ortalama RPE kalınlığı tedavi öncesi 57.39µm tedavi sonrası 28.78µm (p‹0.05) ölçüldü (Resim 1,2,3,4). Olguların hiçbirinde komplikasyon izlenmedi.

Tartışma

Bu çalışma N-YBMD de İVB tedavisi ile EİDK'da ve SMK'da anlamlı düzeyde iyileşme olduğunu göstermektedir ve İPT, İNT, DPT ve RPE tabaka kalınlıklarında anlamlı düzeyde azalma saptamıştır. GHT ve DNT kalınlıklarında ise anlamlı değişiklik olmadığını rapor etmektedir.

VEGF-A, anjiyojenik, nöroprotektif ve nörotrofik fonksiyonlara sahiptir.[7] Anti-VEGF'nin kronik kullanımı VEGF-A'yı inhibe eder ve potansiyel olarak başta GHT olmak üzere retina katmanlarının incelmesine yol açabilir.

Literatürde N-YBMD de uygulanan Anti-VEBF tedavilerinin GHT ve retina sinir lifi tabakası üzerine etkilerinin araştırıldığı çeşitli çalışmalar vardır. Salah ve arkadaşları, 6,1 ± 2,1 yıllık bir takip süresi boyunca ortalama 39 ± 16 enjeksiyon alan hastalarda GCL incelmesi ve enjeksiyon sayısının GCL kalınlığı değişikliği ile bir korelasyonunu buldu.[8] Lee ve arkadaşları, 10.6 ± 10.4 enjeksiyon ve 58.4 ± 25.5 aylık takip süresi ile tedavi edilen gözlerde ganglion hücresi iç pleksiform tabakasının önemli ölçüde daha ince olduğunu bulmuş ancak enjeksiyon sayısı ile bir korelasyon bulamamışlardır.[9] Abdolrahimzadeh ve arkadaşları, başlangıçtan iki yıl sonra tedavi edilmeyen diğer gözlerde% 2.5'lik bir düşüşe göre tedavi edilen gözlerde GHT kalınlığında% 6.1'lik bir azalma bulmuşlardır.[10] Perdicchi ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada 3 doz Anti-VEBF tedavisi sonrası GHT kalınlığında kısa dönemde incelme yapmadığı rapor edilmiştir.[11] Bu çalışma kısa dönem sonuçları yansıtması bakımından bizim çalışmamıza benzerdir. Biz de kısa dönemde bevacizumab tedavisinin GHT'ında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadığını tespit ettik. Kısa dönemde bevacizumab tedavisinin GHT kalınlığına etkili olmadığını düşünmekle beraber uzun dönemde artan enjeksiyon sayıları ile beraber GHT kalınlığında azalma olabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca intravitreal tedavi sonrası göz içi basınç artışları da GHT kalınlığında incelmeye sebebiyet verebilir. Zayit-Soudry ve ark. hayvan modelinde intravitreal enjeksiyonu sonrası gelişen göz içi basınç pikleri sonucunda retina sinir lifi kaybını göstermişlerdir.[12] Bizim çalışmamıza glokom hastaları dahil edilmemiştir ve kontrol muayenelerinde göz içi basınç düzeylerinde artış tespit edilmemiştir.

Sonuç olarak ülkemizde N-YBMD tedavisinde son 2 yılda SUT değişikliği sonrası en sık uygulanan tedavi edici ajan bevacizumabtır. Bevacizumab'ın bu hastalıkta etkili bir tedavi yöntemi olduğunu düşünüyoruz. Bevacizumab monoterapisinin GHT na kısa dönemde negatif bir etkisinin olmadığı çalışmamızda görülmüştür. N-YBMD nin kronik bir hastalık olduğu ve tedaviye uzun yıllar devam edilme durumu göz önüne alınırsa bevacizumab ın uzun dönem sonuçlarının çalışılmasında fayda olduğunu düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, Eldem B, Monés J, Richard G, Bandello F. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Br J Ophthalmol 2014; 98:1144-67.

2. Dixon JA, Oliver SC, Olson JL, Mandava N. VEGF Trap-Eye for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. Expert Opin Investig Drugs. 2009 Oct;18 (10):1573-80

3. D'Amore PA. Vascular endothelial cell growth factor-A: not just for endothelial cells anymore. Am JPathol 2007;171:14-18.

4) Saint-Geniez M, Maharaj AS, Walshe TE, Tucker BA, Sekiyama E, Kurihara T, Darland DC, Young MJ, D'Amore PA. Endogenous VEGF is required for visual function: evidence for a survival role on Muller cells and photoreceptors. PLoS One 2008; 3:e3554.

5. Demirel S, Batioglu F, Ozmert E, Erenler F. The effect of multiple injections of ranibizumab on retinal nerve fiber layer thickness in patients with age-related macular degeneration. Curr Eye Res 2015; 40:87-92.

6) Horsley MB, Mandava n, Maycotte MA, Kahook MY. Retinal nerve fiber layer thickness in patients receiving chronic anti-vascular endothelial growth factor therapy. Am J Opthalmol 2010; 150:558-61

7. Zachary I. Neuroprotective role of vascular endothelial growth factor: signalling mechanisms, biological function, and therapeutic potential. Neurosignals 2005; 14:207-21.

8. Salah R, Karpe A, Zinkernagel MS, Munk MR. Inner retinal layer change in glaucoma patients receiving anti-VEGF for neovascular age related macular degeneration. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2017; 255:817-824.

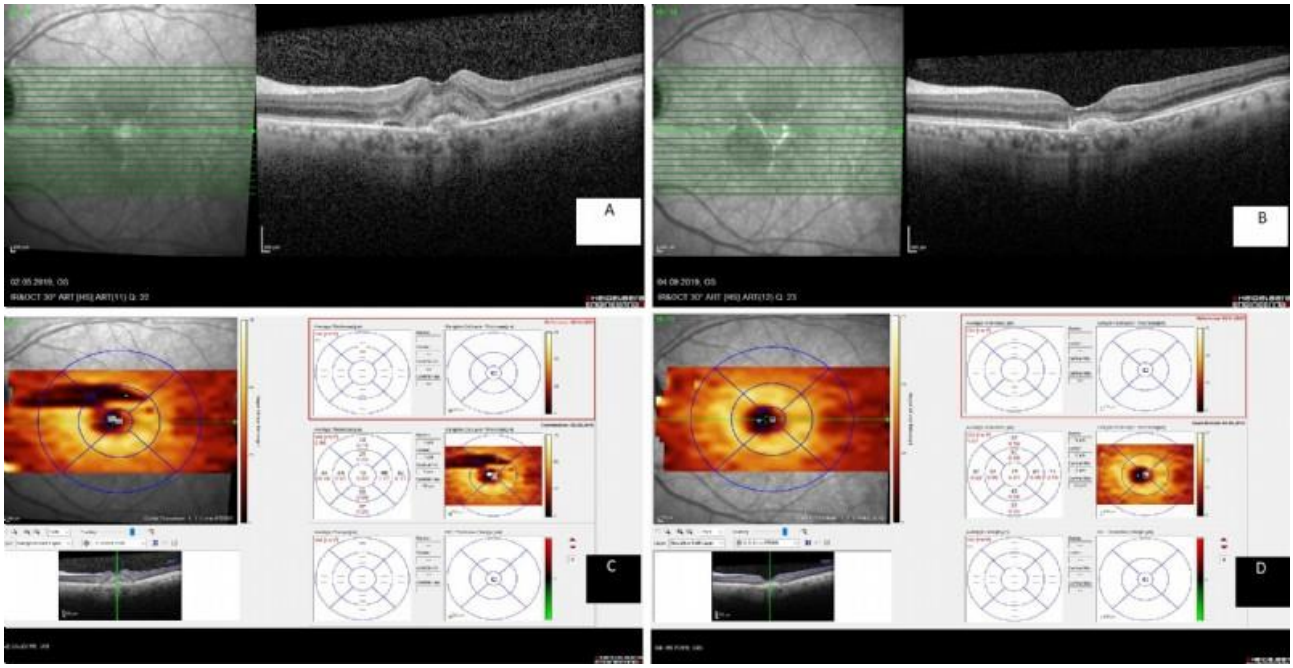
9. Lee WJ, Kim YK, Kim YW, Jeoung JW, Kim SH, Heo JW, Yu HG, Park KH. Rate of macular ganglion cell-inner plexiform layer thinning in glaucomatous eyes with vascular endothelial growth factor inhibition. J Glaucoma 2017;26:980-986.

10. Solmaz Abdolrahimzadeh, Magda Gharbiya, Martina Formisano, Fabrizio Bertini, Alberto Cerini & Elena Pacella (2019): Anti-vascular endothelial growth factor intravitreal therapy and macular ganglion cell layer thickness in patients with neovascular age-related macular degeneration, Current Eye Research, DOI: 10.1080/02713683.2019.1610179

11. Perdicchi A, Peluso G, Iacovello D, Balestrieri M, Delle Fave M, Abdolrahimzadeh S, Scuderi G, Fenicia V, Recupero SM. Ganglion cell complex evaluation in exudative age-related macular degeneration after repeated intravitreal injections of ranibizumab. Biomed Res Int 2015.2015:268796.

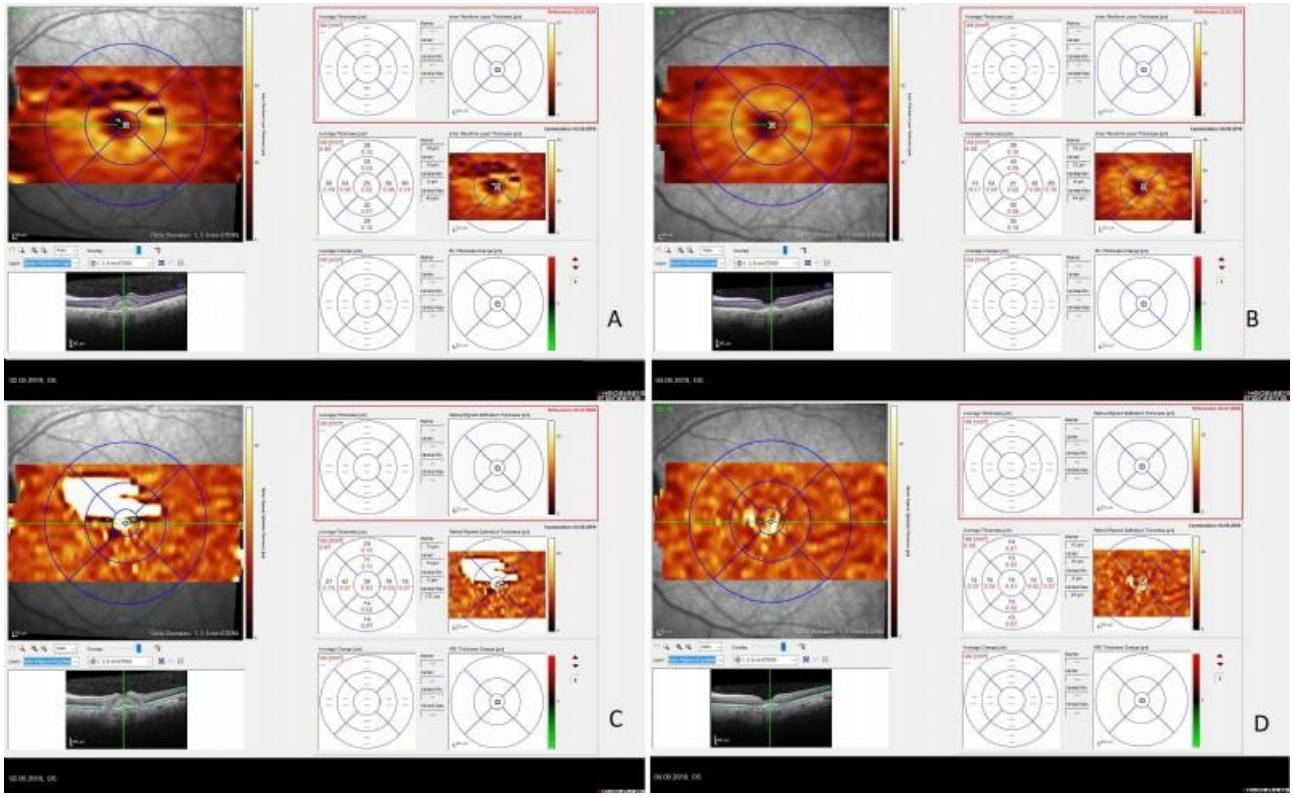
12. Zayit-Soudry S, Zemel E, Loewenstein A, Perlman I. Safety evaluation of repeated intravitreal injections of bevacizumab or ranibizumab in rabbit eyes. Retina 2010; 30:671-81.

Resim 1.



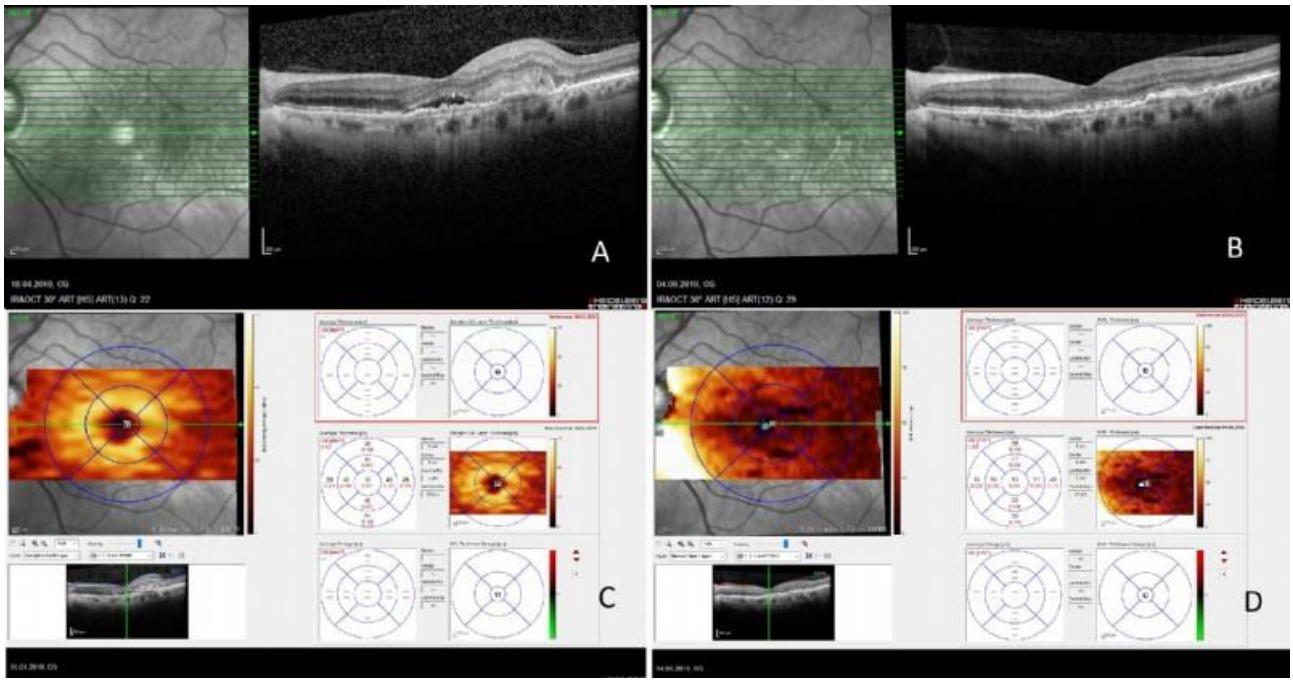
X hastasının;
A: tedavi öncesi makula
B: 4. aydaki makula
C: tedavi öncesi GHT kalınlığı
D: 4. aydaki GHT kalınlığı

Resim 2.



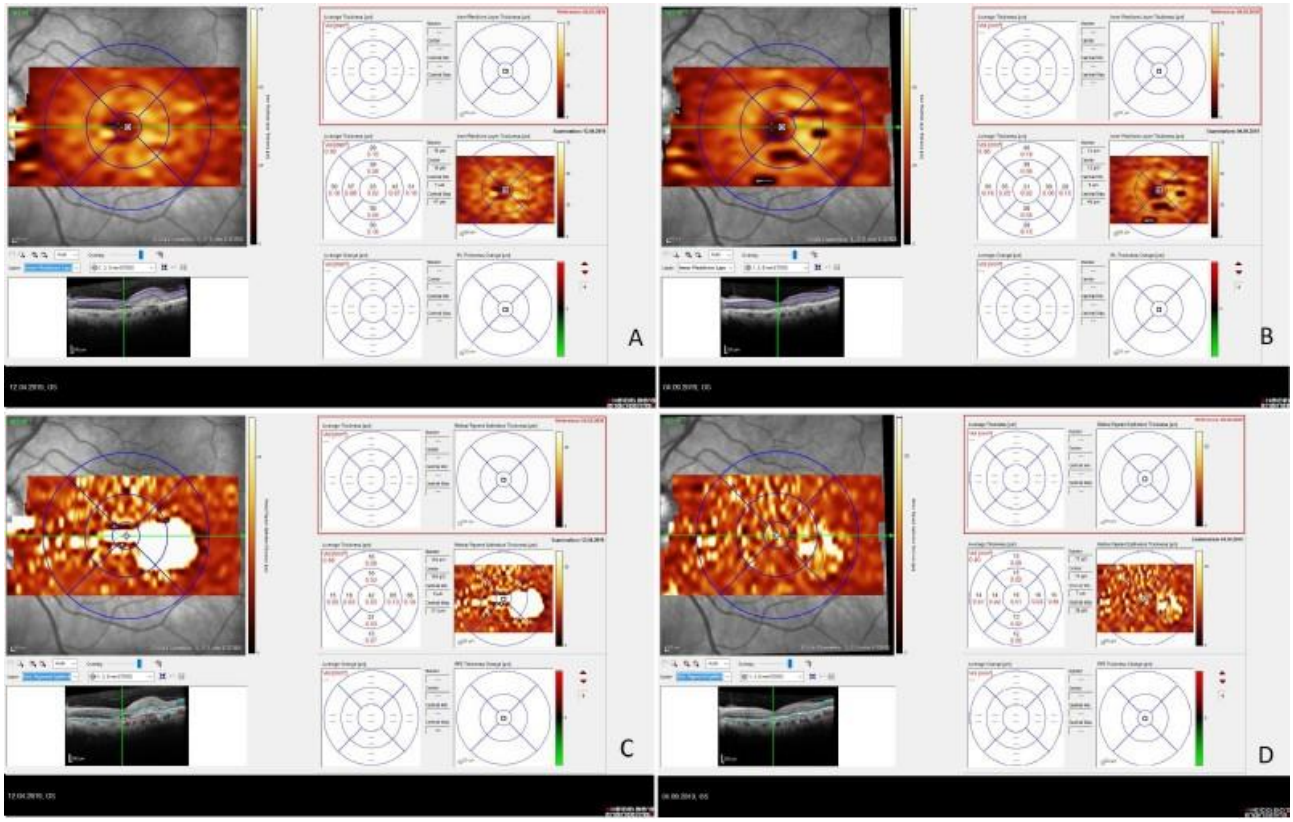
X hastasının;
A: tedavi öncesi İPT kalınlığı
B: 4. aydaki İPT kalınlığı
C: tedavi öncesi RPE kalınlığı
D: 4. aydaki RPE kalınlığı

Resim 3.



Y hastasının;
A: tedavi öncesi makula
B: 4. aydaki makula
C: tedavi öncesi GHT kalınlığı
D: 4. aydaki GHT kalınlığı

Resim 4.



Y hastasının;
A: tedavi öncesi İPT kalınlığı
B: 4. aydaki İPT kalınlığı
C: tedavi öncesi RPE kalınlığı
D: 4. aydaki RPE kalınlığı

Presentation ID/Sunum No= 263

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Burun Kanaması Nedeniyle Polikliniğe Başvuran Hastaların Mevsimlere Göre Analizi

Exp. Dr. Osman Erdoğan[1]
[1]*Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

Özet

Amaç: Burun kanamaları genel popülasyonda %60'a kadar görülebilmektedir. Burun kanamalarının %90'ı nazal septum ön kısmında görülmektedir. Mevsimsel olarak düşük nemli bölgelerde burunda kabuklanma ve bu kabukların dijital travması burun kanamasının sık nedenleri arasındadır. Bu çalışmada Şanlıurfa bölgesinde burun kanaması nedeniyle polikliniğe başvuran hastaların mevsimlere göre dağılımı değerlendirildi. Materyal – metot: Bu retrospektif çalışma Haziran 2019 – Mayıs 2020 tarihleri arasında Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB polikliniğine burun kanaması nedeniyle başvuran hastalardan oluşmaktadır. Hastalar, başvuru zamanına göre mevsimlere ayrılarak 4 grupta incelenmiştir. Bulgular: Burun kanaması nedeniyle başvuru yüzdesi en sık yaz mevsiminde görüldü (% 7.41). Çocuk hastalarda burun kanaması erişkin hastalara göre daha fazla görüldü. Çocuk hastalar arasında erkek cinsiyet daha fazla saptandı. Sonuç: Bu çalışmada sıcaklığı en yüksek ve nemin en düşük seyrettiği yaz mevsiminde burun kanaması yüzdesi diğer mevsimlere göre daha yüksek saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Burun kanaması, epistaksis, mevsim.

Giriş

Burun kanamasının toplumda %60'a kadar görüldüğü raporlanmaktadır. İnsidansı 10 yaşından küçük çocuklarda ve 50 yaş üzeri yetişkinlerde pik yapmaktadır (1). 10 yaş altında genellikle girişimsel müdahale gerektirmeyen minör kanamalar daha sık görülürken, 50 yaş üzerinde ameliyat gerektiren dirençli kanamalar daha sık görülmektedir (2).

Burun kanamalarının %90'ından fazlası nazal septum ön bölgesinde Kisselbach alanı olarak adlandırılan bölgede oluşmaktadır. Bu bölge hem eksternal karotid arter (fasiyal arterin süperiyor labiyal dalı ve sfenopalatin arter) hem de internal karotid arterden (anteriyor ve posteriyor etmoid arterler) kanlanmaktadır. Yaklaşık 10%'u da nazal septum posteriyor ve lateral nazal duvardan kaynaklanmaktadır, genellikle yaşlı hastalarda daha sık görülmektedir (3).

Burun kanamaları nazal mukozal örtü ve damar duvarlarının hasarlanması sonrası gelişmektedir. Burun kanamasına neden olan faktörler arasında; lokal faktörler (inflamasyon, alerji, travma, anatomik anormallikler, iyatrojenik, tümörler), çevresel faktörler (nem, sıcaklık), pıhtılaşmayı etkileyen ilaç kullanımı (antikoagülanlar, nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar) ve sistemik faktörler (hipertansiyon, platelet ve koagülasyon anormallikleri, böbrek yetmezliği, alkol kullanımı) (4)

Çalışmamın amacı burun kanamasının çevresel faktörlerinden olan nem ve sıcaklığın mevsimlere göre değişiminden yararlanılarak KBB poliklinik başvurularındaki değişimi değerlendirmektir. Çalışmamdaki hipotezim nemin azaldığı ve sıcaklığın arttığı yaz mevsiminde başvuru sayılarında yükselme olmasıdır. Bu hipotezin değerlendirilmesi için KBB polikliniğine son bir yılda burun kanaması nedeniyle başvuran hastalar üzerinde bu çalışma planlandı.

Materyal – Metot

Bu retrospektif çalışma Haziran 2019 ile Mayıs 2020 tarihleri arasında Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB polikliniğine burun kanaması nedeniyle başvuran hastalardan oluşmaktadır. Hastalar, hastane otomasyon sisteminden epistaksis tanısı taranarak çalışmaya dahil edilmiştir. Şanlıurfa bölgesi özellikle yaz aylarında yüksek sıcaklığın ve düşük nemin seyrettiği bir iklim mevcuttur.

Bu süre aralığında KBB polikliniğine başvuran tüm hastalar ve burun kanaması nedeniyle başvuran hastalar belirlendi. Hastalar polikliniğe başvurdukları mevsimlere göre dört gruba ayrıldı: Yaz grubu (1.06.2019-31.08.2019), sonbahar grubu (1.09.2019-30.11.2019), kış grubu (1.12.2019-29.02.2020) ve ilkbahar grubu (1.03.2020-31.05.2020). Hastaların yaş gruplarına göre değerlendirilmesinde 1-18 yaş arası çocuk hasta, 18 yaş üzeri ise erişkin hasta olarak kabul edildi.

Bulgular

Haziran 2019 – Mayıs 2020 tarihleri arasında KBB polikliniğine 21028 hasta başvurmuştur. Bu hastaların % 5.28'i (1110) burun kanaması nedeniyle başvurmuştur. Burun kanaması başvuru yüzdesi en çok yaz mevsiminde (% 7.41) görülürken, bunu sonbahar (% 6.62), kış (% 3.77) ve ilkbahar (% 2.54) takip etmiştir.

Burun kanaması nedeniyle başvuran hastalar arasında tüm mevsimlerde çocuk hasta sayısı daha fazla görülmüştür. Çocuk burun kanamalı hastalar arasında tüm mevsimlerde erkek hasta yüzdesi daha fazla olmuştur. Çocuk hastaların ve erişkin hastaların yaş ortalamaları mevsimlere göre sırasıyla; yaz (8.31 ± 4.85 ve 33.01 ± 15.55), sonbahar (8.42 ± 4.95 ve 34.68 ± 14.44), kış (8.15 ± 5.68 ve 37.45 ± 16.25) ve ilkbahar (9.47 ± 5.57 ve 43.17 ± 17.57) olmuştur. Mevsimlere göre hastaların dağılımı Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tartışma

Bu çalışmada burun kanaması nedeniyle poliklinik başvuru yüzdesi beklenildiği gibi yaz mevsiminde en yüksek bulunmuştur. Çocuk hastaların erişkinlere göre daha fazla ve çocuk hastalar arasında erkek hastaların çoğunlukta olduğu görülmüştür.

Chaaban ve ark. (5) yaptığı çalışmada burun kanamasının erkeklerde kadınlara göre 1.24 kat daha sık görüldüğü saptanmıştır. Nunez ve ark. (6) yaptığı çalışmada ise cinsiyet arasında farklılık görülmemiştir. Bu çalışmada ise her bir mevsimde çocuk hastalarda erkek cinsiyet daha fazla iken, erişkinlerde yaz ve kış mevsimlerinde erkek cinsiyet daha fazla görülmüştür.

Ortalama sıcaklığın -40°C ile +23°C arasında seyrettiği Kanada'da yapılan bir çalışmada burun kanaması ile hava sıcaklığı arasında negatif bir korelasyon saptanmış; nem ve mevsimler arası farklılık saptanmamıştır (7). Akdeniz ile karasal iklim arasında bulunan kuzey-batı Yunanistan'da yapılan bir çalışmada soğuk mevsimlerde sıcak mevsimlere göre daha fazla burun kanaması görülmüştür (8). Kurak iklimin mevcut olduğu Diyarbakır, Türkiye bölgesine ait bir çalışmada ise sıcaklık ile burun kanaması arasında pozitif korelasyon, nem ile negatif korelasyon saptanmıştır (9). Şanlıurfa bölgesinde yapılan bu çalışma ile Kemal ve ark. Diyarbakır bölgesinde yaptıkları çalışmada birbirine paralel sonuçlar elde edilmiştir. Burun kanaması ile ilgili çalışmaların yapıldığı bölgelerdeki iklimlerin mevsimsel varyasyon üzerinde etkili olabileceği görülmektedir.

Sonuç

Mevsimsel değişimler ve nem oranları burun kanaması sıklığını değiştirebilmektedir. Kurak bölgelerde yaz mevsiminde sıcaklığın artması ve nemin azalması nedeniyle burun kanaması daha sık olabilmektedir. Bu bölgelerde görev yapan hekimler özellikle yaz mevsiminde minör burun kanamalarda karşılaştığında anteriyor burun muayenesini mutlaka yapmalıdır. Anteriyor nazal septumda kabuklanma ve krutlanma saptandığında nemlendirici özellikte merhemler tedavinin bir parçası olmalıdır.

Kaynaklar

1. Kucik CJ, Clenney T. Management of epistaxis. Am Fam Physician. 2005;71(2):305-311.

2. Gifford TO, Orlandi RR. Epistaxis. Otolaryngol Clin North Am. 2008;41(3):525-viii. doi:10.1016/j.otc.2008.01.003

3. Schlosser RJ. Clinical practice. Epistaxis. N Engl J Med. 2009;360(8):784-789. doi:10.1056/NEJMcp0807078

4. Tan LK, Calhoun KH. Epistaxis. Med Clin North Am. 1999;83(1):43-56. doi:10.1016/s0025-7125(05)70086-9

5. Chaaban MR, Zhang D, Resto V, Goodwin JS. Demographic, Seasonal, and Geographic Differences in Emergency Department Visits for Epistaxis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2017;156(1):81-86. doi:10.1177/0194599816667295

6. Nunez DA, McClymont LG, Evans RA. Epistaxis: a study of the relationship with weather. Clin Otolaryngol Allied Sci. 1990;15(1):49-51. doi:10.1111/j.1365-2273.1990.tb00432.x

7. Sowerby LJ, DeSerres JJ, Rudmik L, Wright ED. Role of season, temperature and humidity on the incidence of epistaxis in Alberta, Canada. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2014;43(1):10. Published 2014 Apr 22. doi:10.1186/1916-0216-43-10

8. Danielides V, Kontogiannis N, Bartzokas A, Lolis CJ, Skevas A. The influence of meteorological factors on the frequency of epistaxis. Clin Otolaryngol Allied Sci. 2002;27(2):84-88. doi:10.1046/j.1365-2273.2002.00535.x

9. Kemal O, Sen E. Does the weather really affect epistaxis?. B-ENT. 2014;10(3):199-202.

Tablo

Tablo 1: Burun kanaması nedeniyle polikliniğe başvuran hastaların mevsimlere göre dağılımı

	Mevsimler	Yaz	Sonbahar	Kış	İlkbahar
Epistaksis nedeniyle poliklinik başvurusu	Hasta sayısı	339	430	270	71
	Çocuk hasta yüzdesi	% 77.9	% 75.1	% 65.9	% 66.2
	Erkek çocuk hasta yüzdesi	% 60.6	% 61.6	% 60.7	% 55.3
	Erkek erişkin hasta yüzdesi	% 64	% 48.6	% 57.6	% 50
	Yaş ortalaması	13.77±13.29	14.95±14.11	18.13±17.44	20.86±19.48
	Çocuk hasta yaş ortalaması	8.31±4.85	8.42±4.95	8.15±5.68	9.47±5.57
	Erişkin hasta yaş ortalaması	33.01±15.55	34.68±14.44	37.45±16.25	43.17±17.57
Toplam poliklinik başvurusu	Hasta sayısı	4574	6497	7161	2796
	Hastaların yaş ortalaması	22.86±18.99	23.91±19.03	24.14±18.97	26.84±19.12
	Epistaksis başvuru yüzdesi	% 7.41	% 6.62	% 3.77	% 2.54

Presentation ID/Sunum No= 286

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Postdural Ponksiyon Baş Ağrısı Yönetiminde Yeni Farmakolojik Yaklaşım: Olgu Sunum

Pelin Aydın[1], Muhammed Enes Aydın[2]

[1](Uzm. Dr.), Erzurum Şehir Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, Erzurum, TÜRKİYE.
[2](Dr. Öğr. Üyesi), Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anestezi Ve Reanimasyon Kliniği, Erzurum, TÜRKİYE.

Özet

Kombine spinal epidural anestezi (KSEA), Sezeryan cerrahisinde (C/S) sıklıkla tercih edilen anestezi yöntemidir. Bu işlemde gebeliğe sekonder değişiklerden dolayı kazara dural ponksiyon ve postdural ponksiyon baş ağrısı (PDPB) riski artmaktadır. Bu vakaların tedavisi sıklıkla epidural kan yaması (EKY) ve diğer konservatif yöntemlerdir. Biz, kazara dura ponksiyonu sonucu gelişen PDPB li ve EKY tedavisini kabul etmeyen bir olgunun tedavisinde uyguladığımız atropin ile neostigminin etkinliğini sunmayı planladık.

Giriş ve Amaç

Nöraksiyal anestezi günümüzde sezaryen cerrahisi (C/S) için uygulanan temel anestezik teknik haline gelmiştir. Özellikle cerrahi için hızlı bir anestezi sağlayabilmesi ve postoperatif dönemde epidural analjezi avantajları kombine spinal epidural anestezi (KSEA) yi C/S vakalarında sıklıkla tercih edilen yöntem haline getirmiştir.

Büyüyen uterusun inferior kaval venlere olan basısı ve venöz dolgunluktaki artışın epidural sahayı da etkilemesi gibi bir takım gebelikte meydana gelen değişiklikler nedeniyle dural ponksiyon riski epidural girişimlerde artmıştır. Postdural ponksiyon baş ağrısı (PDPB) özellikle obstetrik hastalarda nöraksiyal anestezinin iyi bilinen bir komplikasyonudur (1). Tedavi girişimsel olarak epidural kan yaması (EKY) veya girişimsel olmayan diğer farmakolojik konservatif yöntemlerden oluşmaktadır (2). Biz burada elektif sezaryen cerrahisi için uygulanan nöraksiyel anestezi sırasında kazara dura ponksiyonu sonucu gelişen PDPB nin tedavisinde atropin ve neostigminin etkinliğini tecrübe ettiğimiz vakamızı paylaşıyoruz.

Olgu

Olgumuz 29 yaşında nullipar 38 hafta term gebeydi. Elektif C/S için ameliyathaneye alınan 160 cm, 72 kg hastanın fizik muayenesinde, kan basıncı 130/55 mmHg, SpO2: %96, kalp hızı 90 atım/dk ve tıbbi geçmişinde özellik yoktu. Hasta bilgilendirilip aydınlatılmış onamı alınarak ameliyat masasına alındı. Oturur pozisyonda KSEA için L3-4 aralığı palpe edildi. İşlem bölgesi antisepsisi sağlanarak steril örtülerle örtüldü. Girişim bölgesine infiltrasyon ile cilt anestezisi sağlandı. 18 G tuohy iğnesi direnç kaybı yöntemi kullanılarak ilerletilirken enjektörün spontan doluşunun görülmesi dural ponksiyon olarak tanımlandı. Epidural kateter intratekal alana yerleştirilerek 1,2 ml %0,5 bupivakain ve 15 mcg fentanilden oluşan toplam 1,5 ml karışım kateter aracılığı ile uygulandı. Hastaya sol lateral pozisyon verildi. Yapılan dermatomal muayenede T4 seviyesine ulaşan anestezi düzeyleri ile cerrahi başlatıldı. Cerrahi sorunsuz tamamlanarak takip için postoperatif derlenme ünitesine alındı. Hasta ve cerrahi ekip gelişen komplikasyon açısından bilgilendirilerek kafeinli içecekler tüketmesi ve hidrasyon önerilerinde bulunuldu. Baş ağrısı yönüyle takip ettiğimiz hastada 16. saatte tipik olarak yatar pozisyonda azalan, ayağa kalktığında şiddetlenen baş ve boyun ağrısı tariflemekteydi. Başağrısı sonrası 24 saat boyunca konservatif tedavi ile takip edilen hastanın bu süre içerisinde semptomlarında herhangi bir gerileme olmadı. EKY önerildi ancak hasta eş bir girişimi istemediğini belirterek reddetti. Literatür incelendiğinde intravenöz neostigmin ve atropinin PDPB de etkin olduğunu gösteren randomize kontrollü çalışma baz alınarak benzer yaklaşımla konservatif tedavi planlandı (3). Hastaya bu tedavi anlatılarak onamı alındı. Bunun için 20 mcg/kg neostigmin ve 10 mcg/kg atropin

toplamda 20 ml'lik enjektöre %0.9 NaCl ile sulandırılarak hazırlandı. Ve bu mayi her 8 saatte bir yavaş iv infüzyon şeklinde verildi. Bu döngü 3 kez tekrarlandı. Bu tedavinin ardından baş-boyun ağrısında anlamlı azalma sağlanan hasta tam şifa ile taburcu edildi.

Tartışma

Sezaryen sonrasında gelişen PDPB, yeni doğum yapan annenin yürümesini ya da oturur pozisyonda emzirmesini sınırlandıran bir durumdur. Hastaneden geç taburcu olmaya ek olarak hastalar epidural kan yaması gibi ileri işlemlere veya uzun süre kullanımı sonucu analjeziklerin yan etkilerine maruz kalabilir (4).

Bu vakada, elektif C/S geçiren gebede gelişen dirençli postdural ponksiyon baş ağrısının yönetimi ele alınmıştır. Başarısız konservatif tedavi sonrasında hasta epidural kan yamasını reddetmiş ve neostigmin/atropin intravasküler uygulamasını tercih etmiştir. Anestezi pratiğinde bir kolinesteraz inhibitörü olarak neostigmin ve birlikte antikolinerjik ajan olarak da atropin sıklıkla kullanılmaktadır. Neostigmin bir kolinesteraz inhibitörü olması nedeniyle nöromusküler bileşke dışında sistemik olarak da birtakım etkilere sahiptir (5). Burada bu ajanların rutin kullanımları dışında BOS dinamikleri üzerine olan etkileri sonucu PDPB de başarı ile kullanımını bildiriyoruz.

Sonuç

Neostigmin ve atropin ile literatürde kısıtlı veri olması ve bununla alakalı yapılacak olan deneysel/klinik çalışmaların PDPB etiyolojisini daha iyi anlamaya ve tedavide yeni yöntemler için ışık tutacağına inanıyoruz.

Kaynaklar

1. Amorim JA, Gomes de Barros M V, Valença MM. Post-dural(post-lumbar) puncture headache: Risk factors and clinical features. Cephalalgia. 2012; 32(12): 916–23.

2. R Russell , C Laxton , DN Lucas , J Niewiarowski , M Scrutton , G Stocks. Treatment of obstetric post-dural puncture headache. Part 2: epidural blood patch. Int J Obstet Anesth. 2019 May;38:104-118.

3. Abdelaal Ahmed Mahmoud A, Mansour AZ, Yassin HM, et al. Addition of neostigmine and atropine to conventional management of postdural puncture headache: a randomized controlled trial. Anesth Analg. 2018;127:1434–1439.

4. Blanca Martínez , Enrique Canser, Alberto Alonso, Eduardo Alonso, Elena Gredilla, Jesús Díez, Fernando Gilsanz. Postdural Puncture Headache and Epidural Blood Patch in a Large Obstetric Anaesthesia Population. Asian J Anesthesiol. 2018 Mar;56(1):23-32.

5. Klinik Anesteziyoloji. John F. Butterworth, David C. Mackey, John D. Wasnick. 5. Baskı. Sayfa 228-229,233-237.

Presentation ID/Sunum No= 299

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Deneysel Olarak Karaciğer Rezeksiyonu Sırasında İskemik Önkoşullama Yapılan Ratlara Hepatektomi Öncesi Verilen Silimarin'in Karaciğer Rejenerasyonu Üzerine Etkisi

Aydin Yavuz[1], Huseyin Gobut[1], , Kursat Dikmen[1], Hasan Bostanci[1], Aydin Dalgic[1]

[1]Gazi University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Ankara, Turkey

Özet

Giriş: Parsiyel hepatektomi öncesi silimarin verilmesinin ve iskemik önkoşullama (İÖK) yapılmasının karaciğer rejenerasyonu üzerine etkisini incelemeyi amaçladık. Materyal ve Metodlar: Otuz rat randomize olacak şekilde 5 gruba ayrıldı (n=6). Sham grubunda sadece hepatik manüplasyon yapıldı. Parsiyel hepatektomi grubunda sadece %70 hepatektomi, İÖK+parsiyel hepatektomi grubunda ratlara iskemik önkoşullama sonrasında %70 hepatektomi, Silimarin+Parsiyel hepatektomi grubunda 6 hafta boyunca Silimarin 200 mg/kg dozunda verildi ve 6 hafta sonra %70 hepatektomi yapıldı. İÖK+Silimarin+Parsiyel hepatektomi grubunda 6 hafta boyunca Silimarin verildikten sonra İÖK ve %70 hepatektomi yapıldı. Hepatektomiden 48 saat sonra serum AST, Bilirubin, TNF-α, IL-6 değerleri çalışıldı. Histopatolojik olarak doku örnekleri mitoz sayısı, konjesyon, nekroz, sitoplazmik vakuolizasyon, nötrofil varlığı açısından değerlendirildi. İmmünhistokimyasal olarak PCNA (proliferating cell nuclear antigen) antikoru çalışıldı. Bulgular: PH yapılan grupta AST değerinin en yüksek olduğu IPPH ve SPH gruplarının AST değerini düşürdüğünü SIPPH grubunda AST değerinin en düşük düzeyde olduğu görüldü. Aynı şekilde bilirubin düzeylerinde de en yüksek iyileşmenin SIPPH grubunda olduğu görüldü. IPPH grubunda IL-6 ve TNF-α değerlerinin en düşük olduğunu ve ilginç olarak silimarin verilen gruplarda her iki değerinde yüksek olduğu görülmüştür. Silymarin tedavisi alan Grup SPH ve Grup SIPPH da silymarin almayan Grup PH ve Grup IPPH ya göre bu değerlerin yükselerek devam ettiği görüldü. Histopatolojik skorlar incelendiğinde silimarin verilen Grup SPH ve Grup SIPPH gruplarında mitoz oranının ve PCNA yüzdesinin PH grubuna göre yüksek olduğu; konjesyon, nekroz, vakualizasyon, ve nötrofil oranlarının daha kötü olduğu görüldü. Sonuç: Hepatektomi yapılmadan önce silimarin kullanımı ve parsiyel hepatektomi sırasında İÖK yapılması karaciğer rejenerasyonunu artırır.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer Rezeksiyonu, Silimarin, İskemik Önkoşullama

GİRİŞ

Karaciğerin parsiyel rezeksiyonu, karaciğerin primer veya sekonder malign tümörleri, benign tümörler, travma, canlıdan karaciğer nakli, kistler ve apseler gibi nedenlerle uygulanan bir yöntemdir (1, 2). Majör rezeksiyon sonrası geride kalan karaciğer dokusunun rejenerasyon kapasitesi morbidite ve mortaliteyi yakından etkilemektedir. Majör karaciğer rezeksiyonları sırasındaki iskemi reperfüzyon hasarı, postoperatif dönemde oluşabilecek karaciğer yetmezliği ile doğrudan ilişkilidir (3, 4). İÖK, tek veya tekrarlayan kısa süreli iskemi-reperfüzyon periyotlarının, uzun süreli iskemi durumlarında gelişebilecek organ hasarına karşı koruyucu etki oluşturmasıdır (5, 6). Reaktif oksijen türleri, nitrik oksit, adenozin, tümör nekroz faktörü-α ve kemokinler gibi çeşitli maddelerin hem hepatik iskemi reperfüzyon (IRH) nın gelişmesinde hem de İÖK nın koruyucu etkisinde rol oynadığı gösterilmiştir (7, 8). Hepatik iskemi ve reperfüzyon sırasında İÖK, endojen oksidan / antioksidan sistemindeki dengesizliğin modülasyonu yoluyla sinüzoidal endotelyal hücreleri ve hepatositleri korur (8). İÖK nın karaciğer üzerindeki koruyucu etkileri arasında sağ kalımın iyileştirilmesi,

karaciğer nekrozunun boyutunun azaltılması, plazma enzim aktivitesinin baskılanması ve iskemi / reperfüzyondan sonra ATP'nin stabilizasyonu bulunur (9).

Karaciğer rezeksiyonu sonrası oluşabilecek yetmezliği en aza indirmek için uygulanan cerrahi tekniklerin yanı sıra rejenerasyonu artırmak için bir takım ilaçlar ve herbal medicine türleri kullanılmıştır (10, 11). Biz de bu çalışmada İÖK öncesi antifibrotik, antienflamatuar, antioksidan ve antiapoptotik etkileri bilinen alkol ve ilaç hepatotoksisitesinde, siroz ve hepatitde hepatoprotektif etkileri yüzünden kullanılan silymarinin İÖK sonrası parsiyel hepatektomi ile kullanarak etkilerini araştırmak istedik (12).

MATERYAL VE METODLAR

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezi'nde Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul'undan G.Ü.E.T.-15.047 kod numarası ile onam alındıktan sonra yapıldı.

Çalışmada ağırlıkları 200-300 gram arasında değişen, 30 adet Wistar-Albino erkek rat kullanıldı. Ratlar randomize olarak her biri 6 rattan oluşan 5 gruba (Sham, kontrol ve çalışma gruplarına) ayrıldı. Ratlar deneyden 1 hafta önce laboratuar koşullarına alınarak, 21^0C'de barındırıldı ve standart rat yemi ile beslendi. Cerrahi prosedür genel anestezi altında ratlara intraperitoneal 50 mg/kg ketamin (Ketalar®, Parke Davis and Co. Inc., 40mg/kg)ve 10 mg/kg xylazine (Rompun®, Bayer Ag, Leverkusen, Germany; 5mg/kg) kullanılarak uygulandı.

Silymarin (Carsil® 90 mg tablet, Sopharma PLC, Bulgaristan) 200 mg/kg dozunda günlük oral yoldan orogastrik entübasyonla verildi. Gruplar aşağıdaki gibi oluşturuldu;

Sham grubu (Group S): Laparotomi sonrası hepatik manipülasyon yapıldı

Parsiyel Hepatektomi Grubu (Group PH): Laparotomi sonrası %70 karaciğer rezeksiyonu yapıldı.

İskemik Önkoşullama Parsiyel Hepatektomi Grubu (Group IPPH): Bu gruptaki ratlara iskemi önkoşullama sonrasında %70'lik karaciğer rezeksiyonu uygulandı.

Silymarin+Parsiyel Hepatektomi Grubu (Grup SPH): Bu gruptaki ratlara işlem öncesi 6 hafta boyunca Silymarin verildi. 6 hafta sonra ratlara %70'lik karaciğer rezeksiyonu uygulandı.

İskemik Önkoşullama + Silymarin + Parsiyel Hepatektomi Grubu (Group SIPPH): Bu gruptaki ratlara işlem öncesi 6 hafta boyunca Silymarin verildi. 6 hafta sonra ratlara iskemik önkoşullama sonrası %70'lik karaciğer rezeksiyonu uygulandı.

Tüm gruptaki ratlar 48 saat sonra sakrifiye edildi ve çalışma için doku ve kan örnekleri alındı.

Tüm gruplarda toplam çalışma süreleri eşit tutuldu, çalışma sonunda anestezi altında doku örnekleri alındı ve biyokimyasal tetkikler için total kan hacimleri sağ atriyum aracılığı ile toplanarak sakrifiye edildi. Kan örnekleri santrifüj edilip -20 ˚C'de saklandı. Doku örnekleri %10'luk nötral tamponlu formaldehit ile fikse edildi.

Cerrahi Prosedür

Supin pozisyonda orta hat abdominal kesi ile batına girildi, mikro damar klempi ile hepatik pedikül sıkıştırılarak karaciğere giden portal ven ve arter akımı engellendi. Direkt önkoşullama amacıyla 5 dakika iskemi, 10 dakika reperfüzyon sonrasında 45 dakika iskemi gerçekleştirildi. Higgins ve arkadaşlarının (13) tanımladıkları metoda uygun olarak karaciğer sol lateral ve median lobların vena kava ile birleşim yerinden 4/0 ipek sütür ile bağlandı ve %70'lik karaciğer rezeksiyonu yapıldı.

Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü

Kan alımını takiben serum örneği, kan pıhtılaştıktan sonra 3000 rpm/10 dakika santrifüj edilmesiyle elde edildi, serum örnekleri ölçümler yapılana kadar -20˚C'de saklandı. Serum TNF-α düzeyleri ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemiyle hazır kit (SunRed Rat TNF-α ELISA Kit) kullanılarak, Serum IL-6 düzeyleri ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemiyle hazır kit (SunRed Rat IL-6 ELISA Kit) kullanılarak, Serum AST ve Total Bilirubin düzeyleri Roche Cobas 8000 Otoanalizöründe Gazi Üniversitesi Hastanesi Biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

Histopatolojik Değerlendirme

Rezeke edilen dokular %10'luk nötral tamponlu formaldehit ile fikse edildi. Makroskobik inceleme sonrası doku takibi yapılan ve parafine gömülen dokular 5µm kalınlıkta kesilerek ışık mikroskobu altında

HE boyama ile incelendi. Örnekler mitoz sayısı, konjesyon, nekroz, sitoplazmik vakuolizasyon, nötrofil varlığı açısından değerlendirildi ve semikantitatif olarak skorlandı. Mitoz sayımı birbiri ile ardışık 30 büyük büyütme alanında (BBA) sayıldı. Konjesyon varlığı hafif, orta, belirgin; nekroz varlığı yok, hafif, orta, şiddetli; sitoplazmik vakuolizasyon yok, hafif, orta, şiddetli; eşlik eden nötrofilik inflamasyon var, yok olarak değerlendirildi. Örneklerden immünohistokimyasal olarak PCNA (proliferating cell nuclear antigen) antikoru Ventana Benchmark XT immünhistokimya otomatik boyama cihazı ile çalışıldı. PCNA antikoru (Thermo Scientific, Waltham, MA USA) 1/700 dilüsyonda uygulandı. Hepatosit nükleuslarındaki koyu kahverengi boyanma pozitif olarak kabul edildi. Her vaka için 10 BBA'da PCNA boyanma yüzdesi sayıldı.

BULGULAR

Serum AST ve Total Bilirubin düzeyleri üzerindeki etkiler

Gruplar değerlendirildiğinde (Tablo 1) sadece PH yapılan grupta AST değerinin en yüksek olduğu IPPH ve SPH gruplarının AST değerini düşürdüğünü SIPPH grubunda AST değerinin en düşük düzeyde olduğu ve AST düzeyini sinerjistik etki ile belirgin şekilde iyileştirdiği görüldü. Aynı şekilde bilirubin düzeylerinde de en yüksek iyileşmenin SIPPH grubunda olduğu görüldü.

Serum TNF-α ve IL-6 düzeyleri üzerindeki etkiler

Gruplar değerlendirildiğinde PH nin IL-6 ve TNF-α değerlerini doğal olarak yükselttiğini IPPH grubunda IL-6 ve TNF-α değerlerinin en düşük olduğunu ve ilginç olarak silimarin verilen gruplarda her iki değerinde yüksek olduğu görülmüştür. Silymarin tedavisi alan Grup SPH ve Grup SIPPH da silymarin almayan Grup PH ve Grup IPPH ya göre bu değerlerin yükselerek devam etmesi enflamatuar sürecin silymarin tedavisi ile uyarılmasının etkisiyle olabileceği ve antienflamatuar etkisinin bu metodla olmadığının göstergesidir.

Histopatolojik Değerlendirme

Histopatolojik skorlar incelendiğinde (Tablo 2) silimarin verilen Grup SPH ve Grup SIPPH gruplarında mitoz oranının ve PCNA yüzdesinin PH grubuna göre yüksek olduğu; konjesyon, nekroz, vakualizasyon, ve nötrofil oranlarının daha kötü olmasına rağmen hepatoprotektif etkisini bunlar üzerinden gösterildiği düşünülmüştür (Resim1-2).

TARTIŞMA

Bir organın doku kaybı veya bir parçasının eksilmesi sonucu kütlesini yeniden tamamlama yeteneği rejenerasyon olarak tanımlanır (1). Rezeksiyon sonrası karaciğer rejenerasyonu, içerisinde proinflamatuar sitokinlerin, hormonların, transkripsiyon faktörlerinin ve oksidatif stres ürünlerinin rol oynadığı komplike bir süreçtir (14).

İskemik süreçteki anaerobik metabolizma ve reperfüzyon sonrası özellikle serbest oksijen radikallerinin sorumlu tutulduğu reperfüzyon injurisi; hepatektomi sonrası fonksiyon bozukluğu, morbidite ve mortalite ile yakından ilişkilidir.

İlk olarak 1986 yılında Murry ve arkadaşları tarafından tanımlanan İÖK ve aralıklı klempleme üzerinde çalışmalar yoğunlaşmış ve yapılan sınırlı sayıda çalışmada özellikle İÖK'nın İRH'ın hafifletilmesinde etkin olduğu gösterilmiştir (15).

Silimarin 2000 yıldan fazla süredir özellikle karaciğer hastalıklarında olmak üzere çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan bir bileşiktir (16). Zholobenko ve arkadaşları silimarin ve bileşenlerinin önkoşullandırmanın sinyal yolaklarını etkilediğini göstermiştir (17). Bizde çalışmamamızda silimarinin iskemik önkoşullandırmanın etkinliğini artırarak iskemi reperfüzyon hasarının kötü etkilerini azaltıp hepatoprotektif etkinliğini artırabileceğini düşündük.

İskemi / reperfüzyon hasarı, kolestazı indükler ve safra sekresyonunu geçici olarak azaltır. Safra akışındaki değişiklikler AST seviyelerinde ve plazma bilirubin seviyelerinde artışla sonuçlanır ve 1-3 gün içinde normale döner (18). Bu nedenle IRI'yi tespit etmek için AST, Bilirubin ve histopatolojik sonuçları değerlendirdik.

AST düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu ancak SIPPH ve SP grubunda diğer gruplara göre istatiksel olarak anlamlı düşük olduğu bulundu. Bilirubin değerininde SIPPH grubunda daha düşük olduğu görüldü. Bu sonuçlardan silimarin ve iskemik önkoşullamanın birlikte hepatosit hasarını daha fazla azalttığını ve hepatoprotektif etkinliklerinin arttığını düşündük.

Wang ve arkadaşları 2012 yılında 3'er ratlık önkoşullama ve kontrol grubunda rat alt ekstremitesine 4 döngü 5 dakika iskemi ve reperfüzyon sonrasında sol lateral lob ve kaudat lob transplantasyonu uygulamışlardır (19). Histopatolojik hasarın önkoşullama grubunda anlamlı olarak düşük olduğunu, TNF-α'nın önkoşullama grubunda erken dönemde daha yüksek, takip eden dönemlerde daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Ancak IL-6 ekspresyonunun önkoşullama grubunda anlamlı olarak hem erken hem de geç dönemde arttığını bildirmişlerdir. Buna bağlı olarak IL-6'nın hepatosit proliferasyonunu regule ettiğini önermişlerdir. Bizim çalışmamızda kontrol grubuna göre TNF-α ve IL-6 düzeylerinin diğer gruplarda istatiksel olarak anlamlı şekilde yükseldiği ve iskemik önkoşullama+parsiyel hepatektomi yapılan grupta diğer gruplara göre değerlerin daha düşük olduğu bulunmuştur. Silimarin+parsiyel hepatektomi yapılan grupta her iki değerinde anlamlı olarak yükseldiği bulunmuştur. Bu sonuçlardan silimarinin IL-6 düzeylerini artırıp iskemik önkoşullamanın ise TNF-α yı düşürerek hepatosit hasarını azalttığı düşünülebilir.

Cescon ve ark. direkt İÖK'nın histopatolojik bulguları değiştirmediğini göstermişlerdir (20).

Esin H (21)'nin parsiyel hepatektomi yapılan ratlarda dipridamol uygulanması ile karaciğer rejenerasyonunu araştırdıkları çalışmada mitotik indeks, PCNA ve rölatif karaciğer ağırlığının (RA), rejenerasyona paralel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Bizde bu çalışmada parsiyel hepatektomi yapılan ratlarda karaciğer rejenerasyonunu değerlendirmek için mitoz oranı, PCNA yüzdelerini göz önünde tuttuk. Silimarin ve İÖK yapılan gruplarda bu değerlerin anlamlı derecede yüksek olduğunu ve hepatoprotektif etkinin göstergesi olduğunu gördük.

Karaciğer rejenerasyonu ile ilgili araştırmalarda mitotik indeksin ve daha önemlisi PCNA indeksinin belirlenmesi sık olarak kullanılmış ve rejenerasyonun yorumlanmasında önemli rol oynamıştır (22, 23). Hou ve ark. (24) FR167653 isimli organik bir bileşiğin parsiyel hepatektomi yapılmış sıçanlarda karaciğer rejenerasyonu üzerine etkilerinin belirlenmesinde mitotik indeks ve PCNA indeks verilerinden de yararlanılmıştır. Çalışmalarında parsiyel hepatektomi yaptıkları kontrol grubu sıçanlarının karaciğer kesitlerinden eş zamanlı olarak belirledikleri mitotik indeksin ve PCNA indeksinin diğer gruplara göre daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Bizim çalışmamızda silimarin+ parsiyel hepatektomi yapılan grupta mitoz oranının diğer gruplara göre daha yüksek olduğu fakat istatiksel olarak diğer gruplara göre anlamlı fark olmadığı görülmüştür. PCNA indeksinin İskemik Önkoşullama+Silimarin+Parsiyel hepatektomi yapılan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlarla parsiyel hepatektomi yapılan gruplarda İÖK ve Silimarinin birlikte uygulanmasının rejenerasyon üzerinde daha etkin olduğu düşünülmektedir.

SONUÇ

Bu deneysel çalışmada parsiyel hepatektomi yapılan ratlar ile rezeksiyon öncesi 6 hafta silimarin kullanıldıktan sonra parsiyel hepatektomi yapılan ratlara ait sonuçlar karşılaştırılmıştır. Silimarin verilen grupta verilmeyen gruba göre geride kalan karaciğer dokusunun rejenerasyon kabiliyetinin daha fazla olduğu ayrıca karaciğer fonksiyonlarının daha az etkilendiği bulunmuştur. Buna ilave olarak parsiyel hepatektomi sırasında İÖK'nın geride kalan karaciğer dokusunun rejenerasyonunu artırdığı ve karaciğer fonksiyonlarının daha az etkilendiği gösterilmekle birlikte hepatektominden önce silimarin kullanımının rejenerasyonu daha fazla artırdığı ve karaciğer fonksiyonlarını daha az etkilediği bulunmuştur. Bu sonuçlarla hepatektomi yapılmadan önce silimarin kullanımının ve İÖK yapılmasının karaciğer rejenerasyonunu artıracağı söylenebilir. Fakat bu sonuçların klinikte uygulanabilmesi için benzer klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Fausto N. Liver regeneration. J Hepatol. 2000;32(1 Suppl):19-31.

2. Taub R. Liver regeneration: from myth to mechanism. Nat Rev Mol Cell Biol. 2004;5(10):836-47.

3. Koniaris LG, McKillop IH, Schwartz SI, Zimmers TA. Liver regeneration. J Am Coll Surg. 2003;197(4):634-59.

4. Court FG, Wemyss-Holden SA, Dennison AR, Maddern GJ. The mystery of liver regeneration. Br J Surg. 2002;89(9):1089-95.

5. Lee WY, Lee SM. Ischemic preconditioning protects post-ischemic oxidative damage to mitochondria in rat liver. Shock. 2005;24(4):370-5.

6. Koti RS, Seifalian AM, Davidson BR. Protection of the liver by ischemic preconditioning: a review of mechanisms and clinical applications. Dig Surg. 2003;20(5):383-96.

7. Koti RS, Seifalian AM, Davidson BR. Protection of the Liver by Ischemic Preconditioning: A Review of Mechanisms and Clinical Applications. Digestive Surgery. 2003;20(5):383-96.

8. Madrigal-Santillán E, García-Melo F, Morales-González JA, Vázquez-Alvarado P, Muñoz-Juárez S, Zuñiga-Pérez C, et al. Antioxidant and anticlastogenic capacity of prickly pear juice. Nutrients. 2013;5(10):4145-58.

9. Vargas-Mendoza N, Madrigal-Santillán E, Morales-González A, Esquivel-Soto J, Esquivel-Chirino C, García-Luna YG-RM, et al. Hepatoprotective effect of silymarin. World J Hepatol. 2014;6(3):144-9.

10. Madrigal-Santillán E, Madrigal-Bujaidar E, Álvarez-González I, Sumaya-Martínez MT, Gutiérrez-Salinas J, Bautista M, et al. Review of natural products with hepatoprotective effects. World J Gastroenterol. 2014;20(40):14787-804.

11. Xu GB, Xiao YH, Zhang QY, Zhou M, Liao SG. Hepatoprotective natural triterpenoids. Eur J Med Chem. 2018;145:691-716.

12. Freitag AF, Cardia GF, da Rocha BA, Aguiar RP, Silva-Comar FM, Spironello RA, et al. Hepatoprotective Effect of Silymarin (Silybum marianum) on Hepatotoxicity Induced by Acetaminophen in Spontaneously Hypertensive Rats. Evid Based Complement Alternat Med. 2015;2015:538317.

13. Higgins GM AR. Experimental pathology of the liver – Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal. Arch Pathol. 1931;12:186-202. .

14. Bismuth H, Houssin D, Castaing D. Major and minor segmentectomies “réglées” in liver surgery. World Journal of Surgery. 1982;6(1):10-24.

15. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation. 1986;74(5):1124-36.

16. Kren V, Walterová D. Silybin and silymarin--new effects and applications. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2005;149(1):29-41.

17. Zholobenko A, Modriansky M. Silymarin and its constituents in cardiac preconditioning. Fitoterapia. 2014;97:122-32.

18. Nieuwenhuijs VB, De Bruijn MT, Padbury RT, Barritt GJ. Hepatic ischemia-reperfusion injury: roles of Ca2+ and other intracellular mediators of impaired bile flow and hepatocyte damage. Dig Dis Sci. 2006;51(6):1087-102.

19. Wang M, Shen J, Feng B, Gui L, Chen Q, Zhang B, et al. Remote ischemic preconditioning promotes early liver cell proliferation in a rat model of small-for-size liver transplantation. J Surg Res. 2013;179(1):e245-53.

20. Cescon M, Grazi GL, Grassi A, Ravaioli M, Vetrone G, Ercolani G, et al. Effect of ischemic preconditioning in whole liver transplantation from deceased donors. A pilot study. Liver Transpl. 2006;12(4):628-35.

21. Esin H KC, Emiroğlu M, et al. Dipyridamole: A New Liver Regeneration Agent. Tepecik Eğit ve Araşt Hast Dergisi. 2019;29(1):67-73.

22. Assy N, Minuk GY. Liver regeneration: methods for monitoring and their applications. J Hepatol. 1997;26(4):945-52.

23. Picard C, Lambotte L, Starkel P, Sempoux C, Saliez A, Van den Berge V, et al. Steatosis is not sufficient to cause an impaired regenerative response after partial hepatectomy in rats. J Hepatol. 2002;36(5):645-52.

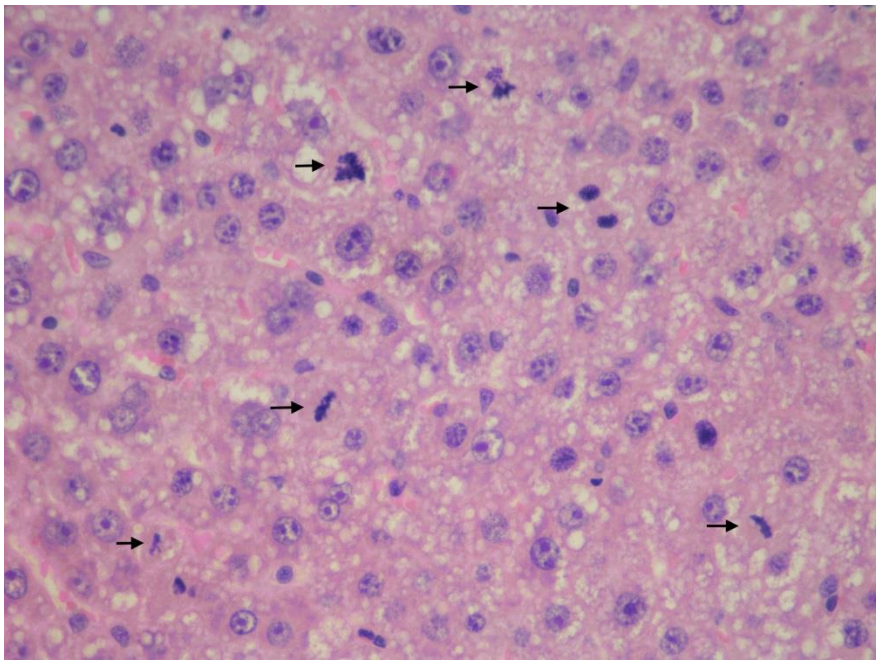
24. Veteläinen R, van Vliet AK, van Gulik TM. Severe steatosis increases hepatocellular injury and impairs liver regeneration in a rat model of partial hepatectomy. Ann Surg. 2007;245(1):44-50.

Tablo 1. Çalışma gruplarının IL-6, TNF-α, AST ve Total Bilirubin değerleri

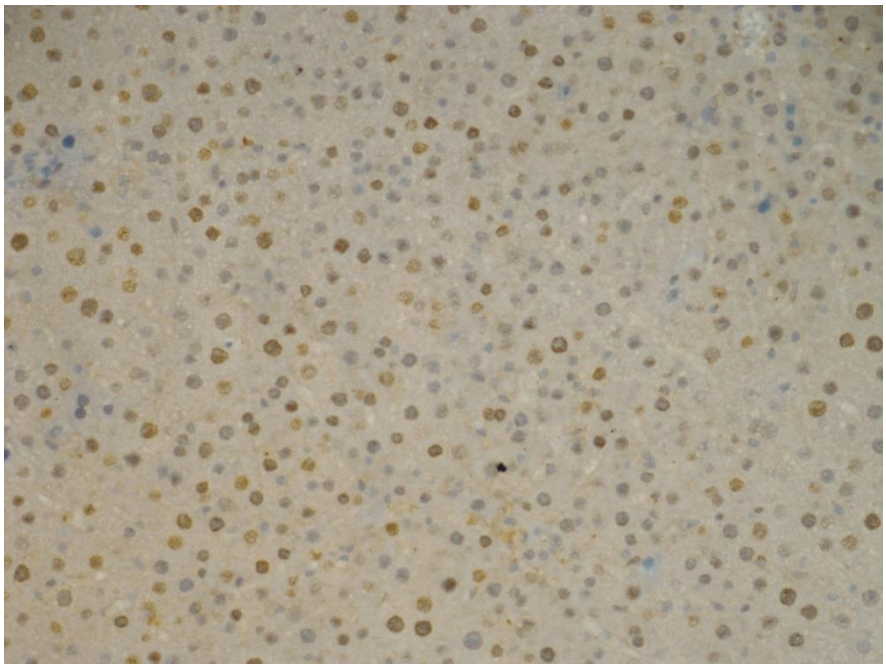
	IL-6 (Mean±SD)	**TNF-α (Mean±SD)**	**AST (Mean±SD)**	**Total Bilirubin (Mean±SD)**
Grup S	10,99±1,92	22,75±10,16	393,5±82,3	0,05±0,01
Grup PH	20,2±14,42	66,36±39,48	2071,5±938,4	0,38±0,20
Grup IPPH	11,54±2,89	39,2±22,73	1535,5±204,8	0,42±0,13
Grup SPH	38,78±26,27	97,40±59,11	1192,3±526,3	0,40±0,12
Grup SIPPH	26,74±10,59	77,39±20,20	1002,8±348,9	0,33±0,11

Tablo 2. Parsiyel hepatektomiden 48 saat sonra kalan karaciğer dokusunun gruplara göre histopatolojik özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup S	Grup PH	**Grup IPPH**	Grup SPH	Grup **SIPPH**	P
Mitoz Oranı	0	42,0±21,24 37,0 (18-80)	23,0±25,76 14,0(1-60)	99,5±96,47 62,0 (13-236)	75,66±98,16 24,0(1-206)	0,27
Ö Konjesyon (%)						0,001*
Hafif	100	100	-	-	-	
Orta	-	-	66,7	66,7	83,3	
Belirgin	-	-	33,3	33,3	16,7	
Nekroz (%)						0,006*
Yok	100	50	16,7	66,7	-	
Hafif	-	50	50	16,7	-	
Orta	-	-	33,3	16,7	100	
Şiddetli	-	-	-	-	-	
Vakualizasyon (%)						0,39
Yok		-	-	-	-	
Hafif	100	-	-	-	-	
Orta	-	50	66,7	50	16,7	
Şiddetli	-	50	33,3	50	83,3	
	-					
Nötrofil (%)						0,44
Yok	100	100	66,7	83,3	66,7	
Var	-	-	33,3	16,7	33,3	
PCNA (%)	0	13,3±8,57 11,5 (6-30)	30,83±5,84 32,5 (20-35)	48,33±17,51 47,5 (30-70)	74,16±3,76 75,0 (70-80)	0,001*



Resim 1. Slimarin+ iskemik önkoşullama ve sonrasında parsiyel hepatektomi yapılan grupta hepatositlerde yaygın sitoplazmik vakuolizasyon ve oklar ile gösterilen belirgin mitoz artışı (HEX40)



Resim 2. Slimarin+ iskemik önkoşullama ve sonrasında parsiyel hepatektomi yapılan grupta hepatositlerde yaygın PCNA immunboyanması (X20)

Presentation ID/Sunum No= 311

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Kolorektal Kanser Taramasında Gaitada Gizli Kan (GGK) Testine Güvenmeli miyiz?

Uzm.Dr. Beslen Göksoy

Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği

Özet

Giriş: Türkiye'de yıllık yirmi binin üzerinde hastaya kolorektal kanser tanısı konulmaktadır ve kansere bağlı ölümlerin en sık üçüncü nedenidir. Tarama programları sayesinde erken evre kolorektal kanserler ve prekanseröz lezyonların tespiti ile sağ kalım oranları artmaktadır. Gaitada gizli kan testi (GGK) ve kolonoskopi en sık uygulanan tarama testleridir. Bu çalışmada 50 yaş üzeri hastalarda tarama amaçlı yapılan GGK testinin güvenilirliğini ve etkinliğini saptamak amaçlanmıştır. Gereç ve Yöntem: 20 Şubat 2018 ile Ekim 2020 tarihleri arasında Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tarama amaçlı kolonoskopi uygulanan hastalar geriye dönük olarak incelendi. Çalışmaya 50 yaş üzeri hastalar ve kolonoskopi öncesi son 6 ay içerisinde GGK testi yaptırmış hastalar dahil edildi. Daha önce polipektomi yapılan hastalar ile enflamatuar barsak hastalığı ve kolorektal cerrahi öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. GGK testi sonuçlarına göre kolonoskopi bulguları ve histopatolojik sonuçlar karşılaştırıldı. Bulgular: GGK testi olan ve tarama amaçlı kolonoskopi yapılan toplam 121 hasta (80 erkek, 41 kadın) çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 56 (±4) idi. 70 (%58) hastanın GGK testi (+), 51 (%42) hastanın GGK testi (–) idi. Hastaların %40'nda patolojik bulgu yoktu. Kolonoskopik bulgu olarak en sık polip (%35) ikinci sıklıkta hemoroidal hastalık (%11) saptandı. Polipektomi uygulanan hastaların yarısının histopatolojik bulgusu hiperplastik polip olarak raporlandı. GGK testi (+) olan hastaların 15'nde (%21), GGK testi (-) olan hastaların 34'ünde (%67) patolojik bulgu saptanmadı. GGK testi (+) olan 4, GGK testi (-) olan 1 hasta olmak üzere toplam 5 (%4) hasta kolorektal kanser tanısı aldı. Kolorektal kanser saptanmasına göre GGK testinin duyarlılığı %44, özgüllüğü ise %83 idi. Sonuç: Çalışmamızda kolorektal kanser tanısı konulan hastaların %20'nde GGK testi (-) saptanmıştır. GGK testi sonuçları negatif olan hastalarda oluşan yalancı güven hissi hastaların kolonoskopi yaptırmaktan uzaklaşmalarına neden olmaktadır. GGK testi sonucundan bağımsız olarak 50 yaşından itibaren tüm hastalar tarama amaçlı kolonoskopi için teşvik edilmelidir.

Giriş

Kolorektal kanser (KRK), yılda 1.8 milyondan fazla yeni vaka ile en sık görülen üçüncü kanser olup yılda 800.000'den fazla ölüm ile kansere bağlı ölümlerin en sık ikinci nedenidir ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde insidansı artmaktadır (1). Türkiye'de ise yıllık yirmi binin üzerinde hastaya KRK tanısı konulmaktadır ve kansere bağlı ölümlerin en sık üçüncü nedenidir (2). Tarama programları sayesinde erken evre kolorektal kanserler ve prekanseröz lezyonların tespiti ile sağ kalım oranları artmaktadır. Tarama programları ülkelere göre değişmekte olup invaziv-invaziv olmayan olarak ikiye ayrılır. Dışkıda gizli kan testi (GGK) en sık başvurulan invaziv olmayan test iken, kolonoskopi ise lezyonun direk görüş altında tespiti ve histopatolojik örnek alınmasına olanak sağlayan invaziv olan yöntemdir. Özellikle KRK taramasında GGK testi önerilmektedir (3). GGK testi dışkıda gram başına 50mg veya daha az hemoglobini tespit eder (4). Çalışmalar GGK testinin KRK'den ölüm riskini azalttığını göstermektedir (5,6). Duyarlılığı %50-79,4, özgüllüğü %77-86,7'dir (7,8). Üst ve alt gastrointestinal kanamaları ayırt edememesi ve diyetteki birçok faktörden etkilenmesi GGK testinin dezavantajıdır. Buna rağmen, kolay uygulanabilir olması, invaziv

olmayan bir test olması ve düşük maaliyeti nedeni ile birçok ülkede olduğu gibi ülkemizde de tarama programlarında birinci sırada kullanılmaktadır. Yalancı pozitif GGK testi sık karşılaşılan bir problem olmakla birlikte literatürde yaygın olarak değerlendirilmiştir. GGK testinde yanlış negatiflikten ise az bahsedilmektedir. Barsak temizliği gerektirmesi ve özellikle de yakın çevrelerinden edindikleri işlem sırasında hissedilen ağrı hastaların kolonoskopi yaptımaktan çekinmelerine neden olmaktadır. GGK testi negatif saptanan hastalarda oluşan güven erken tanı ve tedavi şansının azalmasına neden olabilir.

Bu çalışmada 50 yaş üzeri hastalarda tarama amaçlı yapılan GGK testinin güvenilirliğini ve etkinliğini saptamak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

20 Şubat 2018 ile Ekim 2020 tarihleri arasında Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tarama amaçlı kolonoskopi uygulanan hastalar geriye dönük olarak incelendi. Çalışmaya 50 yaş üzeri hastalar ve kolonoskopi öncesi son 6 ay içerisinde GGK testi yaptırmış hastalar (GGK testi pozitif (+) veya negatif (+)) dahil edildi. GGK testi olmayan hastalar, bilinen polipektomi öyküsü olan hastalar, bilinen enflamatuar barsak hastalığı olan hastalar, ve kolorektal cerrahi öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların demografik verileri ve GGK testi sonuçlarına göre kolonoskopi bulguları karşılaştırıldı. Veriler sayı ve yüzde olarak hesaplandı. Kategorik değişkenler ortanca (minumum-maksimum) şeklinde, sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi. GGK testinin yalancı pozitiflik ve yalancı negatiflik oranları hesaplandı.

Bulgular

Çalışma süresi boyunca toplam 1256 hastaya kolonoskopi yapıldı. 1056 hasta tarama dışı nedenlerle (makroskopik gastrointestinal kanama, kolorektal cerrahi sonrası kontrol, polipektomi kontrol, enflamatuar barsak hastalığı vb.) kolonoskopi yapıldığı için ve 79 hasta kolonoskopi öncesi GGK testi olmaması üzerine çalışma dışı bırakıldı. Toplam 121 hasta (80 erkek, 41 kadın) çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 56 (±4) idi. 70 (%58) hastanın GGK testi (+), 51 (%42) hastanın GGK testi (–) idi. Hastaların %40'nda patolojik bulgu yoktu. Kolonoskopik bulgu olarak en sık polip (%35) ikinci sıklıkta hemoroidal hastalık (%11) saptandı. Polipektomi uygulanan hastaların yarısının histopatolojik bulgusu hiperplastik polip olarak raporlandı. GGK testi (+) olan hastaların 15'nde (%21), GGK testi (-) olan hastaların 34'ünde (%67) patolojik bulgu saptanmadı. GGK testi (+) olan 4, GGK testi (-) olan 1 hasta olmak üzere toplam 5 (%4) hasta kolorektal kanser tanısı aldı (Tablo 1). Kolorektal kanser saptanmasına göre GGK testinin duyarlılığı %44, özgüllüğü ise %83 idi.

Tartışma

Çalışmamızda kolorektal kanser tanısı konulan hastaların %20'nde GGK testi (-) saptanmış olup duyarlılığı %44, özgüllüğü ise %83'tür.

Kolorektal kanser taramasında birçok ülkede maliyet etkinlik açısından GGK testi kullanılmaktadır. Türkiye'de de 50 yaşında tarama başlanması önerilmektedir. Kırmızı et, yüksek doz askorbik asit, aspirin veya diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar gibi birçok faktör testi etkileyebilir (9). GGK testinin kolorektal kanser saptanmasında duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %50 ve %77,8 arasında bildirilmiştir (7). Çalışmamızda literatürle uyumludur. Bununla birlikte kolorektal kanser öncülü olan polipler GGK testi + olanların %75'nde saptanmış, %25'inde GGK testi – idi (Tablo 1). Dolayısıyla her dört hastadan birisinde GGK testi polip saptanmasında yetersiz kalmaktadır. Bu durum kolorektal kanser gelişimi önlenmesi açısından bir eksiklik oluşmasına neden olur.

Sonuç olarak, GGK testi sonuçları negatif olan hastalarda oluşan yalancı güven hissi hastaların kolonoskopi yaptırmaktan uzaklaşmalarına neden olmaktadır. GGK testi sonucundan bağımsız olarak 50 yaşından itibaren tüm hastalar tarama amaçlı kolonoskopi için teşvik edilmelidir

Tablo 1. Hastaların demografik verileri ve histopatolojik kolonoskopi bulguları

	GGK (+) **n=70**	**GGK (–)** **n=51**	**Toplam** **n=121**
Yaş, ortalama	58±4	55±5	56±4
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	48	32	80
Kadın	22	19	41
Kolonoskopi bulguları, n (%)			
Normal	15 (21)	34 (67)	49 (40)
Polip	32 (46)	10 (20)	42 (35)
Hemoroid	10 (14)	3 (6)	13 (11)
Divertiküler hastalık	6 (9)	3 (6)	9 (7)
Anal fissür	2 (3)	0 (0)	2 (2)
Kanser	4 (6)	1 (2)	5 (4)
Enflamatuar barsak hastalığı	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Histopatolojik bulgular, n (%)			
Hiperplastik polip	15 (21)	6 (12)	21 (17)
Tubuler adenom	9 (13)	3 (6)	12 (10)
Tubulovillöz adenom	5 (7)	1 (2)	6 (5)
Villöz adenom	2 (3)	0 (0)	2 (2)
Adenokarsinom	5 (7)	1 (2)	6 (5)

GGK= gaitada gizli kan

References

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: A Cancer Journal for Clinicians. 2018;68(6):394–424.

2. Forman D, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, International Association of Cancer Registries. Cancer incidence in five continents: Volume X. 2014.

3. Dubé C. Putting an end to the misuse of the fecal occult blood test in diagnostic medicine. Can J Gastroenterol. 2013 Dec;27(12):695.

4. Ostrow JD. Tests for Fecal Occult Blood. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations [Internet]. 3rd ed. Boston: Butterworths; 1990

[cited 2020 Dec 7]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK445/

5. Brevinge H, Lindholm E, Buntzen S, Kewenter J. Screening for colorectal neoplasia with faecal occult blood testing compared with flexible sigmoidoscopy directly in a 55-56 years' old population. Int J Colorectal Dis. 1997;12(5):291–5.

6. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jørgensen OD, Søndergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. Lancet. 1996 Nov 30;348(9040):1467–71.

7. Elsafi SH, Alqahtani NI, Zakary NY, Al Zahrani EM. The sensitivity, specificity, predictive values, and likelihood ratios of fecal occult blood test for the detection of colorectal cancer in hospital settings. Clin Exp Gastroenterol. 2015 Sep 9;8:279–84.

8. Lieberman DA. Clinical practice. Screening for colorectal cancer. N Engl J Med. 2009 Sep 17;361(12):1179-87. doi: 10.1056/NEJMcp0902176. PMID: 19759380.

9. Hernandez V, Cubiella J, Gonzalez-Mao MC, Iglesias F, Rivera C, Iglesias MB, et al. Fecal immunochemical test accuracy in average-risk colorectal cancer screening. World J Gastroenterol. 2014 Jan 28;20(4):1038–47.

Presentation ID/Sunum No= 315

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Gonore Tedavisi Altında Gelişen Yutma Güçlüğü: İlaca Bağlı Özefajit: Pill Özefajit

Op. Dr. Halil Fatih Gök

**SBÜ Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği*

Özet

Giriş: İlaca bağlı özefajit sık kullanılan ilaçlara bağlı gelişen persistant veya geçici olmak üzere iki farklı şekilde görülebilen bir antitedir. Tetrasiklin grubu ilaçlara bağlı gelişen ilaca bağlı özefajit genellikle geçici ve kendiliğinden düzelir. Non-steroid antiinflamatuar ajanlar, potasyum klorid ve kinidin sülfatlara bağlı gelişen ilaca bağlı özefajit ise striktürler ile seyreden persistan gruptur. Doksisiklin de yeterli miktarda su ile alınmazsa veya ilaç alımından hemen sonra yatılırsa ilaca bağlı özefajit riski oluşturmaktadır. Olgu: Bu olguda 19 yaşında erkek hasta 3 gündür devam eden yutma güçlüğü şikayeti ile polikliniğimize başvurmuş. Hastanın anamnezinde 1 hafta önce gonore tedavisi için oral doksisiklin başlandığı ve ilacı az su ile aldığı öğrenildi. Hastaya yapılan endoskopik incelemede özefagus orta kesiminde 33.cm'den başlayıp 36.cm'ye kadar longitudinal uzanım gösteren, özefagusun 1/3'ünü saran 2cmx3cm çapında düzensiz sınırlı ülser alanı izlendi. Endoskopik incelemedeki bu lezyon oral doksisikline bağlı gelişen ilaca bağlı özefajit olarak değerlendirildi. Hastanın doksisiklin tedavisi kesilerek oral proton pompa inhibitörü başlandı. 10 günlük tedavi sonrası hastanın semptomları geriledi. Sonuç: İlaca bağlı özefajit çok sık görülmemekle birlikte farkedildiğinde tedavi edilebilir bir antitedir. İlaca bağlı özefajitten sorumlu ilaçların %50'sini tetrasiklin, doksisiklin ve klindamisin oluşturur. Disfaji, odinofaji, retrosternal yanma şikayetleri olan hastalarda bu ilaçlar sorgulanarak doğru tanı konulabilir. Tedavide dikkat edilmesi gereken ilaca bağlı tahribatın önlenmesi için doğru tanı konularak erken dönemde ilacın kesilmesidir.

Abstract

Introduction: Drug-induced esophagitis is an entity that can be seen in two different ways as persistent or temporary due to frequently used drugs. Drug-induced esophagitis that develops due to tetracycline group drugs is usually transient and resolves spontaneously. Drug-induced esophagitis due to non-steroidal anti-inflammatory agents, potassium chloride and quinidine sulfates is the persistent group with strictures. Doxycycline also poses a risk of drug-induced esophagitis if it is not taken with sufficient water or if the patient is lying position after taking the drug. Case: In this case, a 19-year-old male patient applied to our outpatient clinic with the complaint of swallowing difficulty lasting 3 days. In the anamnesis of the patient, it was learned that oral doxycycline was started for gonorrhea treatment one week ago and he took the drug with a small amount of water. In the endoscopic examination performed on the patient, an ulcer area with irregular borders with a diameter of 2cmx3cm covering 1/3 of the esophagus, starting from 33.cm in the middle part of the esophagus and showing a longitudinal extension up to 36.cm, was observed. This lesion on endoscopic examination was evaluated as drug-induced esophagitis due to oral doxycycline. Doxycycline treatment of the patient was discontinued and oral proton pump inhibitor was started. The symptoms of the patient regressed after 10 days of treatment. Conclusion: Although drug-induced esophagitis is not common, it is a treatable entity when recognized. Tetracycline, doxycycline and clindamycin constitute 50% of the drugs responsible for drug-induced esophagitis. Tetracycline, doxycycline and clindamycin constitute 50% of the drugs responsible for drug-induced esophagitis. Care should be taken in the treatment to prevent drug-related damage by making the correct diagnosis and discontinuing the drug in the early period.

Giriş

Özofajit en yaygın özofagus hastalığıdır ve kimyasal özofajitin en sık nedeni ise reflü hastalığıdır[1]. İlaca bağlı özefajit sık kullanılan ilaçlara bağlı gelişen persistant veya geçici olmak üzere iki farklı şekilde görülebilen bir antitedir. Tetrasiklin grubu ilaçlara bağlı gelişen ilaca bağlı özefajit genellikle geçici ve kendiliğinden düzelir. Non-steroid antiinflamatuar ajanlar, potasyum klorid ve kinidin sülfatlara bağlı gelişen ilaca bağlı özefajit ise striktürler ile seyreden persistan gruptur.

Doksisiklin, özofajite neden olduğu bilinen en sık ilaçlardan biridir[2]. Doksisikline bağlı gelişen özofajit saatler veya günler içinde retrosternal yanma ve disfaji semptomlarına neden olabilir[3]. Doksisiklin yeterli miktarda su ile alınmazsa veya ilaç alımından hemen sonra yatılırsa ilaca bağlı özefajit riski oluşturmaktadır.

Olgu

Bu olguda 19 yaşında erkek hasta 3 gündür devam eden yutma güçlüğü şikayeti ile polikliniğimize başvurmuş. Hastanın anamnezinde 1 hafta önce gonore tedavisi için oral doksisiklin başlandığı ve ilacı az su ile aldığı öğrenildi.

Hastaya yapılan endoskopik incelemede özefagus orta kesiminde 33.cm'den başlayıp 36.cm'ye kadar longitudinal uzanım gösteren, özefagusun 1/3'ünü saran 2cmx3cm çapında düzensiz sınırlı ülser alanı izlendi. Endoskopik incelemedeki bu lezyon oral doksisikline bağlı gelişen ilaca bağlı özefajit olarak değerlendirildi.

Hastanın doksisiklin tedavisi kesilerek oral proton pompa inhibitörü başlandı. 10 günlük tedavi sonrası hastanın semptomları geriledi.

Tartışma

İlacın neden olduğu özofagus hastalıkları nadir değildir ancak insidansı 1 milyonda 3,9-4 olarak bulunmuştur[1]. İlaca bağlı özefagus hasarı ciddiyetine bağlı olarak önemli morbiditeye neden olabilmektedir. Hem ilaç hem de hasta faktörleri mukozal hasarda birlikte rol oynar.

Özofagus hasarı yapma olasılığı bulunan bir ilacı almakta olan hasta, disfaji, odinofaji ya da retrosternal göğüs ağrısı ile başvuruyor ise şüphelenmek gerekmektedir. Klinik ve öykü tanı için önemli ipuçları verse de tanıda endoskopi altın standarttır[2].

İlaca bağlı özofajitler genellikle özofagusun anatomik olarak daraldığı bölgelerde izlenirken, en sık orta 1/3'lük bölümde görülür[4]. Bizim vakamızda da orta 1/3'lük bölümde ülser izlendi. Doksisikline bağlı gelişen özefajitler genellikle geçici olup ilacın kesilmesi ile kendiliğinden düzelse de nadiren derin ülserler sonucu strüktür gelişebilmektedir. Özefagusta perforasyon veya mediastinite kadar ilerleyebilmektedir[5]. Ciddi komplikasyon gelişen olgularda yatırılarak tedavi edilmeli ve oral alımı durdurulmalıdır.

Sonuç

İlaca bağlı özefajit çok sık görülmemekle birlikte farkedildiğinde tedavi edilebilir bir antitedir. İlaca bağlı özefajitten sorumlu ilaçların %50'sini tetrasiklin, doksisiklin ve klindamisin oluşturur. Disfaji, odinofaji, retrosternal yanma şikayetleri olan hastalarda bu ilaçlar sorgulanarak doğru tanı konulabilir.

Tedavide dikkat edilmesi gereken ilaca bağlı tahribatın önlenmesi için doğru tanı konularak erken dönemde ilacın kesilmesidir.

Kaynaklar

1. Jaspersen, D. (2000). Drug-induced oesophageal disorders. *Drug safety*, *22*(3), 237-249.
2. Shelat, V. G., Seah, M., & Lim, K. H. (2011). Doxycycline induced acute erosive oesophagitis and presenting as acute dysphagia. *J Assoc Physicians India*, *59*(1), 57-9.
3. Guttman, O. R., & Zachos, M. (2011). Drug-induced esophageal injury with an occult vascular ring. *Paediatrics & child health*, *16*(9), 554-556.
4. Vãlean, S., Petrescu, M., Cãtinean, A., Chira, R., & Mircea, P. A. (2005). Pill esophagitis: Two case reports. *Romanian journal of gastroenterology*, *14*(2), 159-163.
5. Saçıkara, M., Nazlıgül, Y., Kızılca, G., & Bulur, O. (2010). Doksisiklin özofajiti: İki Olgu nedeniyle literatürün gözden geçirilmesi. *Dicle Medical Journal/Dicle Tip Dergisi*, *37*(3).

Presentation ID/Sunum No= 2

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Ratlarda İntraabdominal Adezyonların Önlenmesinde Karboksimetilselüloz, Meloksikam ve Vitamin E'nin Etkisi

Mustafa KÖM [1]

mkom@firat.edu.tr, 05334223372
ORCİD NO: 0000-0001-5026-9559
[1]*Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, 23119 Elazığ-TÜRKİYE*

Özet

Günümüzde yeni cerrahi tekniklerin gelişmesine rağmen postoperatif intraabdominal adezyonlar; intestinal tıkanıklıklar, infertilite ve ağrıya neden olması bakımından önemli bir sorundur. Bu çalışma; karboksimetilselüloz, meloksikam ve vitamin E kombinasyonlarının adezyon önlemedeki etkinliğinin karşılaştırılması amacıyla yapıldı. Çalışmada 4 aylık 56 adet erkek Sprak Dawley ırkı rat kullanıldı. Ratlar 8 gruba eşit olarak ayrıldı. Genel anesteziye alındıktan sonra rutin cerrahi kurallara uygun olarak yapılacak operasyonla ilio-sekal bölgede 1 cm2'lik bir alan fırçalanarak travmatize edildi. Birinci grup kontrol grubu olarak kullanıldı ve herhangi bir uygulama yapılmadı. İkinci gruba Karboksimetilselülöz, 3. gruba Meloksikam, 4. gruba vitamin E, 5. gruba Karboksimetilselüloz+Meloksikam, 6. gruba Karboksimetilselüloz+Vit E, 7. gruba Meloksikam+Vit E ve 8. gruptakilere ise Karboksimetilselüloz+Meloksikam+Vit E kombinasyonları intraperitoneal olarak uygulandı. Sonuçlar makroskopik, biyokimyasal ve histopatolojik olarak değerlendirildi. Karboksimetilselüloz, meloksikam ve vitamin E'nin adezyonları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı oranda düşürdüğü gözlendi ($p<0.005$). Karboksimetilselüloz, meloksikam ve vitamin E'nin kendi aralarındaki karşılaştırmalarında anlamlı olmadığı saptandı ($p>0.005$). Bu ilaçların ikili kombinasyonlarının tekli kullanımları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.005$). Fibrinojen seviyeleri bakımından tüm gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı ($p>0.005$). Sonuç olarak, Karboksimetilselüloz, meloksikam ve vitamin E kombinasyonlarının etkili olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler İntraabdominal adezyon, karboksimetilselüloz, meloksikam, vitamin E

Effect of Vitamın E, Meloxicam and Carboxymethycellulose on the Intraabdomınal Adhesion in Rats

Despite the development of new surgical techniques currently, postoperative intraabdominal adhesions are an important problem for causing intestinal obstruction, infertility and pelvic pain. This study was performed in an aim for comparing the efficacies of carboxymethylcellulose, meloxicam and vitamin E on preventing adhesions. In this study, 56 male Sprak Dawley breed rats of 4 months old were used. They were divided into 8 groups equally. Following general anesthesia and preparing the surgical site for aseptic surgery, in all groups 1 cm2 area in ileo-cecal region was traumatized by brushing. While group 1 was served as control with no application, the remaining 7 groups were intraperitonally applied Carboxymethylcellulose, meloxicam, vitamine E, carboxymethylcellulose+ meloxicam, carboxymethylcellulose+vitamine E, meloxicam+vitamin E, carboxymethylcellulose+meloxicam+vitamin E groups, respectively. The results were evaluated macroscopically. Carboxymethylcellulose, meloxicam and vitamin E were observed to have significantly decreased the adhesion as compared to the control ($p<0.005$). The difference was found as non-significant when carboxymethylcellulose, meloxicam and vitamin E were compared with each other

(p>0.005). It was determined a significant difference to exist during comparing the combinations of these drugs to their single usages (p<0.005). It was found no a marked difference between all groups concerning fibrinogen levels (p>0.005). In conclusion, it was determined that various combinations of Carboxymethylcellulose, meloxicam, and vitamin E were more effective.

Keywords:Intraabdominal adhesion, Carboxymethylcellulose, Meloxicam, Vitamin E

Giriş

Adezyonların en önemli nedenleri cerrahi operasyon, doku iskemisi, enfeksiyon ve yabancı cisimler olarak değerlendirilmektedir. İntraabdominal adezyonlar; infertilite, ağrı, abdominal apse, relaparatomi güçlüğüne neden olması bakımından önemlidir (Kamel 2010, Boland ve Weigel.2006, Ward ve Panintch.2011). Adezyonların önlenmesi; cerrahi tekniğin geliştirilmesi, adezyon oluşumunu önleyici kimyasalların kullanımı ve dokuların mekanik olarak ayrılması şeklinde üç ana başlıkta toplanmaktadır. Adezyonların önlenmesinin de çeşitli ilaçların kullanılmamaktadır. Adezyonların önlenmesinde steriodler, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), antihistaminikler, heparin, metilen mavisi, aprotinin, ürokinaz, melatonin, vitamin E, karboksimetilsellüloz, hyalüronik asit, kristalloiler, dimetil sülfoksit, amnion sıvısı, bal ve fibrin glue gibi pek çok ajan kullanılmaktadır (Kamel 2010, Koç ve ark. 2003, Arung ve ark.2011, Schnüriger 2011, Günay ve ark.2005, Alkan ve ark. 2007).

Karboksimetilselüloz, sodyum monoklor asetatın selülozla reaksiyonundan elde edilir. Karboksimetiselüloz, yağlayıcı özelliğiyle travmaya uğramış yüzeyler arasında yayılarak yüzeylerin birbiri ile temasını mekanik olarak engeller ve adezyon oluşumunu önlemektedir (Boland 2006, Koç ve ark. 2003, Maghsoud ve ark.2008, Güvenal ve ark. 2001). Meloksikam, özellikle romatoit artrit ve osteoartritte kullanılan meloksikam, endolik asit sınıfı uzun etkili NSAİİ'dır. Meloksikam, siklooksijenaz (COX) enzimlerini inhibe ederek prostaglandin sentezini engellemektedir (Kamel 2010, Boland ve Weigel.2006, Ward ve Panintch 2011, Alkan ve ark. 2007, Güvenal ve ark. 2001, Wang ve ark. 2003). Vitamin E' nin yapısını tokoferoller oluşturmaktadır. Vitamin E; antioksidan, antiagregan ve antiinflamatuar özellikleri ile lizozom ve mitokondri gibi organellerin membran bütünlüğünü sağlayarak hücre hasarını engellemektedir (Corrales ve ark. 2008, Yıldız ve ark.2011, Yetkin ve ark.2009).

Bu çalışmada; karboksimetilselüloz, meloksikam ve vitamin E kombinasyonlarının intraabdominal adezyonları önlemedeki etkinliğinin karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Deneklerin Hazırlanması: Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'nun 30/06/2011 tarih ve 100 sayılı hayvan etik kurulu onayı ile Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde gerçekleştirildi. Bu çalışmada 56 adet 4 aylık ortalama ağırlıkları 250-270 gr ağırlığında erkek Spraque Dawley cinsi rat kullanıldı. Ratlar deney sonuna kadar üçerli gruplar halinde kafeslerde tutuldu. Ratların bakımında standart pellet yemi ve şehir içme suyu kullanıldı. Ratlar sabit sıcaklık ve rutubet altında korundu. Tüm ratlar cerrahi işlemden 12 saat öncesinde aç bırakıldı.

Deneklerin Gruplara Ayrılması: Denekler her grupta 7 rat olacak şekilde 8 gruba ayrıldı.

1. Grup: Kontrol **(K)**,
2. Grup: Karboksimetilselüloz **(C)**, (7 mg/kg),
3. Grup: Meloksikam **(M)**, (15 mg/kg),
4. Grup: Vitamin E **(V)**, (100 mg/kg),
5. Grup: Karboksimetilselüloz+Meloksikam **(CM)**, (7 mg/kg+15 mg/kg),
6. Grup: Karboksimetilselüloz+Vitamin E **(CV)**, (7 mg/kg+100 mg/kg),
7. Grup: Meloksikam+Vitamin E **(MV)**, (15 mg/kg+100 mg/kg),
8. Grup: Karboksimetilselüloz+Meloksikam+Vitamin E **(CMV)**, (7 mg/kg+15 mg/kg+100 mg/kg).

Anestezi ve Cerrahi İşlem: Genel anestezi oluşturmak amacı ile her biri 0.25ml/100 gr vücut ağırlığı dozunda olmak üzere 50 mg/ml oranında Ketamin HCL (100 mg/ml, Ketasol, Richter Pharma) ve 10 mg/kg konsantrasyonunda Xylazine HCL (20 mg/ml, Alfazyne %2, Ege Vet) kas içi olarak uygulandı.

Anesteziden sonra karın bölgesi traşları yapılarak deneklerin operasyon alanı %10 Povidon ile temizlendi. Operasyon alanı steril serviyetlerle sınırlandırıldı. Orta median hat boyunca 4 cm uzunluğunda deri ensizyonundan sonra derialtı dokular ayrılarak karın boşluğuna ulaşıldı ve sekum dışarı çıkarıldı. İliosekal bölgede 1x1 cmlik bir alan diş fırçası ile yüzeyinde noktasal kanama gözlenene kadar abraze edildi.

Sekum normal anatomik pozisyonuna uygun olarak karın boşluğuna yerleştirildi. K grubuna herhangi bir medikal tedavi uygulanmadı. C grubuna Karboksimetilselüloz (No.C-5013, Sigma), M grubuna Meloksikam (5 mg/ml, maxicam, Sanovel), V grubuna α-Tokoferol asetat (300 mg/2ml, Evigen, Mefar), CM grubuna Karboksimetilselüloz+Meloksikam, CV grubuna Karboksimetilselüloz+Vitamin E, MV grubuna Meloksikam+Vitamin E ve CMV grubuna da Karboksimetilselüloz+Meloksikam+Vitamin E ilaçları uygulandı.

Batın orta hatta açılan kaslar 3/0 Vicrly ile sürekli dikiş yöntemi kullanılarak, deri ise 2/0 Vicrly ile basit ayrı dikiş yöntemi kullanılarak kapatıldı. Denekler 10. günün sonunda servikal dislokasyon ile ötenazi edildi. Deneklerin, her iki kosta yayının altından olacak şekilde ters U insizyonu ile karın boşluğu açıldı. Karın içindeki yapışıklıklar Nair'in adezyon skorlama sistemi (Durmuş ve ark.2011) kullanılarak skorlandı (Tablo 1).

Histopatolojik Değerlendirme: Histopatolojik değerlendirmeler için alınan doku örnekleri %10'luk formalinde tespit edildikten sonra bilinen klasik işlemlerden geçirildikten sonra parafin bloklar hazırlandı. Parafin bloklar 3-5 mikron ayarlı mikrotomda kesildikten sonra hazırlanan kesitler Hematoksilen-Eozin ve Masson's Trichrome yöntemleri ile boyanarak, Hooker ve ark.(1999) fibrozis ve inflamasyon değerlendirme kriterleri dikkate alınarak incelendi (Tablo 1).

Tablo 1. Adezyon Skorlaması ile Fibrozis ve İnflamasyon Derecelendirme Sistemi

Skor	Adezyon	Fibrozis	İnflamasyon
0	Hiç yapışıklık yok	Yok	Yok
1	Organlar arasında veya organ ile karın duvarı arasında yalnız bir yapışıklık bandının olması	Minimal, gevşek	Dev hücre, plazma hücresi, lenfosit
2	Organlar arasında veya organlar ile karın duvarı arasında iki adet bant olması	Ciddi	Dev hücre, plazma hücresi, eozinofil, nötrofil
3	Organlar arasında veya organlar ile karın duvarı arasında ikiden fazla bant olması veya karın duvarına yapışıklık olmaksızın tüm barsakların kitle oluşturması	Ağır, sıkı	Çok sayıda inflamatuar hücre, mikroapseler
4	Yapışıklık bantlarının sayısı ve yaygınlığına bakılmaksızın bir organın karın duvarına yapışık olması		

Biyokimyasal Değerlendirme: Fibrinojen düzeyinin belirlenmesi için iki adet mikrohematokrit kılcal tüp kanla doldurulmuş ve santrifüj edilerek plazmaları hücrelerden ayrılmıştır. Tüplerden birinin plazmasındaki total protein refraktometre ile ölçülmüştür. Diğer tüp ise Fb'nin çöktürülmesi için 57^0C'de 3 dakika su banyosunda tutulduktan sonra tekrar santrifüj edilmiş ve kalan plazmanın total protein değeri yine refraktometre ile ölçülmüştür. Yapılan iki ölçüm arasındaki farkla Fb'nin konsantrasyonu (mg/dl) belirlenmiştir (Knoll 1998).

İstatiksel Değerlendirme: Verilerin istatiksel değerlendirilmeleri SPSS (15.0 versiyon) paket programı kullanılarak yapıldı. Gruplardan elde edilen adezyon, fibrozis ve inflamasyon skorları ile fibrinojen düzeyleri

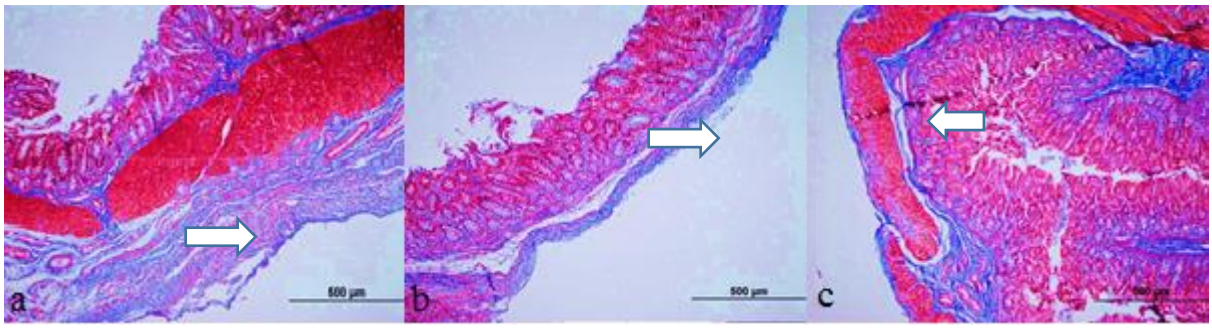
arasındaki dağılım ve sapma oranları dikkate alınarak, gruplar arasındaki aritmetik ortalamalar arasındaki farkın önemlilik analizi Kruskal Wallis varyans analizi testi ile incelendi. İstatiksel anlamlı farklılık için sınır değer 0.05 olarak kabul edildi. İstatiksel anlamlı farklılık bulunan değişkenlerdeki farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını saptamak için Mann Whitney U Testi ile ikili grup karşılaştırmaları yapıldı.

Bulgular

Postoperatif Bulgular: K grubunda 1 rat postoperatif 2. günde, C grubunda 1 rat postoperatif 3. günde, CM grubunda 1 rat postoperatif 2. günde, 1 rat postoperatif 3. günde, MV grubunda ise 1 rat postoperatif 4. günde öldü. Gruplardaki ölen ratların otopsilerinde apse, serözite artışına rastlandı. Daha sonra eksik olan gruplar tamamlandı.

Makroskopik İnceleme: Çalışmada elde edilen makroskopik bulgular Tablo 2' de özetlendi. Gruplar arası adezyon dereceleri karşılaştırıldığında K grubu ile tedavi grupları arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p<0,05$). C, M ve V gruplarının kendi aralarındaki değerlendirinde istatiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p>0,05$). CM ve CV'nin C, M ve V grupları ile karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p<0,05$). CM, CV ve MV grupları da kendi aralarında istatiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0,05$). CMV grubunun CM, CV grupları ile karşılaştırmalarında istatiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0,05$).

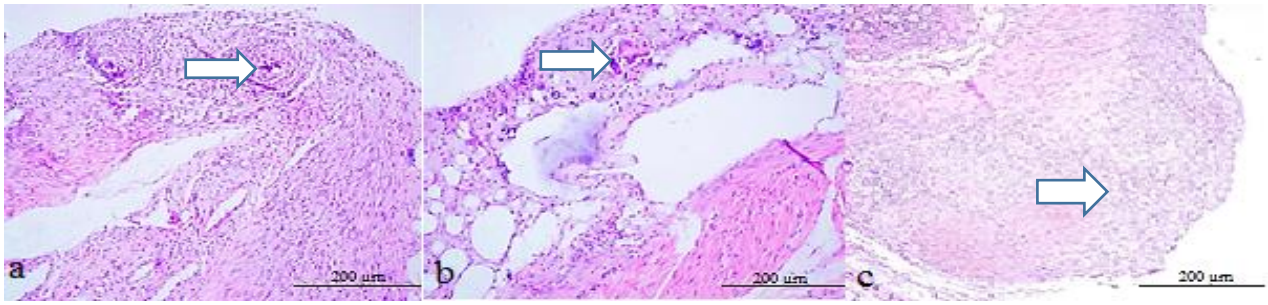
Fibrozis Değerlendirmesi: Fibrozis yönünden yapılan incelemelerde artan fibröz bağdoku hücreden zengin ve genç granülasyon dokusu niteliğindeydi. Gruplar arasında "Skor 3" olarak değerlendirilen fibrozis yoğunluğu bağırsağın serozasında kalın bir bağdoku oluşturan lezyonlar için tanımlandı. Orta ve hafif dereceli fibrozisler ise sırasıyla "Skor 1" ve "Skor 2" olarak değerlendirildi. Tüm fibrozis değerlendirmeleri Masson's Trichrome ile boyanan kesitlerde yapıldı. ise bağırsağın serozasında kalın bir bağdoku oluşturan lezyonlar için tanımlandı (Şekil 1).



Şekil 1. A) Bağırsak serozasında aşırı derecede bağdoku artışı (Oklar, Skor-3, MV), **B)** Bağırsak serozasında orta derecede-ciddi bağdoku artış (Oklar, Skor-2, MV), **C)** Bağırsak minimal bağdoku artışı (Oklar, Skor-1, CM), MTK

Çalışma gruplarının fibrozis açısından incelenmesi sonuçları tablo 2 de sunuldu. Gruplar arası fibrozis düzeyleri karşılaştırıldığında K grubu ile tedavi grupları arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p<0,05$). C, M ve V gruplarının kendi aralarındaki değerlendirinde istatiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p>0,05$). CM, CV ve MV grupları da kendi aralarında istatiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0,05$). CMV grubunun CM, CV grupları ile karşılaştırmalarında istatiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p> 0,05$). Gruplar arasındaki istatistiksel farklılıklar Tablo 3"te sunuldu (Tablo 3).

İnflamasyon Değerlendirmesi: İnflamasyon dereceleri yangısel infiltrasyon yoğunluğu ile çeşitliliği esas alınarak skorlanması yapıldı. En az şiddette yangısal hücre infiltrasyonu Skor-1, orta derecede olanı Skor-2 ve lezyonların çok şiddetli olduğu yangısal infiltrasyonlar ise Skor-3 olarak değerlendirildi (Şekil 2).



Şekil 2. A) Bağırsak mukozasında mikroapseler (Oklar, Skor-3, CV), **B)** Bağırsak mukozasında dev hücre ve mononüklear hücresel infiltrasyon (Oklar, Skor-2, CV), **C)** Bağırsak mukozasında minimal mononüklear hücresel infiltrasyon (Oklar, Skor-1, CM), H-E.

Çalışma gruplarının yangı açısından incelenmesi sonuçları tablo 2 de sunuldu. Gruplar arası inflamasyon düzeyleri karşılaştırıldığında K grubu ile tedavi grupları arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p<0,05$). CM, CV grubundaki tedavi sonuçları K grubu ile kıyaslandığında inflamasyonu % 48oranında azaltmıştır. CM, CV ile C, CV ve M grupları arasında inflamasyon parametreleri açısından fark istatistiksel olarak önemli değilken CMV tedavisinin CM, MV, V tedavilerine göre daha etki olduğu saptanmıştır ($p<0.007$). (Tablo 2).

Tablo 2. Gruplara göre Adezyon, Fibrozis, İnflamasyon Derece ve Fibrinojen Düzeyleri (* = p<0.05)

Bulgular	**Grup***								**P value**
	K	**C**	**M**	**V**	**CM**	**CV**	**MV**	**CMV**	
Adezyon**	3.57±0.36	2.28±0.28	2.34±0.26	2.62±0.36	2.07±0.36	2.25±0.28	2.71±0.28	1.96±0.42	<0,05
Fibrozis***	3.00±0.30	2.17±0.29	2.28±0.18	2.35±0.26	2.11±0.28	2.31±0.26	2.85±0.26	2.08±0.26	<0,05
İnflamasyon ****	3.00 ± 0.30^{a}	2.00 ± 0.21^{bcd}	2.00 ± 0.21^{bcd}	2.14 ± 0.14^{bc}	2.28 ± 0.28^{abc}	1.87 ± 0.14^{cd}	2.71 ± 0.28^{ab}	1.57 ± 0.20^{d}	0,007
Fibrinojen	2.71±0.42	2.28±0.28	2.28±0.28	2.57±0.36	2.00±0.30	2.00±0.30	1.87±0.26	1.81±0.28	>0,05

* **K:** Kontrol; **C:** Karboksimetilselüloz; **M:** Meloksikam; **V:** Vitamin E; **CM:** Karboksimetilselüloz+Meloksikam;

CV: Karboksimetilselüloz+VitaminE; **MV:** Meloksikam+VitaminE; **CMV:** Karboksimetilselüloz+Meloksikam+Vitamin E

** Nair adezyon derecelendirilmesi uygulanmıştır.

*** Hooker derecelendirilmesi uygulanmıştır.

**** Hooker derecelendirilmesi uygulanmıştır.

Aynı satırda farklı harfi taşıyan gruplar arası fark önemli $P < 0.05$

Gruplar arası fark Kruskal Wallis testi ile grupların ikili karşılaştırılması Mann Whitney U testi ile belirlenmiştir.

Veriler ortalama±standart hata olarak sunulmuştur.

Fibrinojen Düzeylerinin Değerlendirilmesi: Fibrinojen düzeylerinin incelenmesi sonucunda Kontrol grubunda 2 denek 400 mg/dl, 3 denek 600 mg/dl ve 2 denek 800 mg/dl düzeyini göstermiştir. C grubunda 1 denek 200 mg/dl, 3 denek 400 mg/dl ve 3 denek 600 mg/dl düzeyini göstermiştir. M grubunda 1 denek 200 mg/dl, 3 denek 600 mg/dl ve 3 denek 600 mg/dl düzeyini göstermiştir. V grubunda 1 denek 200 mg/dl, 2 denek 400 mg/dl, 3 denek 600 mg/dl ve 1 denek 800 mg/dl düzeyini göstermiştir. CM grubunda 2 denek 200 mg/dl, 3 denek 400 mg/dl ve 2 denek 600 mg/dl düzeyini göstermiştir. CV grubunda 2 denek 200 mg/dl, 3 denek 400 mg/dl, 1 denek 800 mg/dl ve 1 denek 800 mg/dl düzeyini göstermiştir. MV grubunda 2 denek 200 mg/dl ve 4 denek 400 mg/dl düzeyini göstermiştir. CMV grubunda 3 denek 200 mg/dl, 3 denek 400 mg/dl ve 1 denek 600 mg/dl düzeyini göstermiştir (Tablo 4). Gruplar arası fibrinojen düzeyleri karşılaştırıldığında tüm grupları arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0,05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Gruplara Göre Fibrinojen Düzeyleri ve Sayılarının Dağılımları

GRUPLAR	200 mg/dl	400 mg/dl	600 mg/dl	800 mg/dl
K	-	2	3	2
C	1	3	3	-
M	1	3	3	-
V	1	2	3	1
CM	2	3	2	-
CV	2	3	2	-
MV	2	4	1	-
CMV	3	3	1	-

Tartışma ve Sonuç

Peritonun yaralanmaya karşı cevabının bir sonucu olarak gelişen intraabdominal adezyonlar; pelvik ağrı, infertilite, barsak tıkanması, üreter obstrüksiyonları gibi önemli problemlere neden olmaktadır (Kamel 2010, Boland ve ark.2006, Arung ve ark.2011, Schnüriger ve ark.2011). Peritoneal fibrinolizis aktivitesi olmadığı zaman fibrin çözülemez. Üç günden uzun sürede çözülmeyen fibrinöz adezyonlarda fibroblastik dönüşüm ve peritoneal adezyon gelişimi ile sonuçlanır (Kamel 2010, Boland ve ark.2006, Arung ve ark. 2011, Schnüriger ve ark. 2011, Koç ve ark. 2003). Bu çalışmada, daha önce etkinliği kanıtlanan (Kamel 2010, Arung ve ark.2011, Schnüriger ve ark.20111, Maghsoud ve ark.2008, Güvenal ve ark. 2001, Corrales ve ark. 2008, Yıldız ve ark.20011,Yetkin ve ark.2009) karboksimetilselüloz, meloksikam ve vitamin E'nin kombine kullanımının antiadeziv etkinliğini arttırıp arttırmadığının ortaya konulması amaçlanmıştır. Postoperatif intraabdominal operasyonların bir komplikasyonu olarak karşımıza çıkan adezyonların önlenmesi için pek çok deneysel çalışma yapılmıştır (Günay ve ark.2005, Alkan ve ark. 2007, Maghsoudi ve ark 2008, Güvenal ve ark. 2001, Corrales ve ark. 2008, Yetkin ve ark 2009, Durmus ve ark.2011, Makarska ve ark.2010, Lalountas ve ark.2010). Koç ve ark. (Koç ve ark.2003), Wang ve ark. (Wang ve ark.2003), adezyon modelini köpeklerde oluşturmuş, Alkan ve ark. (2007), adezyon üzerine yaptıkları çalışmada tavşan kullanırken, Yıldız ve ark. (2011), Corrales ve ark. (2008) ratı tercih etmişlerdir.

Birçok araştırmacı (Wang ve ark. 2003, Portilla ve ark. 2005, Arıkan ve ark. 2005, Attar ve ark. 2011, Başbuğ ve ark.1998, Demirdağ ve ark.2005), deneysel çalışmalarında sekum, periton, ovariumda yapılan traumatizasyonu tercih etmişlerdir. Sekum üzerinde oluşturulan travma; sekumun bir yüzünün veya iki yüzünün diş fırçasıyla travmatizasyonu, sekumun kuru gazlı bezle travmatizasyonu, sekumun kuru gazlı bezle travmatizasyonunun yanında ileuma scraping uygulanması, sekum ve ileumun bir yüzünün kuru gazlı bezle travmatizasyonu, sekumun bistüri ile travmatizasyonu, sekumun pamuklu çubukla travmatizasyonu ile peteşiyel kanamaların meydana gelmesi sonucunda adezyon oluşumu sağlanmaktadır (Koç ve ark. 2003, Günay ve ark. 2005, Attar ve ark. 2011, Başbuğ ve ark.1998, Demirdağ ve ark 2005, Küçüközkan ve ark. 2004, Schneider ve ark 2006). Bu çalışmada, ratlar postoperatif takip süresinin kısa olması ve ekonomik boyutunun uygun olması nedeniyle tercih edildi. Yapılan çalışmada adezyon oluşumunu sağlamak için ileosekal bölgenin diş fırçası ile bölgesel kanamalar meydana gelecek şekilde travmatize edildi. Bu yöntemle

ratlarda peritoneal hasar oluşturulan bölgede adezyonların şekillenmesi, kullanılan yöntemin adezyon oluşumunda etkili olduğunu göstermektedir.

Birçok araştırmacı (Güvenal ve ark. 2001, Yıldız ve ark.20011, Durmus ve ark.2011, Attar ve ark. 2011, Demirdağ ve ark 2005, Küçüközkan ve ark. 2004, Schneider ve ark 2006), adezyonları sınıflandırmak için değişik değerledirme kriterleri kullanmışlardır. Bu çalışmada Nair ve ark.'larının kullandıkları adezyon 0 ila 4 arası skorlayan makroskopik adezyon skorlama yöntemini, histopatolojik incelemede Hooker ve ark.'larının kullandığı 0 ila 3 arası skorlanan fibrozis ve inflamasyon skorlama derecesini kullanıldı. Histopatolojik incelemelerde değerlendirmeye alınan kriterler; fibrozis ve inflamasyon derecelerinin belirlenmesidir. Bu kriterler, çoğu çalışmada benzerlik göstermektedir. Bu yöntemin basitliği ve uygunluğu nedeniyle tercih edildi.

İntraabdominal adezyonların önlenmesi; cerrahi tekniğin geliştirilmesi, adjuvan madde kullanımı ve dokuların mekanik olarak ayrılması başlıkları altında toplanmaktadır (Kamel 2010, Boland ve Weigel.2006, Ward ve Panintch 2011,Wang ve ark.2003, Portilla ve ark.2005, Arıkan ve ark.2005, Attar ve ark.2011, Demirdağ ve ark.2005). Adezyonların önlenmesinde profilaksi büyük önem taşımaktadır (Kamel 2010, Wang ve ark.2003, Arıkan ve ark.2005, Attar ve ark.2011, Demirdağ ve ark.2005, Güvenal ve ark.2001, Wang ve ark.2003). Bu amaçla; serozal yüzeylerin kurutulmaması, dokuların aşırı manipulasyonlarından kaçınmak, doku iskemisinin önlenmesi, hemostazın sağlanması, inflamatuvar yanıtı azaltmak, fibrinolitik aktiviteyi artırmak, hasarlı yüzeylerin birbirinden ayırılması, asepsi ve antisepsi kurallarına uyulması, koagülasyonu baskılamak, peritoneal boşluktaki kan ve yangısal sıvının boşaltılması gibi önlemler alınarak adezyon riski en az düzeye indirilebilir (Kamel 2010, Boland 2006, Ward ve Panintch 2011,Wang ve ark.2003, Portilla ve ark.2005, Arıkan ve ark.2005, Attar ve ark.2011, Demirdağ ve ark 2005). Adezyonların önlenmesinde profilaksi büyük önem taşımaktadır (Kamel 2010, Wang ve ark.2003, Attar ve ark. 2011, Demirdağ ve ark 2005, Küçüközkan ve ark 2004).

İntraabdominal adezyonların ilaçlarla önlenmesi konusunda çok farklı ilaçlar kullanılmaktadır (Kamel 2010, Boland ve Weigel.2006, Ward ve Panintch 2011, Schnüriger ve ark.2011, Schneider ve ark.2006). İlaçlar değişik etki mekanizmaları sayesinde adezyon oluşumunun farklı aşamalarında etkilerini göstererek, adezyon oluşumunu önlemekte veya azaltmaktadır (Kamel 2010, Boland ve Weigel.2006, Arung ve ark.2011, Schneider ve ark.2006, Sosua ve ark.2001). Bu amaçla sodyum sitrat, heparin, aprotinin, tripsin, alfakimotripsin, pepsin, papain, hiyaluronidaz, streptokinaz, ürokinaz, Gnrh-a, kortikosteroidler, chymase inhibitörleri, vitamin E, NSAİİ'lar, antibiyotikler, antihistaminikler, mitomycin-C, methylene blue, melatonin, plasminojen aktivatörleri kullanılmaktadır (Boland ve Weigel.2006, Arung ve ark.2011, Schneider ve ark.2006, Sosua ve ark.2001,Tokmak ve ark.1995). Doku yüzeylerin birbiri ile olan temaslarını azaltmak amacıyla kullanılan solusyon bariyerleri ve sentetik solid bariyer örnek olarak gösterilebilir (Boland ve Weigel.2006, Arung ve ark. 2011, Schneider ve ark.2006, Günay ve ark.2005, Sosua ve ark.2001,Tokmak ve ark.1995).

Sodyum Karboksimetilselülöz (SKMS); yüksek moleküler ağırlığa sahip bir solusyondur. Yağlayıcı özelliği nedeniyle travmaya maruz kalan yüzeyler üzerinde kalarak biribirine temasını mekanik olarak engeller ve adezyon oluşumunu önler. SKMS doğal selülözün monokloroasetat ile işlem görmesi ile hazırlanır Suda eriyebilen ve yüksek moleküler ağırlığa sahip bir polisakkarittir. SKMS'un toksisite ve alerjik etkisi oldukça düşüktür. Solusyonları yarı jelatinöz bir özelliğe sahiptir (Kamel 2010, Boland ve Weigel.2006, Koç ve ark.2003, Arung ve ark.2011, Schnüriger ve ark. 2011, Attar ve ark.2011). Koç ve ark.(2003), yaptıkları çalışmalarında adezyonları önlemede % 1'lik SKMS'nin 11 vakasında herhangi bir adezyona rastlamadıkları, 2 vakada ise sadece fibrinöz adezyona rastladıklarını bildirmektedirler.

NSAİİ, siklooksijenaz aktivitesini değiştirir, araşidonik asit metabolizmasını bozar, prostaglandin ve tromboksan gibi son ürünlerin oluşumunu önler. NSAİİ'lar prostoglandin ve tromboksan üretimini inhibe ederek, damarsal geçirgenliği, trombosit agregasyonunu ve koagülasyonu azaltarak makrofaj fonksiyonunu bozar (Boland ve Weigel.2006, Ward ve Panintch.2011, Arung ve ark.2011, Schnüriger ve ark.2011, Alkan ve ark. 2007,Güvenal ve ark.2001, Wang ve ark.2003). Maghsoudi ve ark.(2008), preoperatif intramüskuler ve postoperatif intraperitoneal selektif COX-2 inhibitörü uygulamasının ratlarda kontrol grubuna göre postoperatif adezyonların gelişimini anlamlı şekilde önlediği, intramüsküler ve intraperitoneal uygulama arasında yapışıklık oluşumunu önlemede farklılık olmadığı gösterilmiştir. Wang ve ark. (2003), yaptığı çalışmada, allantoin, metronidazole ve dexamethasone ilaçlarının kombine kullanımında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir düşüş saptamıştır. Alkan ve ark. (2007), tavşanlarda metilprednisolon ve

dimetilsülfoksit peritoneal adezyonların oran ve derecesini kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azalttığını bildirmektedir.

Vitamin E; antioksidan, antiagregan ve antiinflamatuvar özellikleri ile lizozom ve mitokondri gibi organellerin membran bütünlüğünü sağlamakta ve böylece hücre hasarını engellemektedir. Vitaminin E, hücre membranlarını serbest oksijen radikallerine karsı koruyucu etkisi, kollajen sentezini ve trombosit agregasyonunu azaltıcı etkileri vardır (Kamel 2010, Boland ve Weigel.2006, Arung ve ark.2011, Schnüriger ve ark.2011,Yıldız ve ark 2011, Corralesve ark.2008 Yetkin ve ark.2009). Ayrıca Vitamin E, serbest oksijen radikallerinin etkili olduğu araşidonik asit metabolizması üzerine inhibisyon etkisi ile tromboksan ve prostoglandin sentezini önlemektedir. Kuvvetli bir trombosit agrege edici faktör olan tromboksanın inhibisyonu, trombus oluşumunu önleyerek fibroblast miktarını azaltmakta ve fibrin oluşumunu engelleyerek adezyon oluşumunu engellemektedir (Boland ve Weigel.2006, Arung ve ark.2011, Schnüriger ve ark.2011,Yıldız ve ark 2011,Corrales ve ark.2008 Yetkin ve ark.2009). Yıldız ve ark (2011), vitamin E ile metilen mavisini karşılaştırdıkları çalışmalarında, adezyon derecesi bakımından metilen mavisinin vitamin E ve kontrol grubuna oranda daha etkili olduğunu ve biyokimyasal olarak harhangi bir farkın olmadığını bildirmektedirler. Makarska ve ark.(2010), ise ratlarda vitamin E 'nin intraperitoneal olarak 1, 2, ve 3. günlerdeki uygulanmasında 8. gündeki ötenazilerinde fibrozisi önemli oranda önlediği rapor edilmiştir.

Bu çalışmada; karboksimetilselüloz, meloksikam ve vitamin E grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı oranda azalttığı tesbit edildi ($p<0.005$) (Tablo 3). Bu sonuçlar yapılan çalışmalarla uyumludur (Yıldız ve ark. 2011, Corrales ve ark.2008, Yetkin ve ark. 2009, Durmuş ve ark.2011, Makarska ve ark.2010, Portilla ve ark.2005).

Adezyonların önlenmesine yönelik yapılan çalışmalar sonucunda bazı araştırmacılar (Küçüközkan ve ark.2004, Şahin ve ark.1992, Schneider ve ark2006), mekanik bariyerlerin ilaçlara oranla adezyonu önlemede daha etkili olduğu, diğer araştırmacılar (Kamel 2010,Ward ve Panintch.2011, Schnüriger ve ark.2011, Corrales ve ark.2008, Hooker ve ark.1999, Lalountas ve ark.2010) ise bariyerler ile ilaçlar arasında biribirine karşı herhangi bir üstünlüğünün olmadığını bildirmektedirler.

Bu çalışmada karboksimetilselüloz, meloksikam ve vitamin E'nin kendi aralarındaki değerlendirmelerinde istatistiksel olarak herhangi bir farklılık olmadığı gözlendi ($p>0.005$) (Tablo 3).

Son yıllarda literatür taramaları sonucunda; sıvı veya film bariyerleri ile kimyasal ilaçların kombine kullanılması adezyon önlemedeki etkinliğinin arttırılıp arttırılmayacağı konusunda yeterli sayıda araştırma bulunmamaktadır. Bu konuda yapılan araştırmalarda da çeşitli kombinasyonlarının adezyonları önleme konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır (Arıkan ve ark.2005, Attar ve ark.2011, Başbuğ ve ark.1998, Saousa ve ark.2001,Tokmak ve ark.1995). Yetkin ve ark. (2009), insan amniotik bariyeri ile vitamin E' nin kombine kullanıldığı çalışmasında, tekli kullanılan gruplara oranla herhangi bir sinerjik etki oluşturmadığını bildirmektedir. Arıkan ve ark. (2005), düşük molekül ağırlıklı heparin ile hiperbarik oksijen tedavisinde deney protokolünde kombine kullandığı gruplarda fibrozis kontrol grubuna oranla anlamlı düştüğünü bildirmektedir. Şahin ve ark.(1992), SKMS ve düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ile kombinasyonunun adezyon oluşmasındaki etkisi bir rat uterin horn modelinde araştırmasında, ortalama adezyon skoru SKMS grubunda (2.77±1.15) ve SKMS+DMAH grubunda (1.55±1.18) kontrol grubundan (3.38±0.89) önemli derecede düşük bulundu ($P<0.05$, $P<0.001$). Aynı zamanda adezyon profilaksisi SKMS+DMAH grubunda SKMS grubundan önemli derecede üstün görüldü bildirmektedir. Tokmak ve ark. (31), adezyonların önlenmesinde vitamin E, %32 dekstran 70 ve aprotin'i kombine ederek olarak kullanıldığında kontrol grubunda % 80, %32 dekstran 70'de % 70, aprotinin de % 0, vitamin E'de % 40, vitamin E+% 32 dekstran 70 grubunda % 25 oranında önemli abdominal adezyon saptandı. Vitamin E+aprotinin grubunda önemli bir adezyon saptanmazken, bu etkisi kontrol, %32 dekstran 70 ve aprotinin gruplarına göre anlamlı bulunduğu bildirmektedir. CM, CV ve CMV kombinasyonları uygulanan grupların tek başına K, C, M, V, MV kombinasyonları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0.005$) (Tablo 3).

Biyokimyasal incelemelerde değerlendirmeye alınan kriter akut faz proteinlerinden biri olan fibrinojen'dir. Fibrinojen düzeyi, yangının veya doku hasarının başlangıç zamanı ile fibrinojen düzeyinin artışı arasında bir ilişki vardır. Fibrinojen düzeyi, doku hasarından yaklaşık 24 saat sonra artar. Kronik hastalıklarda hastalık mevcut ve aktif olduğu sürece fibrinojen düzeyi yüksek iken, akut hastalıklarda 3-4 gün içinde pik yaptıktan sonra fibrinojen düzeyi düşmeye başlamaktadır (Baydar 2010).

Yapılan çalışmada; K, C, M ve V'nin tekli ve kombinasyonlu grupları arasında fibrinojen düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmaktaydı ($p>0.005$). Postoperatif 10 günlük süre fibrinojenin kandaki seviyesi için uzun olarak kabul edildi.

Sonuç olarak; adezyonları önlemede travmatize yüzeyler arasında bariyerler kullanılan C ile M ve V'nin önleyici etkisinin olduğu belirlendi. CM, CV, MV ve CMV kombinasyonlarının adezyon önlemede daha fazla bir etkisi bulunmadı.

Kaynaklar

Kamel RM. Prevention of postoperative peritoneal adhesions. Eur J Obstet Gyn R B 2010; 150: 111-118.

Boland GM, Weigel RJ. Formation and prevention of postoperative abdominal adhesions. J Surg Res 2006; 132: 3-12.

Ward BC, Panintch A. Abdominal adhesions: current and novel therapies. J Surg Res 2011; 165: 91-111.

Koç Y, Alkan F, Uyaroğlu A. Tavşanlarda intraabdominal adezyonların önlenmesinde sodyum karboksimetilselülozun kullanımı. Turk J Vet Anim Sci 2003; 27: 965-970.

Arung W, Meyrisse M, Detry O. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions. World J Gastroenterol 2011; 17(41): 4545-4553.

Schnüriger B, Barmparas G, Branco B, et al. Prevention of postoperative peritoneal adhesions: a rewiew of the literature. Am J Surg 2011; 201: 111-121.

Günay C, Sağlıyan A, Yaman İ. Ratlarda deneysel olarak oluşturulan intraabdominal adezyonların önlenmesinde aprotinin ile metilen mavisinin etkinliğinin karşılaştırılması. F.Ü. Sağlık Bil Derg 2005; 19(1): 51-55.

Alkan F, Koç Y, Çelik İ, ve ark. Tavşanlarda peritoneal adezyonların önlenmesinde metilprednisolon (MP) ve dimetil sülfoksit (DMSO)'in etkilerinin araştırılması. Vet Bil Derg 2007; 21(2): 73-79.

Maghsoudi H, Askary B. The effect of piroxicam on the formation of postoperative, intraabdominal adhesion in rats. Saudi J Gastroenterol 2008; 14(4): 198-201.

Güvenal T, Cetin A, Ozdemir H, et all. Prevention of postoperative adhesion formation in rat uterine horn model by nimesulide: a selective COX-2 inhibitor. Hum Reprod 2001;16(8):1732-1735.

Wang XC, Gui CQ, Zheng QS. Combined therapy of allantoin, metronidazole, dexamethasone on the prevention of intra-abdominal adhesion in dogs and its quantitive analysis. World J Gastroenterol 2003; 9(3): 568-571.

Yıldız H, Durmuş AS, Şimşek H, et al. The comparison of methylene blue and vitamin E in prevention of abdominal postoperative adhesion formation in rat uterine horn models. Biochemical and histopathologic evaluation. Acta Cir Bras 2011; 26(1): 51-57.

Corrales F, Corrales M, Schirmer CC. Preventing intraperitoneal adhesions with vitamin E and sodium hyaluronate/carboxymethycellulose. A comparative study in rats. Acta Cir Bras 2008; 23(1): 36-41.

Yetkin G, Uludağ M, Citgez B, et al. Prevention of peritoneal adhesions by intraperitoneal administration of vitamin E and human amniotic membrane. Int J Surg 2009; 7: 561-565.

Durmus AS, Yıldız H, Yaman I, Simsek H. Efficacy of vitamin E and selenium for the prevention of intraabdominal adhesions in rats: uterine horn models. Clinics 2011; 66: 1247-1251.

Hooker GD, Taylor BM, Driman DK. Prevention of adhesion formation with use of sodium hyaluronate–based bioresorbable membrane in a rat model of ventral hernia repair with polypropylene mesh. A randomized,controlled study. Surgery 1999; 125:211-216.

Knoll JS. Diagnostic Procedures for the Private Practice Laboratory. "Merck Veterinary Manual". SE Aiello (Editör). 6th ed, Philadelphia. 1998; 1187–1214.

Makarska J, Sosada K, Stepien T, et al. Influence of vitamin E given intraperitoneally to prevent peritoneal adhesions in rats. Polski Przeglad Chirurgiczhy 2010; 82(10): 547-552.

Lalountas MA, Ballas KD, Skouras C, et al. Preventing intraperitoneal adhesions with atorvastatin and sodium hyaluronate/carboxymethylcellulose: a comparative study in rats. Am J Surg 2010; 200: 118-123.

Portilla F, Ynfante I, Bejarano D, et al. Prevention of peritoneal adhesions by intraperitoneal administration of vitamin E: An experimental study in rats. Dis Colon Rectum 2005; 47: 2157-2161.

Arıkan S, Adas G, Barut G, et al. An evaluation of low molecular weight heparin and hyperbaric oxygen treatment in the prevention of intra-abdominal adhesions and wound healing. Am J Surg 2005; 189: 155-160.

Attar R, Yıldırım G, Kumbak B, et al. Efficacy of melatonin and hyaluronate/carboxymethycellulose membrane in preventing adhesion reformation following adhesiolysis in a rat uterine model. J Obsest Gynaecol Res 2011; 37(2): 125-131.

Avşar AF, Avşar FM, Şahin M, et al. Diphenhydramine and hyaluronic acid derivaties reduce adnexal adhesions and prevent tubal obstructions in rats. Eur J Obstet Gyn R B 2003; 106: 50-54.

Başbuğ M, Aygen E, Tayyar M, et al. Hyaluronic acid plus heparin for improved efficacy in prevention of adhesion formation in rat uterine horn model. Eur J Obstet Gyn R B 1998; 78: 109-112.

Demirbağ S, Çetinkurşun S, Taşdemir U, et al. Comparison of hyaluronate/carboxymethylcellulose membrane and melatonin for prevention of adhesion formation in a rat model. Hum Reprod 2005; 20(7): 2021-2024.

Küçüközkan T, Ersoy B, Uygur D, et al. Prevention of adhesions by sodium chromoglycate, dexamethasone, saline and aprotinin after pelvic surgery. ANZ J Surg 2004; 74: 1111-1115.

Şahin Y, Sağlam A,Turan R. Rat uterin horn modelinde sodyum karboksimetilseluloz ve düşük molekül ağırlıklı heparinin adezyon önleyici etkisi. Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 1992; 2: 201-204.

Schneider A, Bennek J, Olsen K, et al. Experimental study evaluating the effect of a barrier method on postoperative intraabdominal adhesions. Dig Dis Sci 2006; 51(3): 566-570.

Sosua AA, Petroinau A, Trapiello V, et al. Effect of sodium carboxymethycellulose and methlyprednisolone on the healing of jejunal anastomoses in rats. Bras J Med Bio Res 2001; 34: 519-523.

Tokmak H,Tibet HB, Balkanlı M,ve ark. Postoperatif yapışıklıkların önlenmesinde Vitamin E'nin Sinerjik etkileri. Ulusal Cerrahi Derg 1995;11(39):162-167.

Baydar E. Sığırlarda akut faz inflamasyonun belirlenmesinde demir düzeyinin diyagnostik öneminin araştırılması. Doktora Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2010.

Presentation ID/Sunum No= 424

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Niğde Mezbahasında Kesilen Koyunlarda *Neospora caninum* ve *Anaplasma ovis* Antikorlarının Araştırılması

Prof. Dr. Mustafa Karatepe[1], Prof. Dr. Bilge Karatepe[2]

[1]Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoteknoloji Bölümü, Niğde/Türkiye
[2]Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Bor Meslek Yüksekokulu, Bor-Niğde/Türkiye

Özet

Neospora caninum, son konağı köpek arakonağı ise sığır, koyun, keçi, geyik ve at olarak belirlenen zorunlu hücre içi bir protozoon parazittir. *Neospora caninum* enfeksiyonları sığır, koyun, keçi, at ve köpekleri içine alan birçok hayvanda ölüme sebep olur. Koyunlarda abort ve ölü doğumlara, neonatal kuzularda ensefalitis ve doğum ağırlığının azalmasına yol açan neosporosis hayvan sağlığı açısından önemli bir paraziter hastalık olup ülkemiz hayvancılığını tehdit etmektedir. Keneler ile nakledilen rickettsial patojenler içinde yer alan *Anaplasma* etkenleri, tüm dünyada görülür ve memeli hayvanlarda klinik ve subklinik enfeksiyonlara yol açarlar. *Anaplasma* soyunda koyunlarda klinik ve subklinik enfeksiyonlara yol açan *Anaplasma ovis* ve *A. phagocytophilum* türleri bulunmaktadır. *Anaplasma ovis* türü insanlarda da enfeksiyona yol açmaktadır. Zoonotik hastalıklar ülkemizde önemli halk sağlığı sorunlarına neden olmaktadırlar. Bu hastalıkların sebep olduğu işgücü kaybı ve maddi kayıplar, ülke ekonomisine önemli bir yük getirmektedir. Bu çalışmada, Niğde yöresi koyunlarında veteriner ve halk sağlığı açısından önemli olan *N. caninum* ve *A. ovis* türlerinin seroprevalansının ELISA testi ile saptanması amaçlanmıştır. Bu amaçla mezbahada kesilen bir yaş ve üzerindeki toplam 175 koyun, *N. caninum* antikorlarının araştırılması amacıyla IDEXX *Neospora* ELISA Test kiti (IDEXX, Bern, Switzerland) ve *A. ovis* antikorlarını araştırılması için kompetatif ELISA (cELISA) kiti (VMRD Inc., Veterinary Medical Research & Development, Pulman, WA, USA) kullanılarak analiz edilmiştir. Çalışma ile Niğde yöresinde incelenen toplam 175 koyunun 20'sinde *N. caninum*'a ve 25'inde ise *A. ovis*'e karşı ELISA testi ile antikorlar tespit edilmiştir. Sonuç olarak, Niğde yöresi koyunlarında hem veteriner hekimliği hem de insan hekimliği yönünden önemli olan bu enfeksiyonların yaygınlığının belirlenmiş ve *N. caninum* seroprevalansı %11.4 ve *A. ovis* seroprevalansı ise %14.2 oranında saptanmıştır.

Anahtar sözcükler: Koyun, *Neospora caninum, Anaplasma ovis,* ELISA, Niğde

Giriş

Heteroksen bir gelişmeye sahip olan *Neospora caninum* zorunlu hücre içi bir protozoon parazittir. *Neospora caninum*'un ara konağı olan sığır, koyun, keçi, geyik ve at gibi hayvanlar köpeklerin dışkıları ile çıkardıkları ookistlerle enfekte olur. Son konak köpeklerde ise enfeksiyon bu ara konak hayvanların doku kisti içeren etleri ve bunun yanında kendi dışkıları ile çıkardıkları ookistlerle meydana gelir (McAllister vd., 1998; Dubey 2003; Dubey vd., 2006). Neosporosisin biyolojik siklusu *Toxoplasma gondii*'ye benzer şekilde olup takizoit, bradizoit ve sporozoit olmak üzere 3 enfektif safhayı kapsamaktadır. Takizoit ve bradizoitler enfekte ara konak ve son konakların dokularında bulunurken sporozoitler son konakların dışkıları ile çıkardıkları ookistlerde bulunur (Dubey ve Lindsay, 1996; Dubey, 2003; Dubey vd., 2006).

Koyunlarda anaplasmosise, *Anaplasma* soyundaki riketsialar neden olmakta ve bunlar çeşitli kene türleri ile biyolojik olarak, dipteralar (Tabanid, Stomoxys) ve çeşitli fomitlerle de mekanik olarak nakledilmektedir. Dünyanın tropik ve subtropik bölgelerinde yaygın olarak görülen bu hastalık hayvan yetiştiriciliğinde büyük

ekonomik kayıplara neden olmakla birlikte insan sağlığını da etkilemektedir (Aubry ve Geale 2011; Ahmadi-Hamedani vd., 2009). Koyunlarda anaplasmosise neden olan başlıca türler *A. ovis* ve *A. phagocytophilum*'dur. (Atif, 2016). Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalarla *A. capra* (Li vd., 2015), *A. bovis* ve *A.platys*-like türleri koyunlarda tespit edilmiştir (Ben Said vd., 2017).

Türkiye'de koyunlar üzerinde *N. caninum*'un seroprevalansına ilişkin yapılan çalışmaların çok kısıtlı olduğu görülmüştür (Gökçe vd., 2015; Karatepe ve Karatepe 2020). Bunun yanında ülkemizde koyunlarda *Anaplasma* enfeksiyonlarının varlığı çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur. İlk olarak 1931 yılında *A. ovis*'in varlığı bildirilmiştir (Lestoquard ve Ekrem, 1931). Daha sonra yapılan mikroskobik, serolojik ve moleküler çalışmalarla ülkemizin farklı yörelerinde *A. ovis* enfeksiyonu koyunlarda tespit edilmiştir (Göksu, 1965, Altay vd, 2014, Renneker vd., 2013, Öter vd., 2016, Ekici, 2016).

Koyun populasyonunun yüksek olduğu Niğde yöresinde *N. caninum* ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamış buna karşılık *A. ovis* ile ilgili gerçekleştirilen moleküler bir çalışmada %13.5 oranında enfeksiyon saptanmıştır (Bilgiç vd., 2017). Bununla birlikte yörede keçilerde yapılan bir çalışmada ise *N. caninum* seroprevalansı ELISA testi ile %25.9 oranında tespit edilmiştir (Cayvaz ve Karatepe 2011).

Bu çalışmada, Niğde yöresinde koyunlarda veteriner ve halk sağlığı açısından önemli olan *N. caninum* ve *A. ovis* türlerinin seroprevalansının ELISA testi ile saptanması amaçlanmıştır.

Materyal ve Yöntem

Çalışma kapsamında Niğde yöresinde mezbahada kesilen 1 yaş ve üzeri toplam 175 koyundan usulüne uygun olarak steril vakumlu tüplere 10 ml kan örnekleri toplanmış ve protokol numaraları verilerek kayıt altına alınmıştır. Daha sonra kanlardan elde edilen serumlar ELISA testi ile serolojik incelemeler yapılıncaya kadar -20^{o}C'lik derin dondurucuda muhafaza edilmiştir.

Elisa (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) Testi

Çalışmada, *Neospora caninum* antikorlarının araştırılması amacıyla IDEXX *Neospora* ELISA test kiti (IDEXX, Bern, Switzerland) ve *Anaplasma ovis* antikorlarını araştırılması için kompetatif ELISA (cELISA) kiti (VMRD Inc., Veterinary Medical Research & Development, Pulman, WA, USA) kullanılmıştır. ELISA testi üretici firmaların kit prosedüründe belirtildiği şekilde yapılmıştır.

ELISA testi sonucunda mikrotiter plateler, *N. caninum* için 450 nm ve *A. ovis* için 620 nm dalga boyunda bir ELISA mikropleyt okuyucusunda (MR-96A) okutularak elde edilen değerler kit prosedüründe belirtilen formülden yararlanılarak hesaplanmıştır.

Bulgular

Niğde mezbahasında kesilen bir yaş ve üzerindeki toplam 175 koyunun 20'sinde *N. caninum*'a ve 25'inde ise *A. ovis*'e karşı ELISA testi ile antikorlar tespit edilmiştir. Niğde yöresi koyunlarında, *N. caninum* seroprevalansı %11.4 ve *A. ovis* seroprevalansı ise %14.2 oranında saptanmıştır.

Tartışma ve Sonuç

Neospora caninum sığır, koyun, keçi, geyik ve atlarda aborta neden olmaktadır ve konaklarının dokularında kist meydana getirmektedir. Koyunlarda abort ve ölü doğumlara, neonatal kuzularda ensefalitis ve doğum ağırlığının azalmasına yol açmaktadır (Dubey, 2003; Dubey vd., 2006).

Koyunlarda *N. caninum*'un prevalansı dünyanın çeşitli ülkelerinde yapılan çalışmalarla ortaya konulmuş ve farklı prevalans oranları elde edilmiştir (Kobayashi vd., 2001; Helmick vd., 2002; Dubey, 2003; Hassig vd., 2003; Figliuolo vd., 2004; Gaffari vd., 2006; Reichel vd., 2008; Soares vd., 2009; Abo-Shehada vd., 2010; Salaberry vd., 2010; Al-Farwachi vd., 2012; Nasir vd. 2012; Anastasia vd., 2013; Hecker vd., 2013; Castaneda-Hernández vd., 2014; González-Warleta vd., 2014; Ezatpour vd., 2015; Wang vd., 2018).

Türkiye'de neosporosis ile ilgili yapılan çalışmalar daha çok sığır, keçi ve atlar üzerinde yürütülmüş olup, koyunlar üzerinde *N. caninum*'un seroprevalansına ilişkin verilerin ise çok sınırlı olduğu görülmüş ve sadece birkaç çalışmaya rastlanmıştır (Gökçe vd., 2015; Karatepe ve Karatepe 2020). Gökçe vd., (2015) Kars yöresinde ELISA testi ile inceledikleri koyunlarda %2.1 oranında neosporosis seropozitifliği belirlemişlerdir. Karatepe ve Karatepe (2020) Nevşehir yöresi koyunlarında ELISA testi ile gerçekleştirdikleri araştırmada %7.8 oranında *N. caninum* seropozitifliği saptamışlardır. Bu çalışmada ise Niğde yöresinde koyunlarda ELISA testi kullanılarak *N. caninum* seroprevalansı %11.4 oranında tespit edilmiştir. Seropozitiflik

oranlarındaki bu farklılıkların; enfeksiyonun oluşumunda vertikal veya horizontal bulaşmanın etki düzeyi, kullanılan serolojik metot, çalışmanın gerçekleştirildiği bölge, yetiştirilme şekli, incelenen koyunların ırkı ve sayısı ile son konak köpeklerin yaygınlık düzeyinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Dünyanın tropik ve subtropik bölgelerinde yaygın olarak görülen anaplasmosis koyun yetiştiriciliğinde büyük ekonomik kayıplara neden olmakla birlikte insan sağlığını da etkilemektedir (Aubry ve Geale 2011; Ahmadi-Hamedani vd., 2009).

Türkiye'de koyunlarda *Anaplasma* enfeksiyonları üzerine çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. İlk olarak 1931 yılında *A. ovis*'in varlığı bildirilmiştir (Lestoquard ve Ekrem, 1931). Daha sonra yapılan çalışmada, Giemsa boyalı preparatların mikroskopik muayenesinde klinik olarak şüpheli koyunların %1.3'ünde *A. ovis* tespit edilmiştir (Göksu, 1965). Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgesinde yapılan moleküler bir çalışmada koyunlarda %67.06 oranında *A. ovis* enfeksiyonu saptanmıştır (Altay vd, 2014). Yine son yıllarda yapılan moleküler çalışmalarda, *A. ovis*'ten kaynaklanan enfeksiyonların Türkiye'nin batısında (Aydin, Mugla, Denizli, Burdur, Usak) %37.8, Orta Anadolu'da (Aksaray, Konya) %14.9, Güneydoğu Anadolu'da (Van, Urfa) %31.4 (Renneker vd., 2013) ve Trakya bölgesinde %50.83 oranında (Öter vd., 2016) bulunduğu bildirilmiştir. Konya ve Karaman yöresinde koyunların mikroskobik muayenede %9.8'i (97/985), cELISA testi ile %84.5'i (484/573) *A. ovis* yönünden pozitif bulunmuştur (Ekici, 2016). Niğde'de daha önce 2017 yılında *A. ovis* ile ilgili gerçekleştirilen moleküler bir çalışmada %13.5 oranında *A. ovis* enfeksiyonu saptanmıştır (Bilgiç vd., 2017). Bu çalışmada ise Niğde yöresi koyunlarında ELISA testi ile benzer bir sonuç elde edilmiş ve *A. ovis* seropozitifliği %14.2 oranında belirlenmiştir.

Ülkemiz hayvancılığında et, süt ve yapağı üretimi açısından koyun yetiştiriciliği önemli bir yer tutmaktadır. Hayvan sağlığı yönünden, *N. caninum*'un sebep olduğu enfeksiyonların koyunlarda oluşturduğu en önemli problemlerinden biri yavru atmalardır. *Anaplasma ovis* ise koyunlarda önemli düzeyde verim düşüklüğü meydana getirmekte ve zoonotik karakteri sebebi ile insanlarda oluşturduğu işgücü kaybı ve maddi kayıplarla halk sağlığı sorunlarına da neden olmaktadır.

Sonuç olarak, Niğde yöresinde koyunlarda yapılan bu çalışma ile veteriner hekimliği ve insan hekimliği yönünden önemli olan bu enfeksiyonların yaygınlığının; *N. caninum* yönünden %11.4, *A. ovis* yönünden %14.2 olarak belirlenmesi hastalıkla mücadelede gerekli koruma ve kontrol programlarının oluşturulabilmesi için yararlı olacaktır. Araştırma ile elde edilen verilerin daha sonra bu alanda yapılacak çalışmalara katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Teşekkür

Bu çalışma Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimince desteklenmiştir (Proje No: SAT 2019/02-BAGEP).

Kaynaklar

Abo-Shehada, M.N., Abu-Halaweh, M.M. 2010. "Flock-level sero-prevalence of and risk factors for *Neospora caninum* among sheep and goats in northern Jordan", Preventive Veterinary Medicine, 93, 25-32.

Ahmadi-hamedani M, Khaki Z, Rahbari S, Kazemi B, Bandehpour M. 2009. "Molecular identification of anaplasmosis in goats using a new PCR-RFLP method". Iranian Journal of Veterinary Research, Shiraz University, 10, 367-372.

Al-Farwachi, M., AL-Badrani, B., Al-Khafaji, W. 2012. "Serodiagnosis of ovine neosporosis in Mosul city, Iraq", Eurasian Journal of Veterinary Sciences, 28(4), 190-193.

Altay, K., Dumanlı, N., Aktas, M., Ozubek, S. 2014. "Survey of *Anaplasma* infections in small ruminants from East Part of Turkey", Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 20, 1-4.

Anastasia, D., Elias, P., Nikolaos, P., Charilaos, K., Nektarios, G. 2013. "*Toxoplasma gondii* and *Neospora caninum* seroprevalence in dairy sheep and goats mixed stock farming", Veterinary Parasitology, 198, 387-390.

Atif, F.A. 2016. "Alpha proteobacteria of genus Anaplasma (Rickettsiales: Anaplasmataceae): Epidemiology and characteristics of Anaplasma species related to veterinary and public health importance", Parasitology, 143, 659-685.

Aubry, P., Geale, D.W. 2011. "A Review of Bovine Anaplasmosis". Transboundary and Emerging Diseases, 58, 1-30.

Ben Said, M., Belkahia, H., Mabrouk, N., Saidani, M., Alberti, A., Zobba, R., Cherif, A., Mahjoub, T., Bouattour, A., Messadi, L. 2017. "Anaplasma platys-like strains in ruminants from Tunisia", Infection Genetics Evolution, 49, 226-233.

Bilgic, H. B., Bakirci, S., Kose, O., Unlu A. H., Hacilarlioglu, S., Eren, H., Weir, W., Karagenc, T. 2017. "Prevalence of tick-borne haemoparasites in small ruminants in Turkey and diagnostic sensitivity of single-PCR and RLB", Parasites Vectors, 10, 211.

Castaneda-Hernández, A., Cruz-Vázquez, C., Medina-Es-parza, L. 2014. "*Neospora caninum*: Seroprevalence and DNA detection in blood of sheep from Aguascalientes, Mexico", Small Ruminant Research, 119, 182-186.

Cayvaz, M., Karatepe, M. 2011. "Niğde Yöresi Keçilerinde *Neospora caninum*'un Seroprevalansı", Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 17, 935-939.

Dubey, J.P. 2003. "Review of Neospora caninum and neosporosis in animals", Korean Journal of Parasitology, 41 (1), 1-16.

Dubey J.P., Lindsay D.S. 1996. "A review of Neospora caninum and neosporosis", Veterinary Parasitology, 67, 1-59.

Dubey, J.P., Buxton, D., Wouda, W. 2006. "Pathogenesis of Bovine Neosporosis", Journal of Comparative Pathology, 134, 267-289.

Ekici, S. 2016. "Konya ve Karaman Yöresinde Koyun ve Keçilerde Anaplazmozisin Yaygınlığı", Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.

Ezatpour, B., Alirezaei, M., Hassanvand, A., Zibaei, M., Azadpour, M., Ebrahimzadeh, F. 2015. "The first report of *Neospora caninum* prevalence in aborted and healthy sheep from west of Iran", Comparative Clinical Pathology, 24, 19-22.

Figliuolo, L.P., Kasai, N., Ragozo, A.M., de Paula, V.S., Dias, R.A., Souza, S.L., Gennari, S.M. 2004. "Prevalence of anti-*Toxoplasma gondii* and anti-*Neospora caninum* antibodies in ovine from Sao Paulo State, Brazil", Veterinary Parasitology, 123, 161-166.

Gaffari, A., Giacometti, M., Tranquillo, V.M., Magnito, S., Cordioli, P., Lanfranchi, P. 2006. "Sero-survey of roe deer, chamois, and domestic sheep in the central Italian Alps", Journal of Wildlife Diseases, 42, 685-690.

González-Warleta, M., Castro-Hermida, J.A., Regidor-Cerrillo, J., Benavides, J., Álvarez-García, G., Fuertes, M., Ortega-Mora, L.M., Mezo, M. 2014. "*Neospora caninum* infection as a cause of reproductive failure in a sheep flock", Veterinary Research, 45, 2-9.

Gökçe G., Mor N., Kırmızıgül A.H., Bozukluhan K., Erkılıç, E.E. 2015. "The First Report of Seropositivity for *Neospora caninum* in Sheep from Turkey". Israel Journal of Veterinary Medicine, 70 (2), 40-44.

Göksu, K. 1965. "Review of anaplasmosis and observations of infections in sheep and goats", Turkiye Veteriner Hekimleri Derneği Dergisi, 35, 399–417.

Hassig, M., Sager, H., Reitt, K., Ziegler, D., Strabel, D., Gottstein, B. 2003. "*Neospora caninum* in sheep: a herd case report", Veterinary Parasitology, 117, 213-220.

Hecker, Y.P., Moore, D.P., Manazza, J.A., Unzaga, J.M., Späth, E.J.A., Pardini, L.L., Venturini, M.C., Roberi, J.L., Campero, C.M. 2013. "First report of seroprevalence of *Toxoplasma gondii* and *Neospora caninum* in dairy sheep from Humid Pampa, Argentina" Tropical Animal Health and Production, 45, 1645-1647, 2013.

Helmick, B., Otter, A., McGarry, J., Buxton, D. 2002. "Serological investigation of aborted sheep and pigs for infection by *Neospora caninum*", Research in Veterinary Science, 73, 187-189.

Karatepe M., Karatepe B. 2020. Prevalence of Anti-Neospora caninum Antibodies in Sheep in Nevşehir Province, Turkey Israel Journal of Veterinary Medicine, 75 (3): 168-171.

Kobayashi, Y., Yamada, M., Omata, Y., Koyama, T., Saito, A., Matsuda, T., Okuyama, K., Fujimoto, S.,

Furuoka, H., Matsui, T. 2001. “Naturally-occurring *Neospora caninum* infection in an adult sheep and her twin fetuses”. Journal of Parasitology, 87, 434-6.

Lestoquard, F., Ekrem, I. 1931. “Les piroplasmoses du mouton en Turquie”, Archives De l'Institut Pasteur d'Algerie, 2, 265–293.

Li, H., Zheng, Y.C., Ma, L., Jia, N., Jiang, B.G., Jiang, R.R., Huo, Q.B., Wang, Y.W., Liu, H.B., Chu, Y.L., Song, Y.D., Yao, N.N., Sun, T., Zeng, F.Y., Dumler, J.S., Jiang, J.F., Cao, W.C. 2015. “Human infection with a novel tick-borne Anaplasma species in China: a surveillance study”, Lancet Infection Disease, 15, 663-670.

McAllister M.M., Dubey JP, Lindsay DS, Jolley WR, Wills RA, McGuire A.M. 1998. “Dogs are definitive hosts of *Neospora caninum*”. International Journal for Parasitology, 28, 1473-1478.

Nasir, A., Ashraf, M., Khan, M.S., Javeed, A., Yagub, T., Avais, M., Reichel, M.P. 2012. “Prevalence of *Neospora caninum* antibodies in sheep and goats in Pakistan”. Journal of Parasitology, 98, 213-215.

Öter, K., Çetinkaya, H., Vuruşaner, C., Toparlak, M., Ergünay, K. 2016. “Molecular detection and typing of *Anaplasma* species in small ruminants in Thrace Region of Turkey”, Kafkas Universitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 22 (1), 133-138.

Reichel, M.P., Ross, G.P., McAllister, M.M. 2008. “Evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay for the serological diagnosis of *Neospora caninum* infection in sheep and determination of the apparent prevalence of infection in New Zealand”, Veterinary Parasitology, 151, 323-326.

Renneker, S., Abdo, J., Salih, D.E.A., Karagenc, T., Bilgic, H., Torina, A., Oliva, A.G., Campos, J., Kullmann, B., Ahmed, J., Seitzer, U. 2013. “Can *Anaplasma ovis* in small ruminants be neglected any Longer?”, Transboundary and Emerging Diseases, 60, 105-112.

Salaberry, S.R.S., Okuda, L.H., Nassar, A.F.C., Castro, J.R., Lima-Ribeiro, A.M.C. 2010. “Prevalence of *Neospora caninum* antibodies in sheep flocks of Uberlândia county, MG”, The Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, 19, 148-151.

Soares, H.S., Ahid, S.M.M., Bezerra, A.C.D.S., Pena, H.F.J., Dias, R.A., Gennari, S.M. 2009. “Prevalence of anti-*Toxoplasma gondii* and anti-*Neospora caninum* antibodies in sheep from Mossoro, Rio Grande do Norte, Brazil”, Veterinary Parasitology, 160, 211-214.

Wang, S., Li, L., Lu, Y., Zhang, H., Xie, Q., Zhang, Z. 2018. “Seroprevalence and risk factors of *Neospora caninum* infection among domestic sheep in Henan province, central China”, Parasite, 25 (15), 1-5.

Presentation ID/Sunum No= 458

Oral Presentation / Sözlü Sunum

El Cerrahi Planlanan Hastalarda Aksiller Blok Sonrası Geç İntraoperatif Methemoglobinemi: Vaka Sunumu

Exp. Dr. Seray Türkmen[1]

[1]Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi

Özet

Üst ekstremite bloklarının tercihi lezyonun proksimal veya distal yerleşimi ile cerrahinin türü ve süresine göre endikasyon dahilinde farklılık göstermektedir [1]. Ultrasonografi blok başarısını arttırmanın yanında, sinir hasarı ve intravasküler lokal anestezik enjeksiyonu gibi komplikasyonları da engellemektedir [2]. Bu vakada ultrasonografi eşliğinde yapılan başarılı aksiller brakiyel pleksus bloğu sonrası intraoperatif ikinci saatte gelişen beklenmedik geç intraoperatif methemoglobinemiyi bildirmeyi amaçladık [3]. Vaka 67 yaşında, 72 kg, vücut kitle endeksi 24 olan ASA I hastaya el kesisi nedeni ile cerrahi planlanmış. Hastanın elinde damar, sinir ve tendon kesisi mevcuttu. Ultrason eşliğinde periferik sinir stimülatöru kullanılarak aksiller brakiyel bleksus bloğu yapıldı. Lokal anestezik olarak 10 ml %0,5 bupivakain ve 10 ml %2 prilokain kullanıldı. Oda havasında takip edilen hastanın SpO2'si %97'idi. İntraoperatif 2'inci saatte hastanın SpO2'sinin düşmeye başladığı gözlendi ve anlık SpO2 değerinin 90 ölçülmesi üzerine methemoglobinemi düşünüldü ve hastya 4 lt/dk nazal kanül ile oksijen başlandı. Arter kan gazında methemoglobin düzeyinin %12.3 olduğu saptandı ve tedavi için 1 gr C vitamini iv verildi. 30 dakika aralıklarla yapılan 2 ölçümde methemoglobin düzeyi % 13.1 ve % 13.3 olarak ölçülmesi üzerine hastaya 1 mg/kg dozunda metilen mavisi uygulandı. 30 dakika sonra tekrarlanan kan gazında methemoglobin düzeyi % 11 olarak saptandı. Yoğun bakıma alınan hastanın ilk kan gazında methemoglobin düzeyi % 10 olarak ölçüldü. Saptanmasından 12'inci ve 24'üncü saat kan gazlarında methemoglobin düzeyleri sırası ile %4.6 ve % 1.7 olarak saptandı. Tartışma Rejyonel anestezide kullanılan lokal anesteziklere bağlı en sık komplikasyonlar allerji ve ilaç intoksikasyonlarıdır [1]. Bu olguda karşılaştığımız intraoperatif methemoglobineminin prilokain ve dozu ile ilikşki olabilir. Fakat kullanılan dozun terapötik sınırlarda oluşu ve hemen blok sonrası olmayışı kafa karıştırmaktadır. Blok esnasında vaküler yaralanma veya intravasküler enjeksiyon da yaşanmadı. Cerrahların habersiz lokal kullanımı olsa bile bu durum ile ilişkilendirilemez çünkü cerrahi boyunca turnike kullanıldı. Bizim vakamızda karşılaştığımız geç methemoglobinemi sanılanın aksine nadir bir durum olamayabilir. Blok uygulanmış hastaların da genel anestezi alan hastalar gibi yakın peroperatif takip ve gözlemi bu konuya açıklık kazandırabilir.

Anahtar Kelimeler: Methemoglobinemi, Aksiller Blok, Ekstremite Cerrahisi.

Giriş

Üst ekstremite bloklarının tercihi lezyonun proksimal veya distal yerleşimi ile cerrahinin türü ve süresine göre endikasyon dahilinde farklılık göstermektedir. Proksimal yerleşimli lezyonlarda interskalen brakiyel pleksus bloğu tercih edilirken daha distal yerleşimli lezyonların cerrahi tedavisi için aksiller brakiyel pleksus bloğu veya selektir sinir blokları tercih edilmektedir [1].

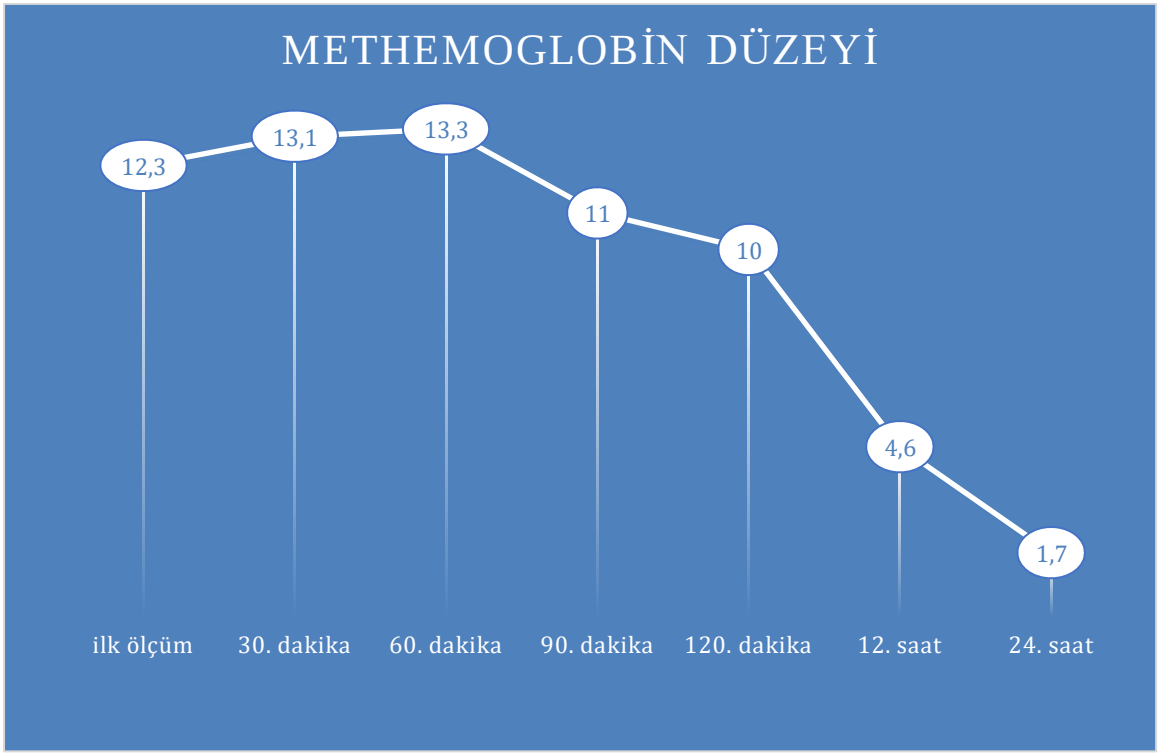
Günümüzde periferik sinir blokları ultrasonografi eşliğinde yapılmaktadır. Ultrasonografi, blok başarısını arttırmanın yanında sinir hasarı ve intravasküler lokal anestezik enjeksiyonu gibi komplikasyonları da engellemektedir [2].

Bu vakada, ultrasonografi eşliğinde yapılan başarılı aksiller brakiyel pleksus bloğu sonrası intraoperatif ikinci saatte gelişen beklenmedik geç intraoperatif methemoglobinemiyi bildirmeyi amaçladık [3].

Vaka

67 yaşında, vücut kitle endeksi 24 olan hastaya kesici alet ile elde damar, sinir ve tendon yaralanması nedeni ile cerrahi planlanmış. Preoperatif anestezi değerlendirmesinde hastanın bilinen bir sistemik hastalığı yok. Hastada, iş kazasına bağlı olarak kesici alet ile elde damar, sinir ve tendon kesisi mevcuttu. Cerrahinin üst ekstremitenin distlinde olması nedeni ile anestezi tekniği olarak ultrason eşliğinde periferik sinir stimülatörü kullanılarak aksiller brakiyel pleksus bloğu planlandı.

Ameliyat masasına alınan hasta monitörize edildi. Damar yolu açıldıktan sonra, ultrason eşliğinde periferik sinir stimülatörü kullanılarak başarılı aksiller brakiyel pleksus bloğu yapıldı. Lokal anestezik olarak 10 ml %0,5 bupivakain ve 10 ml %2 prilokain kullanıldı. Hastanın işlem esnasında ve sonrasında kooperasyonu tamdı ve hemodinamik olarak stabildi. Oda havasında takip edilen hastanın SpO2'si %97 ve üzerinde seyrediyordu. İntraoperatif 2'inci saatte hastanın SpO2'sinin düşmeye başladığı gözlendi ve anlık SpO2 değerinin 90 ölçülmesi üzerine hastya 4 lt/dk. nazal kanül ile oksijen başlandı. Methemoglobinemi düşünülen hastaya arter kanülasyonu yapılarak kan gazı çalışıldı. Alınan ilk kan gazında hastanın methemoglobin düzeyinin %12,3 olduğu saptandı. Methemoglobinemi tedavisi için c vitamini veya metilen mavisi düşünüldü. Glikoz 6 Fosfat Dehidrogenaz eksikliği olabileceği ihtimali göz önüne alınarak hastaya ilk olarak intravenöz 1 gr c vitamini uygulandı. Kan gazı 30 dakika sonra tekrarlandı ve methemoglobin düzeyi % 13,1 olarak ölçüldü. 30 dakika sonra tekrarlanana ölçümde de methemoglobin % 13,3 olarak ölçülmesi üzerine hastaya 1 mg/kg dozunda metilen mavisi uygulanması planlandı ve uygulandı. 30 dakika sonra tekrarlanan kan gazında methemoglobin düzeyi % 11 olarak saptandı. Bu esnada cerrahi sonlanmış ve hasta yoğun bakıma transfer edilmişti. Yoğun bakımda alınan ilk kan gazında methemoglobin düzeyi % 10 olarak ölçüldü. Saptanmasından 12'inci ve 24'üncü saat kan gazlarında methemoglobin düzeyleri sırası ile %4,6 ve % 1,7 olarak saptandı. Genel durumu stabil olan hasta servise gönderildi (Grafik 1).



Grafik 1: Arter kan gazında ölçülen methemoglobin değerleri % olarak verilmiştir.

Tartışma

Rejyonel anestezide kullanılan lokal anesteziklere bağlı en sık komplikasyonlar alerji ve ilaç intoksikasyonlarıdır. Bu komplikasyonlar ani ve işlem esnasında hasta başında gözlenen, olması muhtemel komplikasyonlardır [1]. Fakat bizim bu olguda karşılaştığımız geç intraoperatif methemoglobinemi, oldukça nadir ve yakın intraoperatif takip ve gözlemle saptanmış bir durumdur. Olası sebepler arasında kullanılan prilokain ve dozu akla gelmektedir. Fakat kullanılan doz terapötik sınırlarda ve blok ile ilişkili değildir. Blok

esnasında vasküler yaralanma veya intravasküler enjeksiyon da yaşanmadı. Cerrahların habersiz lokal anestezik ilaç kullanımı olsa bile bu durum ile ilişkilendirilemez çünkü cerrahi boyunca turnike kullanıldı.

Sonuç olarak, bizim vakamızda karşılaştığımız geç methemoglobinemi sanılanın aksine nadir bir durum olamayabilir. Blok uygulanmış hastaların da genel anestezi alan hastalar gibi yakın peroperatif takip ve gözlemi bu konuya açıklık kazandırabilir.

Referanslar:

1. Vazin, M., et al., *Low-Volume Brachial Plexus Block Providing Surgical Anesthesia for Distal Arm Surgery Comparing Supraclavicular, Infraclavicular, and Axillary Approach: A Randomized Observer Blind Trial.* Biomed Res Int, 2016. **2016**: p. 7094121.
2. Barrington, M.J., et al., *A Randomized Controlled Trial of Ultrasound Versus Nerve Stimulator Guidance for Axillary Brachial Plexus Block.* Reg Anesth Pain Med, 2016. **41**(6): p. 671-677.
3. Gunes, H., et al., *Prilocaine-induced Methemoglobinemia.* J Coll Physicians Surg Pak, 2017. **27**(8): p. 524.

Presentation ID/Sunum No= 455

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Popliteal Arter Embolisine Bağlı İskemik Ağrının Tedavisinde Psoas Kompartman Bloğu: Vaka Sunumu

Exp. Dr. Mehmet Mutlu[1]

[1]Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi

Özet

Akut arteriyel ekstremite embolileri, tedavisiz uzuv kaybına yol açan ve yaşamı tehtid eden ciddi olaylardır. Akut ekstremite embolilerinin en sık nedeni vakaların %85'de arteriyel trombozdur [1]. Diz altı tromboembolik oklüzyonlarda reolitik ve aspirasyon trombektomi umut verici sonuçlar gösterse de; küçük çaplı damarların bu tekniklerle tedavisi ciddi komplikasyon riski taşır [2]. Bu tekniklerin aksine küçük damarlarda bulunan tromboembolilerin kateter ile intraarteryel trombolizi damar rüptürü riski olmaksızın daha etkindir [3]. Bu vakada multimodal analzejik kullanımına rağmen geçmeyen akut iskemik ağrının tedavisinde psoas kompartman bloğunun etkinliğini bildirmeyi amaçladık. Vaka 41 yaşında, vücut kitle endeksi 26 olan kadın hasta sol bacakta femoral arterde tekrarlayan akut tromboemboli nedeni ile acil olarak genel anestezi altında opere edildi. Postoperatif 48'nci saatte sol bacak diz altı seviyesinde 2 saattir giderek artan ve multimodal intravenöz analjeziklere cevap vermeyen çok şiddetli, hasta tarafından dayanılmaz olarak tariflenen (VAS:10) akut iskemik ağrı ile anesteziye konsulte edildi. A. dorsali pedis'te minimal akım olası nedeni ile operasyon düşünülmeyen hastaya remifentanil ve propofol infüzyonu başlanmış. Derin sedasyon altında bile hastanın ağrısının ve ajitasyonunun devam etmesi üzerine blok yapılmasına karar verildi. Hastaya sinir stimülatörü ile psoas kompartman bloğu yapıldı. Blok için 20 ml %0.5 bupivakain ve 10 ml %2 prilokain kullanıldı. Blok sonrasında dakikalar içerisinde ağrıda tedrici azalma başladı ve 15 dakika sonra hastanın ağrısı tamamen kesildi. Tartışma Bu hastalarda her açıdan mekanik revaskülarizasyon için endovasküler yaklaşım ilk tercihtir olmalıdır [2]. Her türlü analjeziklerle ağrısı kesilemeyen hastada son olarak bize konsulte edildiğinde heparinize olduğu biliniyordu. Kesilmesi de imkansızdı. Haparinize hastada olası kas içi hematom riskini göze alarak sağladığı avantaj nedeni ile seçilmiş vakalarda periferik bloklar genel anesteziye iyi bir alternatiftirler. Başarı ile uygulandıklarında postoperatif sonuçları özellikle postopetarif analjezi açısından her türlü yöntemden daha üstündür. Bizim vakamız seçilmiş olgularda periferik blokların hala iyi bir alternatif olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Tromboemboli, İskemik Ağrı, Psoas Kompartman Bloğu.

Giriş

Akut arteriyel ekstremite embolileri, tedavisiz uzuv kaybına yol açan ve yaşamı tehdit eden ciddi olaylardır. Akut ekstremite embolilerinin en sık nedeni vakaların %85'de arteriyel trombozdur [1]. Akut iskemi sonrası uzuv kaybını önlemek için yeterli dolaşım olmadığından, yüksek morbidite ve mortalitesi olan hastalarda akut arteriyel iskeminin sistemik sekelleri de ortaya çıkar [2].

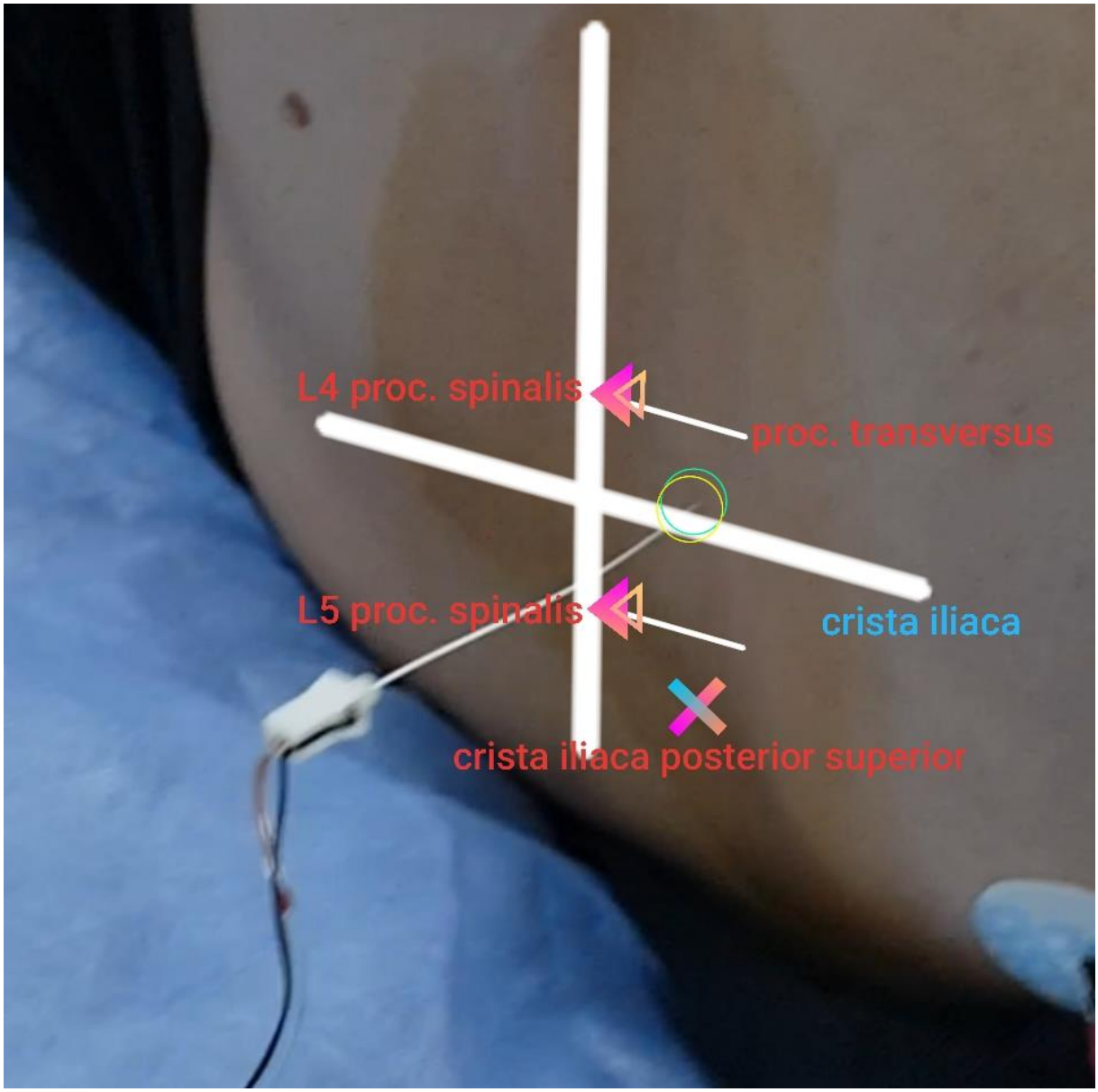
Diz altı tromboembolik oklüzyonlarda mekanik revaskülarizasyon için endovasküler seçeneklerin sayısı sınırlıdır. Reolitik ve aspirasyon trombektomi umut verici sonuçlar gösterse de; küçük çaplı damarların bu tekniklerle tedavisi spazm, diseksiyon, damar rüptürü veya plak bozulması ve distal embolizasyon riski taşır [2]. Bu tekniklerin aksine küçük damarlarda bulunan tromboembolilerin katater yardımı ile intraarteriyel trombolizi damar rüptürü riski olmaksızın daha etkindir. Katater yardımı ile intraarteriyel tromboliz tromboemboliye bağlı oklüzyonların tedavisinde açık cerrahiden daha etkindir. Özellikle distal arteriyel embolilerin tedavisinde intraarteriyel kataterizasyon ile daha iyi sonuçlar alınmaktadır [3].

Bu vakada da intaarteriyel katater yardımı ile diz altı tromboliz sonrası tekrarlayan akut arteryel emboliye bağlı multimodal analjezik kullanımına rağmen geçmeyen akut iskemik ağrının tedavisinde psoas kompartman bloğunun etkinliğini bildirmeyi amaçladık.

Vaka

41 yaşında, vücut kitle endeksi 26 olan kadın hasta sol bacakta femoral arterde tekrarlayan tromboemboli hikayesi ve yeni başlayan akut ağrı, nabız alınamama, cilt renginde solma, güçsüzlük şikayetleri ile acil olarak kalp damar cerrahisi ekibi tarafından operasyona alındı. Hastaya öncelikli olarak genel anestezi altında endovasküler mekanik revaskülarizasyon planlandı. İntraarteriyel Katater yardımı ile skopi eşliğinde trombektomi yapıldı. İşlem başarı ile gerçekleştirildi. Hastanın işlem sonrası yoğun bakımda takip ve tedavisine devam edildi.

İşlemden 48 saat sonra hastanın sol bacağında diz altı seviyede 2 saattir giderek artan ve multimodal intravenöz analjeziklere cevap vermeyen çok şiddetli, hasta tarafından dayanılmaz olarak tariflenen (VAS:10) akut iskemik ağrı başladı. Kalp damar cerrahi ekibi A. dorsali pedis'te minimal akım olduğunu saptamaları üzerine analjeziklerle hastanın takip edilmesine karar verdiler. Ağrılarının daha da şiddetlenmesi üzerine hasta bize tekrar danışıldı. Her türlü intravenöz analjezik yapılan hastanın ağrısında en ufak bir azalma olmaması üzerine hastaya remifentanil ve propofol infüzyonu başlandı. Derin sedasyon altında bile hastanın ajitasyonunun devam etmesi üzerine sedasyon kesildi ve hastaya blok yapılmasına karar verildi. Hastaya yatağında oturur pozisyonda periferik sinir stimülatörü ile psoas kompartman bloğu yapıldı (Resim 1).



Resim 1: oturur pozisyonda periferik sinir stimülatörü kullanılarak yapılan psoas kompartman bloğu.

Blok için 20 ml %0.5 bupivakain ve 10 ml %2 prilokain kullanıldı. Blok sonrasında dakikalar içerisinde ağrıda tedrici azalma başladı ve 15 dakika sonra hastanın ağrısı tamamen dinmişti. Gece boyunca hiç ağrı tariflemeyen hastanın sabah yapılan muayenesinde bacak mobilizasyonla hafif ağrılı olmasına karşın intravenöz analjeziklere yanıt alınır hale gelinmişti. Hasta yoğun bakım ünitesinde servise gönderildi.

Tartışma

Periferik arter embolileri ciddi organ hasarına ve uzuv kayıplarına neden olabilir. Bu hastalarda her açıdan mekanik revaskülarizasyon için endovasküler yaklaşım ilk tercih olmalıdır [2].

Bizim olgumuzda da aynı yaklaşım izlenmiş fakat 48 saat sonra femoral arterin distalinde popliteal arter ve distal dallarında tromboemboli gelişmiştir. İnvaziv veya cerrahi girişim A. dorsalis pediste minimal de olsa akım olması nedeni ile düşünülmemiştir. Her türlü analjeziklerle ağrısı kesilemeyen hastada son olarak bize danışıldığında heparinize olduğu biliniyordu. Kesilmesi de imkansızdı. Cerrahların isteği derin sedasyon veya genel anestezi idi. Genel anestezi için bir endikasyon yoktu ve hasta da uyumak istemiyordu. Bu hastada, en iyi tercihin periferik blok yapılması olacağı değerlendirildi. Haparinize hastada olası kas içi hematom riskini göze alarak sağladığı avantaj nedeni ile seçilmiş vakalarda periferik bloklar genel anesteziye iyi bir alternatiftirler. Bu tekniklerin en önemli dezavantajı özellikle zor vakalarda yeterli deneyim ve beceri gerektirmesidir. Başarı ile uygulandıklarında postoperatif sonuçları özellikle postopetarif analjezi açısından her türlü yöntemden daha üstündür. Periferik bloklar ayrıca sempatik blok ta yaptıklarında periferik vasküler yatakta vazodilatasyon yaparlar. Kullanılan opioid analjeziklerin sedasyon altında bile özellikle bu hastada yetersizdi.

Bizim vakamız, seçilmiş olgularda periferik sinir bloklarının multimodal analjeziklere yanıt vermeyen iskemik ağrı gibi şiddetli ağrıların tedavisinde iyi bir alternatif olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Referanslar:

1. McNally, M.M. and J. Univers, *Acute Limb Ischemia.* Surg Clin North Am, 2018. **98**(5): p. 1081-1096.
2. Lian, W.S., et al., *Efficacy of intra-arterial catheter-directed thrombolysis for popliteal and infrapopliteal acute limb ischemia.* J Vasc Surg, 2020. **71**(1): p. 141-148.
3. *Thrombolysis in the management of lower limb peripheral arterial occlusion--a consensus document.* J Vasc Interv Radiol, 2003. **14**(9 Pt 2): p. S337-49.

Presentation ID/Sunum No= 319

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Koroner Arter Bypass Cerrahisinde Greft Olarak Kullanımı Planlanan Sol İnternal Mammarian Arterin Uygunluğunun Değerlendirilmesinde Preoperatif Renkli Dupleks Doppler Ultrasonografi İncelemesinin Rolü

Deniz Özkan

Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Aksaray

Özet

Amaç: Koroner bypass cerrahisi sonrası postoperatif dönemde karşılaşılan en önemli sorun greft açıklığı ve kardiak dinamide bozukluktur. Bypass greftinde operasyon sonrası gelişecek greft disfonksiyonun erken tanısı önemlidir. Çalışmamızda preoperatif Renkli Doppler ultrasonografi (RDUSG) incelemesi ile sol İnternal Mammarian arter (Sol İMA)' in greft olarak uygunluğunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Yöntem: Çalışmamızda Ankara Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyovasküler Cerrahi bölümünde koroner arter bypass cerrahisi kararı alınan 43' ü erkek, 6' sı kadın toplam 49 hasta incelemeye dahil edilmiştir. Bypass operasyonu öncesinde ve postoperatif ilk bir hafta içerisinde, sol İMA ve LAD arasında anastomoz yapılan hastalarda RDUSG ile, ameliyat esnasında ise arterin disseksiyonu sonrasında akım parametreleri ve hacmi değerlendirilmiştir. Operasyonda sol IMA distal ucundan 30 saniyede açık kaba akan kan hacmi hesaplanarak dakikalık hacim saptanmıştır. RDDUSG ile sol İMA' nın peak sistolik. end-diastolik ve ortalama hızları, rezistivite indeksi (RI) alan ve akım hacmi değerleri kaydedilmiştir. Preoperatif dönemde 49 hastanın tamamına, postoperatif dönemde ise 28 hastaya RDDUSG tetkiki uygulanmıştır. Peroperatif hacim ölçümleri 26 hastada gerçekleştirilmiştir. İntraoperatif teknik nedenler, postoperatif hastaların klinik durumu ve sosyal nedenlerle 49 hastanın tümüne peroperatif ve postoperatif dönemde inceleme yapılamamıştır. Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 51.8 ± 8.75 SS olarak saptanmıştır. Preoperatif dönemde RDUSG ile alınan peak sistolik hız, enddiastolik hız, RI, ortalama hız ve akım hacmi değerlerinde postoperatif ilk 1 hafta içinde alınan ölçümler karşılaştırıldığında; peak sistolik hız değerlerinde azalma, enddiastolik hız ve ortalama hız değerlerinde artış, RI de azalma saptanmıştır. Alan ölçümleri arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Preoperatif-peroperatif ve peroperatif -postoperatif akım hacmi ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmamışken, preoperatif ve postoperatif akım hacmi değerleri arasında artış yönünde anlamlı fark bulunmuştur. Sonuç: Çalışmamızda Renkli Doppler USG tetkikinin preoperatif dönemde sol İMA greft çapını kolaylıkla ve doğru bir şekilde saptayıp operasyon öncesi cerraha arterin morfoloji ve fonksiyonel özellikleri hakkında bilgi verebileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Koroner Arter Bypass Cerrahisi, Sol İnternal Mammarian Arter, Renkli Doppler Ultrasonografi

GİRİŞ -AMAÇ

Kardiyovasküler sistem patolojileri başta koroner arter hastalıkları olmak üzere günümüzde morbidite ve mortalitenin en sık nedenlerindendir. Kalbin oksijen gereksiniminin, taşınan oksijen miktarının üzerine çıkmasıyla birlikte iskemik kalp hastalığı belirtileri görülür. Bu denge değişikliğinin en sık rastlanan nedeni koroner arteri tutan durağan tıkanıklıktır. Bu damarların beslediği dokuların perfüzyonu için çeşitli tedavi yöntemleri geliştirilmiş ve mortalite ve morbidite oranlarında belirgin azalma saptanmıştır.

Günümüzde medikal tedaviden fayda görülemeyen olgularda koroner arter hastalıklarının tedavisi perkütan translüminal koroner anjioplasti veya stent uygulanması, yaygın lezyonu olan hastalarda ise cerrahi bypass şeklindedir. Seçilmiş vakalarda semptomların giderilmesi ve yaşam süresinin uzaması nedeniyle koroner bypass cerrahisi pek çok merkezde uygulanmaktadır. Postoperatif dönemde karşılaşılan en önemli sorun greft açıklığı ve kardiak dinamide bozukluktur. Genel olarak bypass greftlerinde uzun dönemde greft patensisi, düşük rekürren anjina insidansı ve düşük mortalite sebebiyle arteriyel greftler, safen ven greftlerine tercih edilmektedir.

Elastik bir arter olan İMA müsküler arterlere göre ince bir intimaya sahip olduğundan ateroskleroza dirençlidir (L, 1988) (Lewis MR, 1985) (Ochial M, 1992). Klinik çalışmalar İMA greftlerinin çaplarını koroner akım ihtiyacına göre düzenleyebildiklerini göstermektedir (Cartier R, 1995). İMA grefti en iyi fizyolojik adaptasyona sahip greft olup klinik şikayetleri ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltmaktadır. Hem erken dönemde hem de uzun süreli açık kalma oranı en yüksek olan greftdir (Sterpetti AV, 1993). İMA çapı, native koroner arter genişliği ile oldukça uyumludur. İMA grefti; egzersizde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu diğer greftlerle karşılaştırıldığında daha iyi etkiler ve sol ventrikül fonksiyonunu uzun süre korur (Mishio Kawasuji, 1993).

İMA greftinin kontrendikasyonları ise; cerrahi sırasındaki disseksiyon ve hematom, göğüs deformitesi, malignite, İMA patolojileri (arteritis, anevrizma, ateroskleroz vs), ileri yaş (her ne kadar İMA' da atheroskleroz insidansı düşükse de 65 yaş üzerindeki hastalarda stenoz riski daha yüksektir) (Lewis MR, 1985), üst ekstremitede vasküler hastalık , iki kol arasında >15 mmHg kan basıncı farkı, klinik olarak anstabil olan hastalar (harcanacak ek sürenin önemi yönünden) olup dikkatle değerlendirme yapılmalıdır.

Cerrahlar intraoperatif İMA bypass greftlerinin açıklığını değerlendirmede sınırlı olanaklara sahiptir. Serbest olarak disseke edilen İMA' daki akım oranı saptanmaya çalışılır. Damar hasarı, arteriyel spazmın derecesi ve bu spazmı gidermek için uygulanan metodlar ölçülen akımı etkileyebilir. Bazı cerrahlar minimum akım olarak 50-75 ml/dk değerini kabul ederken bazıları da en az 100 ml/dk olmasını önermektedir. Ölçülen akım eğer yeterli miktarda değilse İMA free greft olarak da kullanılabilir ki bu teknikte de greft açıklığı oranı oldukça yüksektir (Lewis MR, 1985).

Koroner bypass cerrahisini izleyen ilk ay içerisinde safen ven greftlerinin %10-15' i tromboz nedeniyle fonksiyon dışı kalmaktadır. Aynı dönem İMA açıklığı oranı ise %100' e yakındır. Nadiren gelişen erken dönem stenozun sebebi genellikle cerrahi teknik hatalardır (Bazylev VV, 2018).

Bypass greftinde operasyon sonrası gelişecek disfonksiyonun erken tanısı yeni girişim yapılması olasılığı nedeniyle önemlidir. Bypass greftlerinde postoperatif izlem; klinik, eforlu EKG ve koroner anjiografi ile yapılmaktadır (El-Masry MM, 2002).

Kesin tanıda anjiografi dışındaki modaliteler yeterince güvenilir olmadığından greft açıklığının değerlendirilmesinde invaziv girişim gerekebilmektedir. Son yıllarda kullanımı oldukça yaygınlaşan Renkli Dupleks Doppler Ultrasonografi (RDUSG) tetkiki sayesinde akım özellikleri ile greft açıklığının değerlendirilmesine yönelik çalışmalar artmaktadır.

RDUSG' nin noninvaziv bir yöntem olması, morbidite ve mortalite riski taşımaması, hastanede izlem gerektirmemesi, kolay uygulanabilir ve düşük maliyetli bir tetkik olması, greftin akım karakteristikleri hakkında spektral analiz yoluyla değerli bilgiler vermesi, önemli ve yaygın kullanımı olan bir yöntem olmasını sağlamıştır (Krijine R, 1993) (Canver CC, 1995). Ancak stenoz düzeyini ve derecesini belirleyememesi ve tüm olgularda greftin başarıyla görüntülenememesi (değişik çalışmalarda görüntülenme oranı % 61-100 arasında farklılık göstermektedir), özellikle LAD stenoz yüzdesi düşük olan ve ek safen ven grefti uygulanması nedeniyle LAD akımının etkilendiği olgularda İMA greftinin nativ koroner arter ve safen ven greft akımı ile yarışması sonucu greftin açıklığını belirleyen diastol sonu akım hızındaki artışın yetersizliğine bağlı stenoz kuşkusu oluşturması tetkikin kısıtlamalarıdır.

Çalışmamızda günümüzde yaygın kullanımı olmayan preoperatif sol İMA incelemesi ile preoperatif ve peroperatif akım hacmi ölçümlerinin karşılaştırılması ve İMA' nın greft olarak uygunluğunun değerlendirmesinde ameliyat öncesi uygulanacak RDUSG' nin rolünün araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca preoperatif dönemde ölçülen akım hızları, damar alanı, rezistivite indeksi ve akım hacmi değerlerindeki ameliyata sekonder gelişen değişimler değerlendirilmiştir.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda Ankara Yüksek ihtisas Hastanesi Kardiyovasküler Cerrahi bölümünde anjiografi sonucunda tedavide koroner arter bypass cerrahisi kararı alınan 43'ü erkek, 6'sı kadın toplam 49 hasta incelemeye dahil edilmiştir.

Bypass operasyonu öncesinde ve postoperatif ilk bir hafta içerisinde, sol İMA ve LAD arasında anastomoz yapılan hastalarda RDUSG ile, ameliyat esnasında ise arterin disseksiyonu sonrasında akım parametreleri ve hacmi değerlendirilmiştir.

Hastaların yaş ortalaması 51.8 ±8.75 SS olarak saptanmıştır. Tüm olgulara bypass cerrahisi öncesinde 1-2. interkostal aralıklardan, sonrasında ise supraklaviküler fossadan sol İMA incelemesi yapılmıştır. Çalışmamız General Electric (GE) Logic 700 Expert Renkli Dupleks Doppler cihazı ile 7.5 MHz lineer prob kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Renkli ve pulse Doppler parametreleri akımı en iyi değerlendirecek şekilde optimize edilmiştir.

Operasyon öncesi tüm hastalarda yüksek interkostal aralıktan parasternal yaklaşımla proba longitudinal pozisyon verilerek inceleme yapılmıştır. Postoperatif erken dönemde insizyon hattında operasyona sekonder değişiklikler interkostal aralıktan görüntülemeyi güçleştirmiştir. Bu nedenle sol İMA, supraklaviküler fossada sol subklavyen ven komşuluğunda görüntülenip proba kaudale doğru açı verilerek internal mammarian arterden ölçümler alınmıştır.

Operasyonda sol İMA pedikülü ile birlikte mobilize edilip, superfisiyel epigastrik ve muskulofrenik dallarına ayrılmadan hemen önce serbestleştirilmiştir. Normal sistemik arteriyel basınçta, 30 sn de sol İMA distal ucundan açık kaba akan kan hacmi hesaplanarak dakikalık hacim saptanmıştır. RDUSG ile sol İMA' nın peak sistolik. end-diastolik ve ortalama hızları, RI, alan ve akım hacmi değerleri kaydedilmiştir. Ölçümler sırasında Doppler açısının 30-60º arasında olmasına dikkat edilmiştir.

Preoperatif dönemde 49 hastanın tamamına, postoperatif dönemde ise 28 hastaya RDUSG tetkiki uygulanmıştır. Peroperatif hacim ölçümleri 26 hastada gerçekleştirilmiştir. İntraoperatif teknik nedenler, postoperatif hastaların klinik durumu ve sosyal nedenlerle 49 hastanın tümüne peroperatif ve postoperatif dönemde inceleme yapılamamıştır.

Preoperatif dönemde alınan peak sistolik, end-diastolik hız, RI, alan ölçümleri ile postoperatif dönemde alınan değerler karşılaştırılmıştır. Ayrıca preoperatif. peroperatif ve postoperatif akım hacmi değişimleri araştırılmıştır.

Çalışmamızda. RDUSG ile iki farklı zamanda elde edilen değerler ile ameliyat sırasında ölçülen hacim değerlerinin karşılaştırılmasında Student's t testi uygulanmıştır.

BULGULAR

Preoperatif dönemde alınan peak sistolik hız ($p<0.05$), end- diastolik hız ($p<0.05$), RI ($p< 0.05$), ortalama hız ($p<0.05$), akım hacmi değerlerinde ($p< 0.05$), postoperatif ilk bir hafta içerisinde alınan ölçümlerle istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi. Peak sistolik hız değerlerinde azalma, end-diastolik ve ortalama hızlarda artış, RI' de azalma saptanmıştır. Alan ölçümleri arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

Preoperatif-peroperatif ve peroperatif-postoperatif akım hacmi ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmamışken, preoperatif ve postoperatif akım hacmi değerleri arasında artış yönünde anlamlı fark ($p<0.05$) bulunmuştur.

	Preoperatif SS	Postoperatif SS	P değeri
Peak sistolik hız	89.6±23.5(cm/sn)	74.2 ±29.0	0.027

Enddiastolik hız	6.4± 5.6(cm/sn)	17.1 ± 9.9	0.000
Ortalama hız	27.3 ±7.9 (cm/sn)	37.9 ±16.6	0.010
RI	0.92± 0.06	0.76± 0.12	0.000
Alan (cm^2)	0.054 ± 0.016	0.052 ±0.013	0.483

Tablo 1: Preoperatif ve postoperatif dönemde RDDUSG ile ölçülen sol İMA akım parametrelerinin karşılaştırılması

TARTIŞMA VE SONUÇ

Günümüzde koroner arter bypass cerrahisinde düşük mortalite oranı ve safen ven greftlerine oranla daha uzun süreli greft açıklığı nedeni ile İMA grefti tercih edilmektedir (Takagi T, 1993) (Cuminetti G, 2017).

Cerrahlar intraoperatif İMA bypass greftinin açıklığını değerlendirmede sınırlı olanaklara sahiptir (Singh RN B. R., 1986). İMA' nın miyokardial revaskülarizasyonda kullanımı için uygunluğunun değerlendirilmesinde iki kriter göz önüne alınmaktadır (Canver C, 1991). Bunlar damar çapı (İMA ve nativ koroner arter çapı uyumluluğu yönünden) ve operasyon esnasında ölçülen kan akım hacmidir.

İMA' nın çapı ve içerisindeki kan akım hacminin preoperatif olarak noninvaziv bir yöntemle değerlendirilebilmesi morfolojik ve fonksiyonel özellikleri hakkında bilgi vereceği gibi postoperatif dönemde inceleme de uzun süreli takiplerde anjiografiye ihtiyaç duyulmaksızın tanıya gidilmesini sağlayacaktır.

Bazen her ne kadar İMA' nın greft olarak uygunluğunun değerlendirilmesinde kontrast anjiografi kullanılsa da bu tetkik riski olan bir inceleme yöntemidir. Ancak günümüzde bu amaçla kullanımı giderek azalmaktadır; nedeni ise İMA akım hemodinamiği hakkında fonksiyonel bilgi vermemesidir (Canver C, 1991).

Cerrahların birçoğu İMA' nın intraoperatif olarak değerlendirilmesi gerektiğine inanmaktadır. Ancak damarın dişseksiyonu ve distal uçtan serbest akımın ölçümü operasyonda harcanan zamanı arttırır. Teorik olarak cerrahi öncesi sol İMA Uygunluğunun değerlendirilmesinde objektif ve noninvaziv bir değerlendirme yöntemi kullanılabilirse operasyonda harcanan zamandan tasarruf edilebilir. Özellikle koroner arter reoperasyonlarında preoperatif incelemelerle sol İMA çap ve akım değerlerinin saptanabilmesi ayrıca önem taşır (Canver C, 1991).

RDUSG ile sol İMA değerlendirilmesinde damar trasesinin bilinmesi önemlidir. Postoperatif dönemde greftin gösterilebilme yüzdesi %61 ile %98.6 arasında değişmektedir (Singh RN P. P., 1981) (Kafka H, 1995). Özellikle erken postoperatif dönemde oluşan yumuşak doku değişiklikleri ve taze skar dokuları hem görüntülemeyi güçleştirip hem de hasta açısından tetkiki daha az tolere edilebilir hale getirmektedir (Toshio S, 1992). Greft uygulaması sonrasında damar trasesinde oluşan değişiklik de grefti uzun bir segment boyunca

ve longitudinal aksda görüntülemeyi güçleştirir. Bu durum özellikle damar çapı ve Doppler açısına bağlı parametrelerin ölçümünde (hız ve akım hacimleri) suboptimal düzeyde değerlendirmelere yol açabilmektedir. Bu nedenle arterin birkaç değişik yaklaşımla gösterilmeye çalışılması gerekebilir (Singh RN B. R., 1986). Literatürde preoperatif dönemde parasternal yaklaşımla interkostal aralıktan RDUSG ile yapılan sol İMA çap ölçümlerinin, intraoperatif direkt ölçümlerle yüksek korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Canver C, 1991). Çalışmamızda operasyon öncesi tüm hastalarda bu lokalizasyonda sol İMA kolaylıkla görüntülenebilmiştir. Supraklaviküler yaklaşımda ise, sol İMA sol subklavyen arterden köken aldığı düzeyde görüntülenir. Bu yöntem cerrahi teknikten daha az etkilenir, ancak kısa ve kalın boyunlu, obes hastalarda değerlendirme zor olacaktır. Parasternal yaklaşım ise arterin yüksek disseksiyonu halinde görüntülemede pratik olmayabilir. Fakat arter çapı supraklaviküler yaklaşıma kıyasla daha doğru ölçülebilir (Krijine R, 1993). Takagi ve ark. supraklaviküler incelemenin parasternal incelemeye üstün olduğunu belirtmiş %98 duyarlılıkla sol İMA' da akım izlemişlerdir (Takagi T, 1993). Krijine ve ark. supraklaviküler yaklaşımda %95, interkostal yaklaşımda ise %75 oranında saptanabildiğini belirtmişlerdir (Krijine R, 1993). Kyo ve ark tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise parastemal inceleme ile sol İMA %55 oranında görüntülenebilmiştir (Kyo S, 1990).

Greft uygulanmamış internal mammarian arterde normal akım paterni belirgin sistolik, düşük diastolik peaki olan trifazik akımdır (Resim 1). Greft uygulaması sonrası bu patem bifazik (sistolodiastolik) forma dönüşmektedir (Resim 2). Peak diastolik hız düzeyi sistolik değeri aşabilir. Ciddi stenoz ve oklüzyonda İMA proksimalinde sistolik akımda belirginleşme ve enddiastolik akım hızında azalma meydana gelmektedir (Krijine R, 1993). LAD akımı ise karakteristik olarak yüksek diastolik hızlı, düşük sistolik peakli bifazik akımdır. Kardiak sistolde miyokardda akıma karşı yüksek rezistans, diastolde ise akıma karşı düşük rezistans olması bu akım paternini açıklamaktadır. Greftlenen sol İMA' da postoperatif dönemde peaksistolik hız, RI ve Pİ azalmakta, buna karşın enddiastolik akım hızı ve hacmi artmaktadır. Akım paternindeki bu değişiklikler greft olarak kullanılan sol İMA akımının koroner yatak perfüzyonunun göstergesi olan LAD akım paternine benzerlik gösterdiğini kanıtlamaktadır (De Bono DP, 1992). Akım parametrelerinin yanı sıra akım paterninde trifazik periferik arter akımının, belirgin diastolik peakli sistolodiastolik forma dönmesi bu durumun başka bir kanıtıdır. Greftlenmemiş İMA da akım baskın şekilde sistolde olup, sistol / diastol oranı 2.54 tan büyükken, greftlenmiş İMA' da akım diastolik ağırlık kazanmakta aynı oran 1' e yaklaşmaktadır (DP., 1994). Çalışmamızda operasyon öncesi, operasyon esnasında ve sonrasında ölçülen akım hacmi değerleri karşılaştırılmıştır. Ayrıca preoperatif ve postoperatif dönemde alınan akım hızları, damar alanı ve RI değerleri arasındaki farklar araştırılmıştır. Preoperatif dönemde akım hacminin oldukça düşük olduğu saptanan bir hastada operasyonda sol İMA grefti kullanılmadığından bu hasta çalışmaya dahil edilmemiştir.

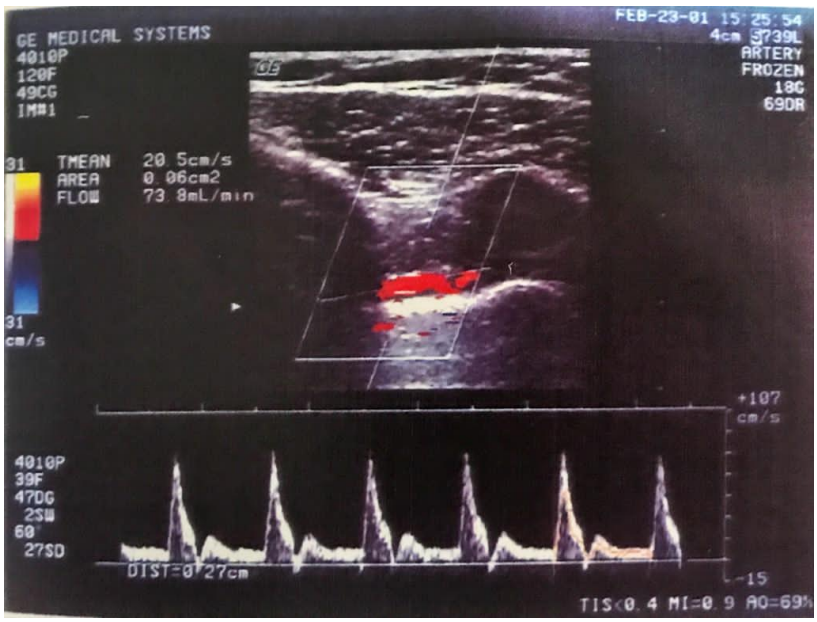
Genel literatür bilgisi ile örtüşecek şekilde çalışmamızda preoperatif ve postoperatif akım paternlerinin karşılaştırılmasında peak sistolik hızda anlamlı azalma, enddiastolik hızda artış, RI da anlamlı azalma saptanmıştır. Preoperatif ve postoperatif RDUSG ile saptanan alan ölçümleri arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Oysa ki İMA greftlerinde düşen distal direnç ve artan kan akımına cevap olarak dilatasyon beklenen sonuçtur. Fakat çalışmamızda postoperatif oldukça erken dönemde (ilk bir hafta içerisinde) ölçümlerin alınmış olması nedeniyle henüz 'arteriyel remodelling' in gelişmediği düşünülmüştür. Preoperatif ve postoperatif sol İMA çapı değerlerinin karşılaştırıldığı DeBono ve ark. ait çalışmada da benzer şekilde çaplar arasında minimal farklılıklar saptanmıştır (De Bono DP, 1992). Canver ve ark.na ait diğer bir çalışmada ise postoperatif sol İMA çapının preoperatif ölçülen değerlerden daha az olduğu sonucuna varılmıştır (Canver CC, 1995).

Çalışmamızda operasyonda ölçülen akım hacmi değerleri ile preoperatif dönemde RDUSG ile ölçülen akım hacimleri arasında anlamlı farkın saptanmaması RDUSG' nin preoperatif sol İMA uygunluğunun değerlendirilmesinde kullanılabilecek noninvaziv bir inceleme yöntemi olarak tercih edilebileceği sonucunu doğurmaktadır.

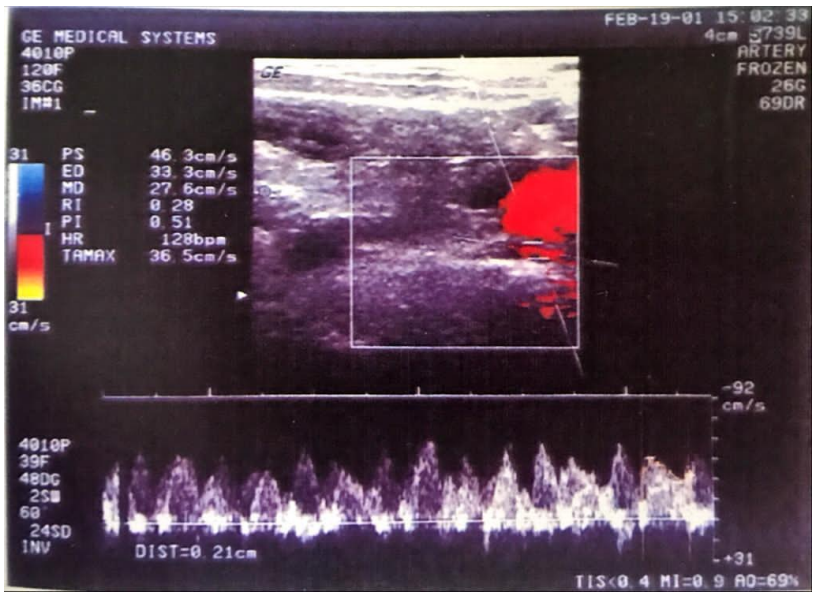
Preoperatif ve postoperatif akım hacimleri karşılaştırıldığında ise anlamlı artış izlenmiştir ki bu değişiklik postoperatif dönemde arterin karşılaştığı direnç düştüğü, ortalama hız değeri arttığı ve alan değerleri değişmediği için beklenen bir sonuçtur. Bu sonuç preoperatif ve postoperatif değerlerin (akım hızları ve hacmi) karşılaştırılması ile greftte gelişebilecek vazookluziv hastalık hakkında önemli bilgiler edinilebileceği ve tromboz gelişmeden greftte oluşan stenozun saptanabileceği görüşünü destekler niteliktedir.

Sonuç olarak Renkli Dupleks Doppler USG tetkikinin preoperatif dönemde sol İMA greftinin çapını kolaylıkla ve doğru bir şekilde saptayıp operasyon öncesi cerraha akım hız ve hacim değerleri sayesinde

arterin morfolojik ve fonksiyonel özellikleri hakkında bilgi vererek operasyon süresinin kısalmasını sağlayacak noninvaziv bir inceleme yöntemi olabileceği düşünülmüştür.



Resim 17 Preoperatif dönemde interkostal aralıktan yapılan RDUSG incelemesinde sol İMA da akım paterni



RESİM 2 Postoperatif dönemde supraklaviküler fossadan yapılan RDUSG incelemesinde sol İMA greftinde akım paterni

Kaynakça

1. **L, Weiss.** A text book of histology. 6 th edition. Munich : Urban Fch Wanzenberg, 1988.

2. Coronary bypass using the internal mammary artery. **Lewis MR, Dehmer GJ.** 1985, AJC, Cilt 56, s. 480-482.

3. Responses of human gastroepiploic arteries to vasoactive substances: Comparison with responses of internal mammary arteries and saphenous veins. **Ochial M, Ohho M, Taguchi J, Hara K, suma H, Isshiki T, Yamaguchi T and Kurokava K.** 104, 1992, J Thorac Cardiovasc surg, s. 453-458.

4. Changing flow pattern of the internal thoracic artery undergoing coronary bypass grafting: Continuous wave Doppler assessment. **Cartier R, Dias OS, Pellerin M, Herbert Y, Leclere Y.** 12, 1995, J Thorac and Cardiovasc surg, Cilt 1, s. 52-58.

5. Shear stress modulated the proliferation rate, protein synthesis and mitogenic activity of arteriel smooth muscle cells. **Sterpetti AV, Cucina D, D'angela IS, et al.** 13, 1993, T Cardiovasc Surg , Cilt 1, s. 691-699.

6. Flow capasities of arteriel grafts for coronary artery bypass grafting. **Mishio Kawasuji, Takeo Tedoriya, Hirofumi Takemura, Nokoi Sakakibara, Junichi Taki and Yoh Watanabe.** 1993, The Society of Thoracic Surgeons, s. 957-962.

7. Preoperative and intraoperative assessment of volumetric blood flow velocity through the internal thoracic artery in patients with cad. **Bazylev VV, Bartosh FL, Sivushchina SV, Mikuliak AI.** 1, 2018, Angiol Sosud Khir, Cilt 24, s. 57-65.

8. Assessment of left internal mammary artery graft patency by transthoracic Doppler echocardiography. **El-Masry MM, Salama MM, Darwish AZ, Abd El-Aziz O.** 11, Nov 2002, Clin Cardiol, Cilt 25, s. 511-6.

9. Doppler sonographic examination of the internal mammary artery graft: comparison of supraclavicular and high intercostal signals. **Krijine R, Lyttwinn RM, Höltgen R, Heinrich KW.** 82, 1993, Cardiology, s. 48-50.

10. Color flow duplex ultrasound assessment of internal thoracic artery graft after coronary bypass . **Canver CC, Armstrong VM, Nichols RD, Mentzer RM.** Number 2, 1995, Ann Thorac Surg , Cilt Vol 59 , s. 389-392.

11. Noninvasive assessment of left internal mammary artery graft patency using Duplex Doppler echocardiography from supraclavicular fossa . **Takagi T, Yhikawa J, Yoshida K, Akasaka T.** 22, 1993, JACC, s. 1647-1652.

12. Contemporary use of arterial and venous conduits in coronary artery bypass grafting: anatomical, functional and clinical aspects . **Cuminetti G, Gelsomino S, Curello S, Lorusso R, Maessen JG, Hoorntje JC.** 1, Jan 2017, Neth Heart J., Cilt 25, s. 4-13.

13. Physiological adaptability: the secret of success of the internal mammary artery grafts. **Singh RN, Beg RA, Kay EB.** 41, 1986, Ann Thorac surg, s. 247-50.

14. Use of duplex imaging to assess suitability of the internal mammary artery for coronary artery surgery. **Canver C, Ricotta J, Bahayana JN, Fiedler RC and Mentzer RM.** 13, 1991, J Vasc Surg, s. 294-301.

15. Internal mammary arterycoronary artery anastomosis. Influence of side branches on surgical result . **Singh RN, Pittsburg P, Sosa JA.** 82, 1981, Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery , s. 909-914.

16. Exercise echocardiography after coronary artery bypass surgery; correlation with coronary angiography. **Kafka H, Leach AJ, Fitzgibbon GM.** 25, 1995, JACC, s. 1019-1023.

17. Quantitative study of postoperative luminal narrowing coronary artery bypass surgery . **Toshio S, Soichiro K. Kanji K, Ryuichi M, Tetsuji K, Kazumi M, Junichi H.** Number 6, 1992, Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Cilt Vol 104, s. 1532-1538.

18. Evaluation of patency of internal mammary artery grafts: a comparison of two dimensional Doppler echocardiography . **Kyo S, Mtsumuro M, Yokote Y, Takamoto S, Omoto R.** 20, 1990, J Cardiology , s. 607-617.

19. Transcutaneous ultrasound measurement of blood flow in internal mammary artery to coronary artery grafts. **De Bono DP, Smani NJ, spyt TJ, Hartshorne T, Thrush AJ, Evans DH.** 339 , 1992, Lancet , s. 379-381.

20. **DP., Bono.** Transcutaneous assessment of blood flow in internal thoracic artery to coronary artery grafts. [kitap yaz.] Lusher TF. Turina M. Braunwald Ed. [dü.] In: Lusher TF. Turina M. Braunwald Ed. Coronary artery graft disease. Berlin : SpringerVerlag, 1994, s. 133-143.

Presentation ID/Sunum No= 411

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Kollum Femoris Kırıkları ve İntertrokanterik Femur Kırıklarında Artroplasti Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Dr. Ömer Faruk Kümbüloğlu[1], Dr. Evrim Duman[2]
[1]Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
[2]Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Özet

Artroplasti, hem kollum femoris kırıkları hem de intertrokanterik femur kırıklarının tedavisinde sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Bu kırıklarda, hastanın yaşı, kırığın tipi ve cerahinin zamanı seçilecek tedavi metodunu etkileyen önemli faktörlerdir. Bu çalışmada 2007 ile 2009 yılları arasında kollum femoris kırığı ve intertrokanterik femur kırığı sebebiyle artroplasti ameliyatı yapılmış olan 34 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Bu hastaların 12 tanesi kollum femoris kırığı sebebiyle ameliyat olmuşken, 22 tanesi intertrokanterik femur kırığı sebebiyle ameliyat edilmişti. Hastaların postoperatif fonksiyonel değerlendirmesi Harris kalça skoru ile yapıldı. İntertrokanterik femur kırığı sebebiyle ameliyat edilen hastaların ortalama Harris kalça skoru 67,41 iken kollum femoris kırığı sebebiyle ameliyat olan hastaların Harris kalça skoru ortalaması 74,75 idi. Kollum femoris kırığı sebebiyle ameliyat olan hastaların Harris kalça skorları, intertrokanterik femur kırığı sebebiyle ameliyat olmuş olan hastalara göre istatiksel olarak daha yüksek idi. Bu sonuçlar artroplastinin, kollum femoris kırıklarında, intertrokanterik femur kırıklarına göre daha iyi sonuç verdiğini gösterse de biz iyi seçilmiş ileri yaştaki intertrokanterik femur kırıklı hastalarda da artroplastinin iyi bir seçenek olduğunu düşünmekteyiz.

Evaluatıon of The Results of Arthroplasty in Collum Femoris Fractures and Intertrochanteric Femur Fractures

Abstract

Arthroplasty is a method commonly used in the treatment of both collum femoris fractures and intertrochanteric femur fractures. In these fractures, the age of the patient, the type of fracture and the time of the surgery are important factors affecting the treatment method to be selected. In this study, 34 patients who underwent arthroplasty due to collum femoris fracture and intertrochanteric femur fracture between 2007 and 2009 were evaluated retrospectively. Twelve of these patients were operated for fractures of the collum femoris, while 22 of them were operated for intertrochanteric femur fractures. Postoperative functional evaluation of the patients was made with Harris hip score. The mean Harris hip score of patients operated for intertrochanteric femur fractures was 67.41, while the mean Harris hip score of patients operated for collum femoris fracture was 74.75. Harris hip scores of patients who were operated for collum femoris fractures were statistically higher than those who had surgery for intertrochanteric femoral fractures. Although these results show that arthroplasty gives better results in collum femoris fractures than intertrochanteric femoral fractures, we consider that arthroplasty is also a good option in well-selected elderly patients with intertrochanteric femoral fractures.

Giriş ve Amaç

Ortalama yaşam süresinin artması ile sıklıkla osteoporoz zemininde gelişen kollum femoris kırıkları ve intertrokanterik femur kırıklarının insidansında da artış olmuştur. Bu kırıkların mortalite ve morbidite oranlarının yüksekliği önemlerini daha da artırmaktadır. Bu kırıkların tedavisinde temel prensip hastayı en kısa sürede mobilize etmektir. Günümüzde hemiartroplasti, total kalça artroplastisi, internal fiksasyon ve eksternal fiksasyon tercih edilebilen tedavi seçenekleridir. Femur boyun kırıklarında deplasman ile birlikte avasküler nekroz gelişim oranı da arttığı için ileri yaştaki hastalarda hemiartroplasti sıklıkkla tercih edilen tedavi seçeneği olmaktadır. (1)Yaşlı ve osteoporotik hastalarda parçalı intertrokanterik kırıklarının ilk tedavi seçeneğinin ne olması gerektiği halen tartışmalıdır.(4) Bazı yazarlarca ilk tercih edilmesi gereken tedavi metodu internal fiksasyon olarak değerlendirilmektedir.(4) Fakat bazı yazarlarca hemiartroplastinin bu hastalarda daha uygun olacağı bildirilmiştir.(2-3)

Bu çalışmada, kollum femoris kırığı ve intertrokanterik femur kırığı sebebiyle artroplasti ameliyatı olmuş olan hastaların postoperatif fonksiyonel durumlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya 2007-2009 tarihleri arasında intertrokanterik femur kırığı ve kollum femoris kırığı sebebiyle artroplasti ameliyatı olmuş olan 34 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 78 (68-91) idi. Hastaların hepsinde travma mekanizması basit düşme idi. Hastaların 22' sinde intertrokanterik femur kırığı mevcutken, 12 hastanın femur boyun kırığı mevcuttu. Otuz üç hastaya posterior girişim ile hemiartroplasti ameliyatı yapıldı. Bir hastaya ise total kalça artroplastisi ameliyatı yapıldı. Tüm hastalara postoperatif dönemde derin ven trombozu ve antibiyotik profilaksisi verlldi. Hastalar 12. ay kontrollerindeki Harris kalça skoru sonuçları ile değerlendirildi. İstatiksel analiz t test kullanılarak yapıldı ve $p<0.05$ değeri istatiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Hiçbir hastada postoperatif dönemde enfeksiyon gelişmedi. Postoperatif dönemde protez çıkığı gelişen bir hastaya açık redüksiyon yapıldı. İntertrokanterik femur kırığı sebebiyle ameliyat edilen hastaların ortalama Harris kalça skoru 67,41 iken kollum femoris kırığı sebebiyle ameliyat olan hastaların Harris kalça skoru ortalaması 74,75 idi. Kollum femoris kırığı sebebiyle ameliyat olan hastaların Harris kalça skorları, intertrokanterik femur kırığı sebebiyle ameliyat olmuş olan hastalara göre istatiksel olarak daha yüksek idi. ($p< 0.05$)

Tartışma ve Sonuç

İleri yaştaki hastalarda, deplase kollum femoris kırığının tedavisinde hemiartroplasti ilk seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak ileri yaşta, osteoporozu olan ve parçalı intertrokanterik femur kırığı olan hastalarda bazı yazarlar internal fiksasyonu önerirken bazıları hemiartroplastiyi önermektedir.(2,3,4) Biz bu hastalarda hemiartroplastiyi önermekteyiz. Böylece osteoporozun internal fiksasyondan sonra karşımıza çıkarabileceği komplikasyonlardan kaçınmaya çalışmaktayız.

Hemiartroplasti posterior, anterior ve lateral girişimler kullanılarak yapılabilmektedir.Literatürde posterior girişimin çıkık riskini artırdığı bildirilmiştir.(5) Biz tüm vakalarımızda posterior girişimi kullandık. Bir hastamızda protez çıkığı gelişti ve açık redüksiyon ile tedavi edildi.

Elde ettiğimiz sonuçlar artroplastinin, kollum femoris kırıklarında intertrokanterik femur kırıklarına göre fonksiyonel olarak daha iyi sonuç verdiğini gösterse de biz artroplastinin, iyi seçilmiş ileri yaştaki intertrokanterik femur kırıklı hastalarda da iyi bir seçenek olduğunu düşünmekteyiz.

Referanslar

1- Butler M, Forte M, Kane RL, et al. Treatment of common hip fractures.Evid Rep Technol Assess (Full Rep). 2009;(184): 1-v.

2- Chan KC, Gill GS. Cemented hemiarthroplasties for elderly patients with intertrochanteric fractures. Clin Orthop Relat Res. 2000;(371):206-215.

3- Haentjens P, Casteleyn PP, De Boeck H, Handelberg F, Opdecam P. Treatment of unstable intertrochanteric and subtrochanteric fractures in elderly patients. Primary bipolar arthroplasty compared with internal fixation. J Bone Joint Surg Am. 1989;71(8):1214-1225.

4- Shen J, Wang DL, Chen GX, et al. Bipolar hemiarthroplasty compared with internal fixation for unstable intertrochanteric fractures in elderly patients. J Orthop Sci 2012, 17(6):722-729.

5- van der Sijp MLP, van Delft D, Krijnen P, Niggebrugge AHP, Schipper IB. Surgical Approaches and Hemiarthroplasty Outcomes for Femoral Neck Fractures: A Meta-Analysis . [published correction appears in J Arthroplasty. 2020 Feb;35(2):603-604]. J Arthroplasty. 2018,33(5):1617-1627

Presentation ID/Sunum No= 412

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Silostazol Etken Maddesinin Anjiogenik Etkilerinin Araştırılması

Dr. Gokhan Erol[1], Prof.Dr. Bilgehan Savas Oz[1]
[1]*Gulhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

Özet

GİRİŞ: Periferik arteriyel hastalık (PAH), genellikle etyolojisinde ateroskleroz olan, sıklıkla alt ekstremite arteriyel dolaşım bozukluğunu tanımlayan ve tedavi maliyetleri açısından pahalı bir hastalıktır. PAH tedavisinde yaygın olarak kullanılan silostazol, fosfodiesteraz III enzimini inhibe eden bir kinolon türevidir. Fosfodiesteraz III enzim inhibisyonu ile cAMP'ın yıkılması azalır ve bunun sonucunda trombosit agregasyonu azalır ve vazodilatasyon meydana gelir. Anjiogenez, varolan damarlardan yeni damar gelişimi, yetişkinde fizyolojik ve patolojik süreçlerde rol oynamaktadır. Yapılan literatür taramasında silostazolün anjiogenik etkilerini araştıran çok az sayıda çalışmaya rastlanmıştır. Bu çalışmanın amacı, in vivo model olan civciv koryoallantoik membran (CAM) üzerinde silostazolün anjiogenik etkilerini araştırmaktır. MATERYAL-METOD: 38 adet Atak-S cinsi döllenmiş yumurtaya inkübasyonun 5.gününde CAM üzerine sırasıyla 31.25 µg, 62.5 µg, 125 µg, 250 µg, 500 µg dozlarında silostazol uygulandı. Uygulamadan 24 saat sonra anjiogenik etkiler ve 48 saat sonra antianjiogenik etkiler mikroskop altında değerlendirildi. BULGULAR: Anjiogenik etki saptanmazken antianjiogenik etkiler saptandı ve skorlandı. Sonuçlar kontrol grubundaki sonuçlar ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Bu bulgular dozdan bağımsız değerlendirildiğinde silostazolün kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede antianjiogenik etkiye yol açtığı tespit edildi ($p<0.05$). SONUÇ: Silostazolün CAM üzerindeki antianjiogenik etkilerinin klinik önemini ortaya çıkarmak için diğer anjiogenez modelleri ile ileri araştırılmalar yapılmasının uygun olacağı değerlendirildi.

Anahtar Kelimeler: Silostazol, anjiogenez, koryoallantoik membran

Research of The Angiogenic Effects of The Active Substance Cilostazol

SUMMARY

INTRODUCTION: Peripheral arterial disease (PAD) is an expensive disease for treatment costs and often defines the lower extremity arterial circulatory disorders that is usually in the etiology of atherosclerosis. Cilostazol, which is widely used in PAD, is a quinolone derivative that inhibits the phosphodiesterase III enzyme. Cilostazol, reduces the destruction of cAMP by the inhibition of type III phosphodiesterase and as a result, platelet aggregation decreases and vasodilation occurs. Angiogenesis, the formation of blood vessels from preexisting ones, plays a role in physiological and pathological processes. We have found that there were few studies examining the angiogenic effects of cilostazol in the literature. The aim of this study was to research the angiogenic effects of cilostazol on the in vivo model of chick chorioallantoic membrane (CAM). MATERIAL and METHOD: Cilostazol administered to Atak-S type 38 fertilized egg at the doses of 31.25 µg, 62.5 µg, 125 µg, 250 µg, 500 µg onto CAM at 5th day of incubation. After 24 hours of application angiogenic effects and after 48 hours of application antiangiogenic effects were assessed under a microscope. RESULTS: While there was no angiogenic effect, antiangiogenic effects were detected and scored. Results compared statistically with the control group results. When these findings evaluated dose independent,

cilostazol was found to lead to statistically significant antiangiogenic effect by control group. ($p<0.05$) CONCLUSION: Further researchs with other models of angiogenesis would be appropriate to reveal the the clinical significance of cilostazol's antiangiogenic effects on CAM.

Keywords : Cilostazol, angiogenesis, chorioallantoic membrane

GİRİŞ

Periferik arteriyel hastalık (PAH), genellikle etyolojisinde ateroskleroz olan, sıklıkla alt ekstremite arteriyel dolaşım bozukluğunu tanımlayan ve tedavi maliyetleri açısından pahalı bir hastalıktır (1). European Society of Cardiology tarafından yaşam kısıtlayıcı klodikasyosu olan periferik arter hastalarına Class 2b, Level A öneri düzeyi ile silostazolü tavsiye etmektedir (2). ACC/AHA kılavuzları ise intermittan klodikasyosu olan periferik arter hastalarına semptomları düzeltmek ve yürüyüş mesafesini arttımak amacıyla "Silostazol (100 mg oral, günde 2 defa)" tedavisini Class I, Level A öneri düzeyi ile endikasyon göstermiştir (kalp yetmezliği olmaması şartı ile) (3).

Silostazol, fosfodiesteraz III enzimini inhibe eden bir kinolon türevidir. Silostazol ve birçok metaboliti, fosfodiesteraz III enzim inhibisyonu ile siklik adenozin monofosfat (cAMP)'ın yıkılmasını azaltır ve bunun sonucunda, platelet agregasyonunun azalması ve vasküler dilatasyonla sonuçlanacak şekilde, plateletlerde ve damar duvarında cAMP konsantrasyonları artar (4).

Anjiogenez, varolan damarlardan yeni damar gelişimi, yetişkinde fizyolojik ve patolojik süreçlerde rol oynamaktadır. Anjiogenik dengenin bozulması birçok rahatsızlığa neden olabilir örneğin: hipertansiyon, kanser, psöriazis, artrit, diyabet, obezite, astım, aterosklerozis, osteoporoz, respiratuar distres, preeklampsi, endometriozis, postpartum kardiomyopati, ve ovaryan hiperstimülasyon sendromu bunlardan bazılarıdır. Tedavide yeni bir gelecek vaad eden anjiogenik ve antianjiogenik ajanlardan, önümüzdeki dekatta yaklaşık 500 milyon insanın faydalanacağı düşünülmektedir (5).

Anjiogenik süreci araştırmak için kullanılan in vivo modellerden biri civciv koryoallantoik membran (CAM) analizidir. Bu metodda, yumurta içindeki emriyoya ulaşmak için kabukta bir pencere açılır ve test edilecek maddeler ekstraembriyonik membrana uygulanır. Daha sonra bu pencere kapatılarak yumurtalar tekrar inkübasyona bırakılır ve uygun inkübasyon süresinden sonra anjiogeneze ilişkin değişiklikler yönünden incelenir. CAM analizi ucuz ve tekrarlanabilir bir in vivo analizdir.

Silostazolün anjiogenezi nasıl etkilediği halen tam olarak bilinmemektedir. Biz bu çalışmada, silostazolün anjiogenik etkilerini araştırmak amacıyla civciv koryoallantoik membran modelini kullandık.

MATERYAL METOD

Çalışmada, Tavukçuluk Enstitüsü'nden (Ankara, Türkiye) temin edilen döllenmiş, Atak-S cinsi yumurtalar kullanıldı. Çalışmada kullanılan 101 adet döllenmiş yumurta 37 C ve ortalama %72 nemli ortamda, kuluçka makinesinde (CİMUKA) muhafaza edildi. İnkübasyonun beşinci gününde, karanlık bir odada ışık kaynağı yardımıyla, transluminasyondan faydalanarak civciv embriyosunun yeri tespit edildi ve asetat kalemi ile işaretlendi. Yumurtaların dış yüzeyi %70'lik etanolle temizlendi. Daha sonra yumurtaların işaretlenmiş kısımlarında küçük bir orifis oluşturuldu ve yardımcı malzemelerle bu orifis yumurtanın içindeki hava boşluğu sınırlarına kadar genişletildi. Koryoallantoik membrana ulaştıktan sonra uygulama grubuna silostazol, kontrol grubuna distile su uygulandı.

100 mg'lık silostazol tableti 1 ml'lik distile su içine yerleştirildi. Çalkalayıcı üzerinde beş dk bekletilerek homojenize edildi. Böylece 100 mg/1ml'lik konsantrasyonlu solüsyon elde edildi. Elde edilen 100 mg/1000µl solüsyona 1/10 dilüsyon uygulandı. Böylece 10 mg/1000µl'lik solüsyon elde edildi. Daha sonrasında seri dilüsyon yöntemi uygulanarak sırasıyla, 10 mg/1 ml, 5 mg/1 ml, 2.5 mg/1 ml, 1.25 mg/1 ml, 0.625 mg/1 ml olacak şekilde beş ayrı dozda solüsyonlar elde edildi. Koryoallantoik membran üzerine 50

mikrolitrelik standart solüsyon miktarı ile deneylerin yapılması planlandı. Dolayısıyla, 50 mikrolitresinde sırasıyla, 500 µg, 250 µg, 125 µg, 62.5 µg, 31.25 µg'lık beş adet uygulama dozu hazırlanmış oldu.

Döllenmiş yumurtalar kuluçka makinasında uygun şartlar (37 derece ve %72 nem) altında bekledikten sonra beşinci gün daha önce bahsedildiği gibi koryoallantoik membran ortaya çıkacak şekilde asetat kalemi ile işaretlenen yerden pens ve pensetler yardımıyla yumurta kabuğu açıldı. Hazırlanan dozlar koryoallantoik membran üzerine farklı deneklerde hem ayarlı pipetler yardımıyla direkt damla yoluyla hem de uzun sürede salıverilmesini sağlamak amacıyla whatman kağıtlarına emdirilerek uygulandı. Whatman kağıtlarının büyüklüğü 50 µl emecek şekilde ayarlandı ve büyüklükleri standardize edildi. Bütün deneklere 50 µl'lik uygulama yapıldı. Ancak bu 50 µl'nin içindeki dozlar yukarıda anlatıldığı üzere ayarlandı.

Hedeflenen dozlar uygun sayıda yumurtaya uygulandıktan sonra sıcaklık ve nem kaybını en aza indirmek için en kısa sürede fotoğrafları çekildi. Üzerleri parafilm ile örtülerek kuluçka makinesine yerleştirildi.

Uygulamanın 24. saatinde yumurtalar kuluçka makinesinden çıkartıldı ve parafilm kaldırılarak mikroskop altında fotoğrafları çekildi. Tekrar parafilm ile kapatıldı ve kuluçka makinesine yerleştirildi.

Uygulamanın 48. saatinde yumurtalar tekrar kuluçka makinesinden çıkartıldı ve mikroskop altında fotoğrafları çekildi. Böylece uygulamanın 24. ve 48. saatlerinde koryoallantoik membranın vasküler gelişimi kayıt altına alındı.

101 adet döllenmiş yumurtaya silostazol uygulama tarihleri ve dozları aşağıda belirtilmiştir. (Tablo.1)

Tablo.1 Silostazol uygulama tarihleri ve dozları

Silostazol Uygulama Tarihi	Silostazol Uygulama Dozu	Adet
31. 01. 2013	50 µg	4
	125 µg	5
	250 µg	5
14. 03. 2013	31.25 µg	6
	62.5 µg	5
	125 µg	6
	250 µg	5
26. 03. 2013	31.25 µg	7
	62.5 µg	5
	125 µg	5
	250 µg	5
25. 04. 2013	125 µg	8
	250 µg	11
15. 05. 2013	125 µg	8
	250 µg	8
	500 µg	8
	Toplam	101 adet

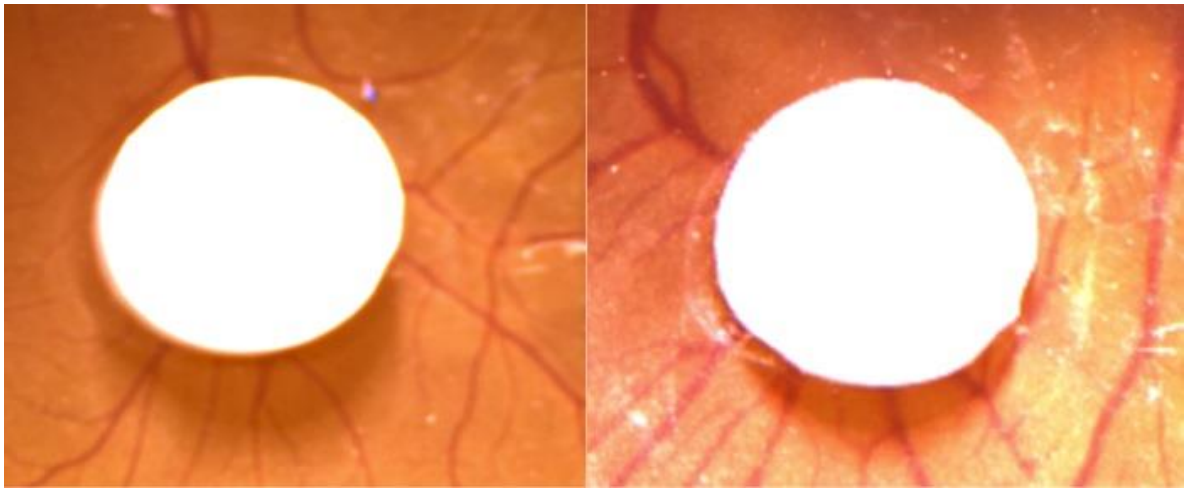
Kontrol grubu oluşturmak amacıyla toplam 42 adet döllenmiş yumurta kullanıldı. 42 adet döllenmiş yumurtaya, silostazol uygulaması için yapılan yumurtalar ile aynı işlemler tekrar edildi. Bu yumurtaların koryoallantoik membranına silostazol yerine 50 µl saf su uygulandı. Sonuçlar antianjiogenik etkiyi araştırmak amacıyla 48. saat sonunda değerlendirildi.

Civciv koryoallontiok membranları değerledirilirken uygulama sonrası 48. saatte; mikroskop altında değerlendirme ve etkinlik skorlaması; (6, 7)

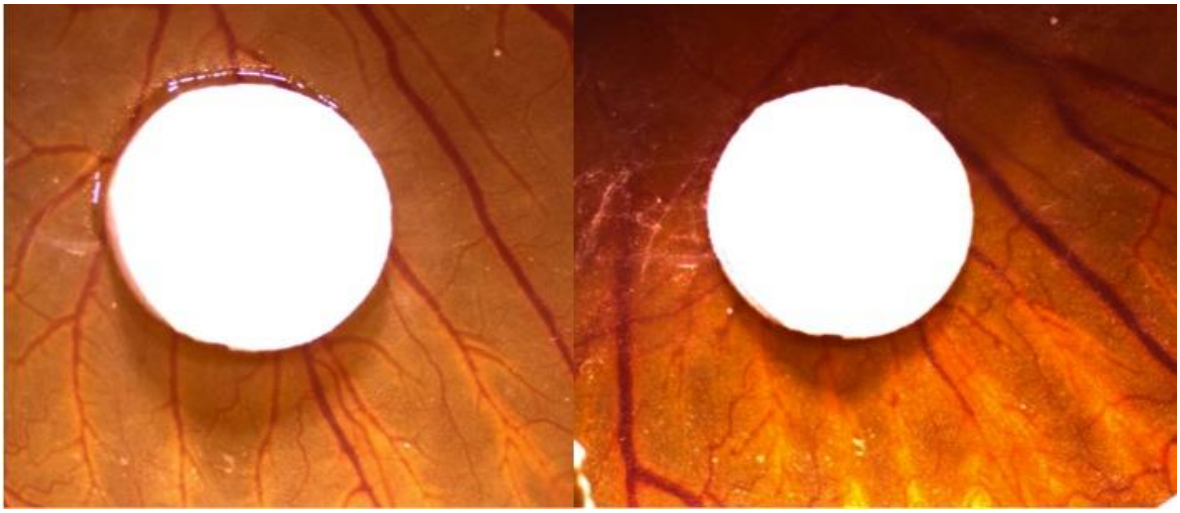
- Uygulama yapılan alandaki vasküler yapılarda, mikroskopik olarak yapılan incelemede damar sayısı ve çapında herhangi bir değişiklik olmamışsa, etkisiz (0) (Resim-1)

- Uygulama yapılan alandaki vasküler yapılarda, mikroskopik olarak yapılan incelemede damar sayısı ve çapında azalma saptanmışsa (1) olacak şekilde sınıflandırıldı. (Resim-2)

Antianjiogenik etkinin araştırılması için skorlama örneği;



Resim 1: Uygulama öncesi ve sonrasında yapılan mikroskopik değerlenlendirme sonucu etkisiz olan ve (0) verilen örnek denek



Resim 2: Uygulama öncesi ve sonrasında yapılan mikroskopik değerlendirme sonucu antianjiogenik etki saptanan ve (1) verilen örnek denek

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz "IBM SSPS Statistics version 20.0 software (SPSS Inc, Chicago, IL)" programı ile yapıldı. $P<0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. CAM' a uygulanan silostazol dozları arasındaki farkı saptamak amacıyla Ki Kare testi, uygulama öncesi ve sonrası arasındaki farkı saptamak amacıyla Laplace düzeltmeli McNemar testi, silostazol uygulanan grup ile kontrol grubunu karşılaştırmak için Fisher'in kesin testi kullanıldı.

BULGULAR

Koryoallantoik membranın vasküler gelişiminin analizi yapılırken normalden fazla veya normalden az gelişen veya gerileyen vasküler yapılar değerlendirildi. 24. saatte yapılan kontrolde anjiogenik etkiler araştırlırken, 48. saatte yapılan kontrolde ise antianjiogenik etkiler araştırıldı. Araştırmalar sırasında deneklerde anjiogenik değişiklikler saptanmazken, antianjiogenik değişiklikler saptanması bizi antianjiogenik etki üzerine yoğunlaştırdı.

Deney metodunu geliştirirken, kuluçka makinesinde uygun şartlar sağlanamadığı için, embriyonun koryoallantoik membranında yer değişikliği olması gibi çeşitli nedenlerle analiz dışı bırakılan yumurtalar ayrıldığında istatistiksel analize silostazol uygulanan 38 adet döllenmiş yumurta dahil edilmiştir. (Tablo.2)

Tablo.2 Antianjiogenez analizi yapılan döllenmiş yumurta sayısı ve dozları

Silostazol uygulama dozu	Adet
31,25 µg	3
62,5 µg	7
125 µg	11
250 µg	13
500 µg	4
Toplam	38

Mikroskopik değerlendirme sonucu 38 adet döllenmiş yumurtada gözlenen antianjiogenik etkinlik sayıları aşağıdaki tabloda (Tablo.3) verilmiştir.

Tablo.3 Antianjiogenik etki saptanan ve saptanmayan döllenmiş yumurta sayıları ve dozları

Uygulama Dozu	gulama adedi	Etkisiz olduğu saptanan adet	Antianjiogenik olduğu saptanan adet
31,25-µg	3	3	0
62,5-µg	7	4	3
125-µg	11	8	3
250-µg	13	10	3
500-µg	4	3	1
Toplam	38	28	10

Bu bulgularla değerlendirilen deneklere, doz bağımlı ve doz bağımsız istatistiksel çalışmalar yapılmıştır.

Doz bağımlı karşılaştırma amacıyla yapılan istatistiksel çalışma aşağıdaki tablodadır**. (Tablo.4)**

Tablo.4

Doz	31,25 µg	62,5 µg	125 µg	250 µg	500 µg	P*
Etkisiz (0)	3 (10.7)	4 (14.3)	8 (28.6)	10 (35.7)	3 (10.7)	0,71
Antianjiogenik etki (1)	0 (0)	3 (30)	3 (30)	3 (30)	1 (10)	
Toplam	3 (7.9)	7 (18.4)	11 (28.9)	13 (34.2)	4 (10.5)	

*Ki Kare testi

Uygulanan dozlar arasında antianjiogenik etkinlik değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak aradaki fark anlamlı bulunmamıştır. (p=0.71)

Doz bağımsız değerlendirilen uygulama öncesi ve sonrası arasındaki farkı saptamak amacıyla yapılan istatistiksel çalışma aşağıdaki tablodadır. **(Tablo.5)**

Tablo.5

	Etkisiz (0)	Antianjiogenik etki (1)	Toplam	P*
Uygulama sonrası	29 (72.5)	11 (27.5)	40 (100)	0.006
Uygulama öncesi	1 (50)	1 (50)	2 (100)	
	30 (71.4)	12 (28.6)	42 (100)	

*Laplace düzeltmeli McNemar testi

Bütün yumurtaların ilk ölçümleri (0) olarak değerlendirilmiş ve elde edilen değişimler bağımlı gruplarda Laplace düzeltmesi (2X2=4 olasılık eklendi) yapıldıktan sonra McNemar testi ile hesaplandığında aradaki fark anlamlı bulunmuştur (p=0.006).

Silostazol uygulanan grup ile kontrol grubu arasındaki farkı saptamak amacıyla yapılan istatistiksel çalışma aşağıdaki tablodadır. **(Tablo.6)**

Tablo.6

	Silostazol uygulanan	Kontrol grubu	Toplam	P*
Etkisiz	28 (40)	42 (60)	70 (100)	0.00
Antianjiogenik etki saptanan	10 (100)	0 (0)	10 (100)	
Toplam	38 (47.5)	42 (52.5)	80 (100)	

*Fisher'in Kesin testi

Kontrol grubu ve silostazol uygulanan grup istatistiksel olarak değerlendirildiğinde silostazol uygulaması CAM da antianjiogenik etkiler göstermiştir. (p=0.00)

Bütün bulgular beraber değerlendirildiğinde, silostazol; civciv koryoallantoik membran analizinde antianjiogenik etki gösterdiği saptanmış ancak saptanan antianjiogenik etkilerin doz bağımlı olmadığı değerlendirilmiştir.

TARTIŞMA

CAM modeli, 1956'dan bu yana metastaz ve kanser araştırmalarında kullanılmaktadır. Folkman tarafından 1976 yılında anjiogenez çalışmalarında kullanılmaya başlanmıştır. CAM ekstraembriyonik bir membran olup, hem anjiogenez hem de antianjiogenez araştırmaları için uygundur. CAM civciv için, gaz alışverişinde majör solunumsal organdır ve atık ürünler için mesane görevi görmektedir, bu yüzden vasküler açıdan çok zengindir. CAM çalışmalarının en önemli kısıtlaması nonspesifik inflamasyon reaksiyonlarıdır. Fiziksel ve kimyasal travmalardan etkilenen koryoallantoik memban çalışmanın duyarlılığını ve özgüllüğünü düşürür (8). Çalışmamızda CAM deneyleri yaparken kuluçka makinesinin nem oranlarındaki değişiklikler sebebiyle nonspesifik inflamasyon gelişen döllenmiş yumurtalar deney dışı bırakıldı.

Diğer bir önemli kısıtlama gerçek neovaskülarizasyonun artmış vasküler dansiteden ayırt etme güçlüğüdür (9). Deneylerimizde vasküler yapıların ayrımının net yapılamadığı denekler çalışma dışı bırakıldı. Ama biz silostazolün anjiogenik etkisini saptamadığımız için bu neovaskülarizasyon bizim deneylerimizde önemli bir kısıtlayıcı faktör değildi.

Önemli tartışma konularından bir diğeri de anjiogenik ve antianjiogenik etkileri araştırmak için inkübasyonun hangi gününde ekim yapılması gerektiği ve kontrolün ne kadar zaman sonra yapılması gerektiğidir. Civciv embriyosunun gelişimi toplam 21 gün sürmektedir ve 46 ayrı fazı vardır. Koryoallantoik membranda arter, ven ve kapillerin oluşumu embriyonun 4.-5. gününden 11. gününe kadar hızla devam etmektedir. 11. günden sonra ise vasküler mitotik indeks durağanlaşmaktadır (10). Uygulamalar bu neovaskülarizasyonun yoğun olduğu 5. -8. günler arasında yapıldı. Özellikle antianjiogenik etkinin araştırılması için uygulamanın 48. saatinde kontroller gerçekleştirildi (6,7).

Silostazol, Japonya'da 1988'den itibaren periferik arter hastalığında ağrı, soğukluk ve ülser tedavisinde kullanılmaktadır. Yapılan literatür araştırmasında silostazolün anjiogenik etkilerinin araştırıldığı az sayıda çalışmaya rastlanmıştır. Bu çalışmalarda ise CAM modeli daha önce kullanılmamıştır.

2009'da "Life Sciences" dergisinde Mendes J. B. ve ark. (11) tarafından yayınlanan çalışmada 7-8 haftalık erkek farelerin peritoneal kavitesine 5X8 mm boyutlarında polieter-poliüretan sünger 1 cm'lik ventral cilt insizyonu ile implante edilmiştir. Farelere, 40 mg/kg ve 400 mg/kg silostazol, 50 mg/kg ve 500 mg/kg pentoksifilin ayrı ayrı olarak, operasyondan 24 saat sonra sonda ile verilmeye başlanmış ve operasyondan 7 gün sonrasına kadar verilmeye devam edilmiştir. Operasyonun 8. gününde hayvanlar sakrifiye edilmiş, peritoneal süngerler çıkarılmış ve ELİSA plakalarının spektrofotometrik analizi ile hemoglobin konsantrasyonları tespit edilmiştir. Ayrıca, myeloperoksidaz (MPO), lizozomal enzim N-asetilglukozaminidaz (NAG), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), tümör nekrozu faktörü-α (TNF-α), transforming büyüme faktörü-β1 (TGF-β1) ölçümleri yapılmıştır. Silostazol ve pentoksifilin verilen deneklerdeki implant içindeki hemoglobin miktarı kontrol grubuna göre daha az bulunmuştur. Morfometrik analizlerde damar sayısı ve VEGF seviyeleri kontrol grubunda silostazol ve pentoksifilin verilen farelere göre daha fazla bulunmuştur. Böylece silostazolün ve pentoksifilinin anjiogenezi inhibe ettiği sonucuna varılmıştır.

2012'de, "European Journal of Vascular and Endovascular Surgery" de Hori A. ve ark. (12) tarafından yayınlanan çalışmada 8-10 haftalık, erkek vahşi tip farelerin sol femoral arteri ve veni cerrahi olarak eksize edilmiştir. Fareler iki gruba ayrılarak, bir gruba yiyecek içinde %0.1'lik konsantrasyonlarda silostazol verilmiş, diğer grup ise kontrol olarak belirlenmiştir. Bazı deneklere ise operasyondan bir gün öncesinde sakrifikasyona kadar intraperitonal eNOS inhibitörü enjekte edilmiştir. İskemik arka bacaktaki kan akımları lazer dopler kan flowmetrisi kullanılarak postoperatif 0-3-7. ve 14. günlerde ölçülmüş. Dış faktörlerin etkilerini en aza indirgeyebilmek için sağ ve sol arka bacaklar karşılıklı olarak değerlendirilmiştir. Sakrifikasyondan sonra mikrosirkulatuar düzeyde inceleme için adduktor kastan alınan örneklerde frozen kesit ile kapiller yoğunluk analizi yapılmış ve Hindlimb kantitatif analizi sonucu, silostazolün iskemik kasta kan akımını anlamlı ölçüde arttığı gösterilmiştir. Kapiller yoğunluk analizi için alınan örnekler CD31 ile işaretlenmiş ve fotomikrografi ile değerlendirilmiştir. Postoperatif 14. günde silostazol alan farelerin iskemik arka bacaklarında kapiller yoğunluk kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. eNOS inhibitörü enjekte edilen silostazol alan farelerde ise kan akımının kontrol grubuna yakın olduğu tespit edilmiştir. Buradan hareketle silostazolün revaskülarizasyondaki rolünün eNOS bağımlı olduğu sonucuna varılmıştır.

2012'de "International Journal of Cardiology" de Biscetti F. ve ark. (13) tarafından yayınlanan çalışmada 8-12 haftalık 120 erkek farede hindlimb iskemi modeli kullanılmıştır. 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg, 30 mg/kg silostazol verilen fareler ve dimetil sülfoksit (DMSO) verilen fareler olmak üzere altı farklı grup oluşturulmuştur. Farelerde femoral arter ve safen ven ligate edilerek eksize edilmiştir. Kan akımını değerlendirmek için lazer doppler perfüzyonu 7 günlük intervallerde inceleme yapılmış ve araştırma toplam 28 gün devam etmiştir. Dış etkenlerden korunmak için sağ (iskemik), sol (iskemik olmayan) bacaklar arasındaki fark analiz edilmiştir. Daha önceden bahsedilen silostazol dozları farelere işlemden 30 dk önce intraperitoneal olarak enjekte edilmiş, operasyondan sonra 3. ve 7. günlerde alınan kan örnekleri CD309, CD34, CD45 ile işaretlenerek etiketlenmiştir. VEGF etkisini inhibe etmek için çözünebilir VEGF reseptörü bir grup farenin sağ femoral kasının için enjekte edilmiştir. Böylece belirlenen dozlarda hem VEGF aktivitesi bloke edilmiş hem de bloke edilmemiş fareler denek olarak kullanılmıştır. Periferik kan akımının 7-14. ve 21. günlerinde silostazol verilen farelerde, verilmeyenlere göre daha fazla olduğu bulunmuştur. Endotel hücrelerini işaretlemek için CD31 immünohistokimyasal olarak incelenmiştir. 7. ve 21. günlerde CD31 pozitif hücreler silostazol ile tedavi edilen farelerde anlamlı düzeyde fazla bulunmuştur. 3. ve 7. günlerde alınan kan örneklerinin CD309+, CD34+, CD45+ araştırılmasında silostazol verilen farelerde daha yüksek bulunmuştur. Bunların yanında VEGF inhibisyonu yapılan farelerde bu değerlerde anlamlı düşüş saptanmış ve silostazolün bu sonuçları VEGF bağımlı mekanizma ile oluşturduğu anlaşılmıştır.

2012'de "Clinical Science" dergisinde Chao TH. ve ark. (14) tarafından "ERK/p38 MAPK sinyal iletim kaskadını da içeren çoklu sinyal yolakları arasındaki iletişime silostazolün aracılık ettiği yeni bir vasküloanjiogenik etki" başlığıyla yayınlanan çalışmada endotelyal progenitör hücrelerin cAMP/PKA

(protein kinaz A), PI3K (fosfoinositid 3-kinaz)/Akt/eNOS, ERK (ekstraselüler sinyal-regüle kinaz/p38 MAPK (mitojenaktive protein kinaz) sinyal yolakları ile koloni formasyonunun silostazol tarafından anlamlı derecede arttırıldığı saptanmıştır. Silostazolün, PI3K/Akt/eNOS sinyal yolağı ile proliferasyonu, kemotaksisi, NO üretimini ve HUVEC'te vasküler tübül oluşumunu arttırdığı, VEGF-A 165 ekspresyonunu upregüle ettiği ve VEGF-A sekresyonunu arttırdığı tespit edilmiştir. Fare hindlimb modelinde, operasyondan sonra 14. günde dolaşımdaki CD34 (+) hücreler ve iskemik bacakta kan akım oranı silostazol verilen farelerde anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Böylece, ERK/p38 MAPK, VEGF-A 165, PI3K/Akt/eNOS ve cAMP/PKA yolaklarında ağ iletişiminin silostazol tarafından upregüle edilerek vasküloanjiogenik etki oluşturduğu sonucuna varılmıştır.

Silostazolün, eNOS aktivasyonu ile farelerde serebral iskemi sonucu oluşan iskemi/reperfüzyon hasarını da azalttığı in vivo olarak gösterilmiştir (12). Silostazolün eNOS aktivasyonunu arttırması endotel koruması sağlamaktadır. Bunu endotelde lipopolisakkaritin indüklediği apoptozisi inhibe ederek ve eNOS'u aktive etmesi sonucu NO üretimini arttırarak yapmaktadır. Silostazolün revaskülarizasyonu arttırıcı etkileri de eNOS aracılığı ile olmaktadır. Bütün bu endotel koruyucu ve anjiogenik etkileri sebebiyle sadece PAH için değil iskemik kalp hastalığında da kullanım faydaları araştırılmaktadır (12).

Silostazol ün anjiogenik etkilerini araştıran az sayıda çalışma, silostazol'ü genelde anjiogenik olarak değerlendirmiş, bir tanesi de antianjiogenik olarak değerlendirmiştir. Bu nedenle, anjiogenik etkinliği konusunda tam bir fikirbirliği yoktur. Biz yaptığımız araştırmada silostazol'ün civciv koryoallantoik membranında anjiogenik etkisi olmadığını ve antianjiogenik etkilerinin olduğunu tespit ettik. Silostazol' ün civciv ,farelerdeki ve ratlarda anjiogenezi farklı etkilemesi, insan anjiogenezi üzerine etkisinin araştırılmasını daha da gerekli kılmaktadır.

SONUÇ

Periferik arter hastalığının tedavisinde yaygın olarak kullanılan silostazol etken maddesi, ilgili kılavuzlarda yüksek öneri düzeyi ile klinik kullanım için önerilse de, bu etken maddenin anjiogenik süreçteki rolü net olarak bilinmemektedir. Çalışmamız sonucunda silostazolün CAM modelinde antianjiogenik etkileri olduğu saptanmıştır.

Antianjiogenik etkisinin klinik öneminin araştırılması ve farklı anjiogenez modelleri ile daha ileri düzeyde çalışılması hem bulduğumuz sonucu desteklemek hem de daha güvenilir kanıtlar ortaya çıkarmak için yararlı olacaktır.

Referanslar

1. Hirsch A. T., Criqui M. H., Treat-Jacobson D., Regensteiner J. G., Creager, M. A., Olin J. W., McDermott, M. M. (2001). Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *Jama*, *286*(11), 1317-1324.

2. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, Collet JP, Cremonesi A, De Carlo M, Erbel R, Fowkes FG, Heras M, Kownator S, Minar E, Ostergren J, Poldermans D, Riambau V, Roffi M, Rother J, Sievert H, van Sambeek M, Zeller T. ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: The task force on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2011;32:2851-2906.

3. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzer NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, Murphy WR, Olin JW, Puschett JB, Rosenfield KA, Sacks D, Stanley JC, Taylor LM, Jr., White CJ, White J, White RA, Antman EM, Smith SC, Jr., Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Hunt SA, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2005 practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): A collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society

for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA task force on practice guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease): Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; Transatlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. Circulation. 2006;113:e463-654.

4. Feldman AM, McNamara DM. Reevaluating the role of phosphodiesterase inhibitors in the treatment of cardiovascular disease. Clin Cardio 2002; 25:256-262.
5. Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. Nature. 2005 Dec 15;438 (7070):932-6.
6. Ribatti D, Vacca A, Roncali L, Dammacco F. The chick embryo chorioallantoic membrane as a model for in vivo research on angiogenesis.Int J Dev Biol. 1996 Dec;40(6):1189-97.
7. Richardson M, Singh G. Observations on the use of the avian chorioallantoic membrane (CAM) model in investigations into angiogenesis. Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord. 2003 Jun;3(2):155-85.
8. Ribatti D, Nico B, Vacca A, Roncall L, Burri PH, Djonov V.Chorioallontoic membrane capillary bed: a useful target for studying angiogenesis and anti-angiogenesis in-vivo.Anat Rec 2001;264:317-324
9. Özgürtaş T. Anjiogenezde bir in-vivo model: civciv koryoallantoik membran.Gülhane Tıp Dergisi 2009;51:67-69
10. Vargas A, Zeisser-Labouèbe M, Lange N, Gurny R, Delie F. The chick embryo and its chorioallantoic membrane (CAM) for the in vivo evaluation of drug delivery systems.

    Adv Drug Deliv Rev. 2007 Sep 30;59 (11):1162-76. Epub 2007 Aug 16.
11. Mendes JB, Campos PP, Rocha MA, Andrade SP. Cilostazol and pentoxifylline decrease angiogenesis, inflammation, and fibrosis in sponge-induced intraperitonealadhesion in mice. Life Sci. 2009 Apr 10;84(15-16):537-43.
12. Hori A, Shibata R, Morisaki K, Murohara T, Komori K. Cilostazol stimulates revascularisation in response to ischaemia via an eNOS-dependent mechanism. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2012 Jan;43 (1):62-5.
13. Biscetti F, Pecorini G, Straface G, Arena V, Stigliano E, Rutella S, Locatelli F, Angelini F, Ghirlanda G, Flex A. Cilostazol promotes angiogenesis after peripheral ischemia through a VEGF-dependent mechanism.Int J Cardiol. 2012 Apr 2.
14. Chao TH, Tseng SY, Li YH, Liu PY, Cho CL, Shi GY, Wu HL, Chen JH. A novel vasculo-angiogenic effect of cilostazol mediated by cross
    talk between multiple signalling pathwaysincluding the ERK/p38 MAPK signalling transduction cascade .Clin Sci (Lond). 2012 Aug 1;123(3):147-59.

Presentation ID/Sunum No= 448

Oral Presentation / Sözlü Sunum

The Relationship of Clinical and Laboratory Parameters with Pregnancy Results in Patients with Early Membrane Rupture

[1]Uzm. Dr. Ferhat ASLAN, [2]Doç. Dr. Bülent KÖSTÜ, [2]Doç. Dr. Alev ÖZER, [2]Dr. Öğr. Üyesi Uğurkan ERKAYIRAN, [3]Uzm. Dr. Güven ARSLAN

[1]Gaziantep Dr. Ersin ARSLAN Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği
[2]Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD
[3]Şanlıurfa Siverek Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Objective: The correlation between outpatient referral findings and pregnancy outcomes in pregnant women with preterm premature membrane rupture (PPROM) was investigated. Material and Method: 144 pregnant women with PPROM, admitted to our clinic between 2015 and 2017, were retrospectively analyzed. All pregnant women were evaluated in 5 groups as <24, 24-28, 28-32, 32-34 and > 34 gestational weeks. The relationship between gravity-parity, cervical length, hemoglobin (HGB), white blood cell (WBC), C-reactive protein (CRP), amniotic fluid index (AFI) and gestational week until delivery (latent period) were assessed. Results: Although it was not statistically significant (0.07 vs 0.28 days) (p = 0.153), latent period was found shorter in multiparous than nuliparous. Latent period was <0.28 days in 24 weeks, 0.85 days in 24-28 weeks, 0.71 days in 28-32 weeks, 0.29 days in 32-34 weeks and 0.14 days in 34 weeks' gestation. The smaller the gestational week at the time of PPROM, the greater the latent period was observed (p <0.001). In addition, a positive correlation was determined between latent period and cervical length (p = 0.008). There was no significant relationship between latent period and HGB, WBC, CRP and AFI. Conclusion: We observed that the latent period was extended in PPROM patients as the gestational week at the time of admission decreased. In addition, we found that latent time decreases as cervical length decreases. Therefore, cervical length is an effective parameter in extending latent time.

Keywords: Preterm Premature Membrane Rupture, Early Membrane Rupture, Cervical Length, Prematurity

Introduction

Early membrane rupture (EMR) occurs in 5-10% of all pregnancies. Preterm premature rupture of membranes (PPROM) means the rupture of the membranes before labor starts prior to 37 weeks of gestation. PPROM makes up about 20-40% of EMR cases. The risk of PPROM increases as the number of fetuses increases. PPROM cases are associated with preterm labor at a rate of 20-50% (1, 2). Since PPROM can result in preterm labor at the rate of 20-50%, it is also important in terms of results related to prematurity (3). In the treatment of PPROM, although the main purpose is to prolong the viability of the fetus (latent period) until birth, it is also important to keep in mind the possible complications such as preterm labor, fetal distress, cord sagging, placental detachment, chorioamnionitis and fetal infections (4).

PPROM does not have a complete preventive treatment because the underlying etiology and pathophysiological pathways are not fully understood. Therefore, incidence rates and subsequent premature

birth rates are still high. This also limited the chance to develop a specific diagnostic test to diagnose PPROM. Preventive strategies are difficult to develop and implement without a biomarker that can be used in the diagnosis of PPROM. In current conditions, there is no diagnostic test for PPROM (5).

PPROM is one of the main causes of prematurity and constitutes 30-40% of all preterm births. Prematurity is an international health problem that makes up 80% of all neonatal deaths and 60% of all juvenile neurological problems. One third of preterm births are associated with PPROM (6). The most serious complications that can be observed in this process are; maternal and fetal infections, prematurity, hypoxia due to cord compression or prolapse of the umbilical cord, asphyxia, lung hypoplasia or deformities in fetus (7).

Prolonged oligo or anhydramniosis can lead to the development of bronchopulmonary dysplasia with up to 80% perinatal mortality in a patient with PPROM (8). In a study of Linehan et al., 69% of people with PPROM had chorioamnionitis and 12% had postpartum bleeding (9). In PPROM accompanied with oligohydramnios, cesarean delivery rate can increase from 26% to 52%. Increased amniotic fluid after PPROM, allows longer latent periods without increased fetal survival and increase in maternal complications (10). The period from rupture of fetal membranes to delivery is called the 'latent period'. In term births, this period may take approximately 0-12 hours. While this situation is inversely proportional to the week of gestation. So the smaller the gestational week, the longer the latent period. In term pregnant women, approximately 90% of labor starts within 24 hours after membrane rupture. This rate decreases to 50% in 28-34 weeks' gestation (11).

Measurement of a short cervical length with transvaginal ultrasound at 16-24 weeks of gestation is a significant finding for spontaneous preterm delivery. There is an inverse relationship between preterm delivery and cervical length. The shorter the cervix, the higher the risk of preterm delivery. Moreover, this situation is independent of the previous reproductive story (12). Although it varies according to the population and week of gestation where the measurement is made, the term "short cervical length" is accepted as " cervix length between 15 and 30 mm" (12, 13). Measuring cervical length in PPROM patients appears to be an effective parameter in predicting delivery in the future.

In our study, we aimed to examine the relationship of first-degree cervical length, gestational week, amnion fluid index, CRP, White Blood Cell (WBC), Hemoglobin (HGB) values with latent period in patients with PPROM.

Material and Method

The records of pregnant women who were admitted to the Obstetrics Service of the Obstetrics Department of Kahramanmaraş Sütçü Imam University Health Practice and Research Hospital between 2015 and 2017 and diagnosed with preterm premature membrane rupture (PPROM) were reviewed retrospectively. 205 patients were included in the study. Among these, 61 patients with pregnancy complications such as presence of Gestational diabetes, diabetes mellitus, placenta previa, placental detachment, maternal heart disease, hypothyroidism and hyperthyroidism, chronic hypertension, preeclampsia, eclampsia, rheumatological disease, chronic infectious disease, severe anemia, intrauterine ex fetus, fetus with incompatible life, severe fetus, fetal distress, fetus with developmental retardation were excluded from the study.

For the diagnosis and follow-up of pregnant women admitted to our clinic with labor complaints, amniotic fluid was evaluated by vaginal examination. A diagnosis of membrane rupture was made by performing amniotic fluid examination with ultrasound and the determination of Placental Alpha Macroglobl 1 (PAMG-1) in vaginal fluid. Termination of the pregnancy was adviced to families under 23 weeks' gestation of pregnant women with membrane rupture. Pregnant women who do not accept termination were hospitalized and followed up. Those with a pregnancy over 23 weeks' gestation were directly hospitalized and followed up. Pregnancy was terminated in patients with PPROM greater than 34 weeks' gestation.

Ampicillin 1 gr, 4x1, IV treatment was applied to all patients with PPROM for 10 days. To patients with PPROM planned to give birth, betamethasone ampoule was applied 2x2, every 24 hours for fetal lung maturation.

Chorioamnionitis was examined by assessing maternal fever, abdominal pain, fetal tachycardia, vaginal discharge (daily), whole blood and CRP (every other day) in patients with PPROM. In terms of placental detachment and fetal distress, daily examination, ultrasonography, NST (in pregnancies greater than 32 weeks) and fetal movement follow-up were performed. Pregnancy was terminated when these pregnancy complications were detected. Delivery was planned for pregnant women whose labor pains begin during this period. All PPROM patients were examined in 5 groups as <24, 24-28, 28-32, 32-34,> 34 weeks according to the weeks of gestation at the first admission. After anamnesis, amniotic fluid arrival was evaluated by sterile speculum examination and after confirmation, an admission was made to our clinic.Laboratory findings of the patients were recorded. Fetal biometric measurements, cervical length and amniotic fluid indices measured with ultrasonography were noted. Age, education status, gravida-parity, pregnancy week at first application, delivery week, birth weight, antibiotic treatment, delivery mode and complications (placental detachment, chorioamnionitis) were recorded.

The period from the rupture of the membran to delivery was considered as "latent period". We assessed the relationship between gestational week,cervical length, amnion fluid index, CRP, White Blood Cell (WBC) and Hemoglobin (HGB) with latent periodin patients with PPROM.

Statistical Analysis

The distribution of the variables was examined with the Shapiro-Wilk test. In the variables with normal distribution, comparisons between groups were analyzed by one-way analysis of variance. Post-hoc tests were examined with the Tukey test and the Tamhane t2 test. Statistical parameters were expressed in Mean ± SD. Comparisons between groups in variables with not normally distributed were analyzed with the Kruskal-Wallis H test. Comparisons between the two groups were examined using the Mann-Whitney U test. Statistical parameters were expressed in Median (min-max). The relationship between continuous variables was examined with Pearson Correlation test. The relationship was examined with Spearman Correlation in variables that did not show normal distribution. Frequency relationship between categorical variables were investigated with Chi-square test and Exact test. Statistical parameters were expressed in ratio and frequency. Statistical significance was accepted as $p < 0.05$. The data were evaluated in IBM SPSS version 22 program.

Results

144 PPROM pregnant women were included in our study. All pregnant women were evaluated in terms of gravida and parity. G1, G2, G3, G4, G5, G6 and G12 were determined as 54 (37.5%), 30 (20.8%), 30 (20.8%), 17 (11.8%), 6 (4.1%), 6 (4% , 1), 1 (0.6%), respectively. P0, P1, P2, P3 and P4 were determines as 74 (51.9%), 21 (14.8%), 32 (22.2%), 10 (7.4%), 7 (4.8%), respectively. A0, A1, A2, A3 and A10 were identified as 90 (62.5%), 30 (20.8%), 12 (8.3%), 3 (2%), 1 (0.6%), respectively.

The mean gestational week at the time of application was 29.8 ± 7. The average age of the pregnant women was 29.0 ± 6.1. The patients were divided into groups according to the gestational week at the time of admission. Assessed pregnant women with gestational weeks under 24, between 24-28, between 28- 32 weeks, between 32-34 weeks and>34 weeks were 36 (25.4%), 16 (11.3%), 20 (14.1%), 16 (11.3%) and 54 (38%), respectively. In the follow-up period, the average delivery week was recorded as 30.8 ± 6.7, while the average birth weight of fetuses was determined as 2049 ± 973.7 gr. Antibiotherapy was applied to 134 (93.7%) of these patients. When it was examined in terms of delivery type, 55.3% were delivered by cesarean delivery. During clinical follow-up, 42 (57.5%) patients developed chorioamnionitis, while 16 (21.9%) patients had placental detachment (Table 1).

Table 1. Clinical features of pregnant women

AGE		Mean±SD	29,04	±6,10
G	1	n(%)	25	46,3
	2	n(%)	7	13,0
	3	n(%)	7	13,0
	4	n(%)	8	14,8
	5	n(%)	3	5,6
	6	n(%)	3	5,6
	12	n(%)	1	1,9
P	0	n(%)	28	51,9
	1	n(%)	8	14,8
	2	n(%)	12	22,2
	3	n(%)	4	7,4
	4	n(%)	2	3,7
A	0	n(%)	37	69,8
	1	n(%)	10	18,9
	2	n(%)	4	7,5
	3	n(%)	1	1,9
	10	n(%)	1	1,9
GEST. AGE		Mean±SD	29,85	±7,08

Although latent period was found shorter in multiparous than nuliparous, it was not statistically significant (0.07 vs 0.28 days) ($p = 0.153$).

The patients were divided into groups according to gestational weeks and evaluated for latent period. The latent period was <0.28 (0.00- 9.28) in 24 weeks group, 0.85 (0.00- 2.71) in 24-28 weeks, 0.71 (0.00-3.72) in 28-32 weeks, 0,29 (0,00-2,44) at 32-34 weeks and 0,14 (0,00-1,30) at 34 weeks' gestation groups. The smaller the gestational week at the time of PPROM, the greater the latent period was observed ($p <0.001$) (Table 2).

Table 2. Pregnancy Week-Latent Period Relationship

	Latent period				
Gebelik haftası	Median	Minimum	Maximum	Test Value	p
< 24 weeks	0,28	0,00	9,28	38,189	p<0,001*
24-28 weeks	0,85	0,00	2,71		
28-32 weeks	0,71	0,00	3,72		
32-34 weeks	0,29	0,00	2,44		
>34 weeks	0,14	0,00	1,30		

Kruskal Wallis H test; a; 0.05; Med: Median, min: Minimum, max: Maximum

The relationship of cervical length, HGB, WBC, CRP values and amniotic fluid amounts with the gestational week at the time of admission was evaluated. Accordingly, no significant relation was found between HGB, WBC, CRP values and amniotic fluid amounts and gestational week at the time of application (Table 3).

Table 3. Cervical length, HGB, WBC, CRP distributions according to gestational weeks

	CX length.			HGB			WBC			CRP1		
Gestasyonel age	Md	min	max	Md	min	max	Md	min	max	Md	min	max
<24 weeks	30,5	10,0	53,0	12,0	8,9	13,9	12,55	4,30	23,00	13,80	3,00	72,80
24-28 weeks	40,0	20,0	64,0	10,7	8,0	13,6	14,50	6,60	25,60	5,50	3,00	83,00
28-32 weeks	32,0	20,0	46,0	12,1	9,5	14,5	12,90	7,00	19,80	10,50	3,00	37,70
32-34 weeks	25,0	15,0	35,0	11,6	9,5	13,6	11,30	8,30	23,30	7,05	3,00	25,20
>34 weeks	20,0	10,0	50,0	11,4	8,3	14,9	11,55	6,80	33,30	7,70	3,00	119,00
Test value	8,011			8,637			3,258			5,530		
p	0,091			0,071			0,516			0,237		

Kruskal Wallis H test;a;0,05

Kruskal Wallis H test; a; 0.05 Med: Median, Min: Minimum, Max: Maximum, HGB: Hemoglobin, WBC: White Blood Cell, CRP: C-Reactive Protein

In addition, the relationship between latent period and cervical length, HGB, WBC, CRP, AFI was evaluated. A linear and positive correlation was found between the latent period and cervical length (p = 0.008). However, there was no significant relationship between latent period and HGB, WBC, CRP, AFI (Table 4).

Table 4. Cervical Length, HGB, WBC, CRP-Latent Period Relationship.

	Latent period	
	r	p
CX LENGTH[a]	0,420	**0,008***
HGB[a]	-0,061	0,483
WBC[a]	0,101	0,282
CRP1[a]	-0,058	0,570
AFI[b]	0,142	0,098

[a]Pearson Correlation test;[b] Spearmann Correlation test; a:0,05;* correlation statistically significant

aPearson Correlation test; bSpearmann Correlation test HGB: Hemoglobin, WBC: White Blood Cell, CRP: C-Reactive Protein, AFI: Amniotic Fluid Index.

The relationship between gestational week and C / S deliveries, placental detachment and chorioamnionitis was evaluated. Cesarean rates were determined as 6 in the <24 week group (19.4%), 11 (84.6%) in the 24-28 week, 15 (93.8%) in the 28-32 week, 12 (80%) in the 32-34 week and 23 (48.9%) in the > 34 week group. As the gestational week decreased, cesarean rates increased. However, normal delivery rates were determined high at <24 weeks (p = 0.001).

When the distribution of chorioamnionitis is examined, the rates were <14 (87.5%) in 24 weeks, 7 (77.8%) in 24-28 weeks, 9 (75%) in 28-32 weeks, 8 (88.9%) in 32-34 weeks and 4 (14.8%) in >34 weeks. This difference was significantly less, especially at> 34 weeks (p = 0.001).

Distribution of placental detachment by gestational week were;<5 (31.3%) in 24 weeks, 3 (33.3%) in 24-28 weeks, 2 (16.7%) in 28-32 weeks, 2 (22.2%) in 32-34 weeks and 4 (14.8%) in the 34 weeks. There was no statistically significant difference (p = 0.646) (Table 5).

Table 5. Distribution of Pregnants According to Delivery Types and Complications

		gebelik_hafta											
		24 haftadan az		24-28 hafta		28-32 hafta		32-34 hafta		34 hafta üzeri			
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	X^2	p
Delivery Type	NVD	25	80,6	2	15,4	1	6,3	3	20,0	24	51,1	34,703	**0,001***
	c/S	6	19,4	11	84,6	15	93,8	12	80,0	23	48,9		
KORIOAMNİONİT	Yes	2	12,5	2	22,2	3	25,0	1	11,1	23	85,2	32,677	**0,001***
	No	14	87,5	7	77,8	9	75,0	8	88,9	4	14,8		
ABRUPTIO	Yes	11	68,8	6	66,7	10	83,3	7	77,8	23	85,2	2,489	0,647
	No	5	31,3	3	33,3	2	16,7	2	22,2	4	14,8		

Chi-Square test;Exact test;a:0,05;* the relationship between the frequency distribution of the groups is statistically significant

X2: Chi-Square test; Exact test; C / S: Cesarean sectio

Discussion

Despite all medical developments and researches, no visible success has been achieved in the treatment of preterm labor and EMR. In this process, morbidity and mortality rates related to preterm labor have increased (14). Preterm labor has an important place among newborn mortality and perinatal deaths (15).

Recent studies emphasize the importance of infection on the basis of preterm labor. Subclinical infection has an increasingly important place in etiology. Because, compared to women who have given birth at term, 2-4 times more microorganisms were detected in the placental membranes of these pregnant women (11).

The average serum concentration of CRP in normal individuals is about 1 mg / L. CRP is an acute phase reactant that develops in response to conditions such as trauma, stress, inflammation or infection. In acute phase response, CRP concentraitions can increase up to 400 mg / L (16). Hvilsom et al. suggested that having a high CRP value in the second trimester increases the risk of preterm delivery. This supports the idea that pregnancy is complicated by an inflammatory response (17). Van de Laar et al. suggested that CRP may be a moderate predictive marker in terms of histological chorioamnionitis based on meta-analysis (18).

Loukovaara et al. compared serum CRP values in healthy pregnants and PPROM pregnant women. It was shown that premature deliveries occurred in patient groups with PPROM, and term maternal deliveries occurred in healthy pregnant women. There was no significant difference between these two groups in terms of CRP and high sensitive CRP values. However, they thought that the corticosteroids and antibiotics used might have suppressed these CRP values (19). In our study, we could not find a statistically significant relationship between the CRP values recorded at the time of admission and latent time (p = 0.237).

In practice, tests such as WBC, CRP, IL-6 are accepted as indicators of infection and used in the diagnosis and treatment of PPROM. Moving from this point, many studies have been carried out to show maternal infections. However, it should be taken into consideration that WBC levels may increase physiologically during pregnancy. Pandey et al. showed that in PPROM cases, 15,850 / mm3 leukocyte count can predict clinical results with 85.7% sensitivity and 87.6% specificity during admission (20). Turan and colleagues measured IL-6, CRP and WBC in maternal serum to diagnose chorioamnionitis in patients who developed PPROM before the 36th week of pregnancy, and showed that IL-6 was more significant than CRP and WBC in the pre-diagnosis of chorioamnionitis(21). In our study, we could not show a significant relationship between WBC concentration and latent period.

Measuring cervical length of <25 mm in transvaginal ultrasonography in the second trimester is reported to be associated with an increased risk of PPROM and preterm labor (22). Iams et al. found that short cervix is an independent risk factor for the development of clinical chorioamnionitis and neonatal sepsis (23). Hassan et al. concluded that the short cervix is a clinical reflection of intraamniotic infection (24). Gomez et al. reported that short cervix is a risk factor for microbial invasion of amniotic cavity in women whose membranes are intact and preterm labor (25). Also, in cases with PPROM, short cervix was found to be a risk factor for a decrease in latent period (23).

In a study conducted by Lee et al., they divided the pregnant women with PPROM into groups as cervical lengths below 15 mm and above 15 mm and While they did not find a significant relationship in terms of clinical chorioamnionitis [6/50 (12.0%) vs 10 (8.3%) (p = 0.564)], they showed a significant relationship with preterm labor [43/48 (%89.6) vs. 66/107 (%61.7). In this study, it was reported that short cervix was detected in 29.2% of patients with PPROM, and it was associated with intraamniotic inflammation and infection. It has also been reported that the short cervix is associated with preterm labor, regardless of inflammation (23). In our study, we found a statistically significant relationship between cervical length and latent time. We observed that as the cervical length decreases, latent time also decreases (p = 0.008). No relation was found between latent period and any other parameter. This situation indirectly supports the thesis that cervical shortening is a result of intrauterine infection.

It is reported in the literature that the latent period is inversely proportional to the week of gestation. In other words, the smaller the gestational week, the longer the latent period. In approximately %90 of term pregnant women, labor begins after 24 hours of membrane rupture. This rate decreases to 50% in 28- 34 weeks (11). Gopalani et al. demonstrated that there is a significant relationship between pregnancy week at admission and latent period in patients with PPROM. Accordingly, the smaller the gestational week at the time of admission, the longer the latent period in PPROM(26). Consistent with previous studies, when the relationship between gestational week and latent period was evaluated, we found in our study that the latent period was extended as the gestational week decreased at the time of application (p <0.001). However, the short latent period in <24 weeks' gestation is due to the termination of the birth in these weeks. Since the pregnancy is terminated, the latent period is short.

Amniotic fluid has potentially a protective effect on the fetus from bacterial infections. It has also been claimed that the amount of amniotic fluid is protective against infections (27). In cases of oligohydroamniosis in PPROM cases, it was found that the latent time was shorter, higher clinical chorioamnionitisrate was higher, emergency cesarean rates were higher, and was associated with lower Apgar score of 1 min (28). Piazze et al. found that there was a statistically significant correlation between amniotic fluid level and latent time in their studies (29). Despite this information, we did not find any statistically significant relationship between the amount of amniotic fluid and the latent period in our study (p = 0.098).

As a result, the first choice should be the expectant approach in patients with PPROM. Because, neonatal morbidity and mortality decrease as the latent time increasesin patients with PPROM. In our study, we found a statistically significant relationship between gestational week and cervical length and latent time.

However, we could not observe any statistically significant difference between other parameters and latent time. Accordingly, cervical length measurement at the time of attendance is an important criterion in the follow-up and treatment of patients with PPROM.

References

1. Kilbride HW, Thibeault DW. Neonatal complications of pretem premature rupture of membranes. Pathophysiology and management. Clin Perinatol 2001; 28 :761-81.

2. Ferguson SE, Smith GN, Salenieks ME, Windrim R, Walker MC. Premature rupture of the fetal membranes: Nutrutional and Socioeconomic Factors. Obstet Gynecol 2002; 100: 1250-6.

3. Mercer BM, Goldenberg RL, Meis PJ, Moawad AH, Shellhaas C, Das A, et al. The Preterm Prediction Study: prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing. The National Institue of Child Healt and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Am J Obstet Gynecol 2000; 183:738-45.

4. Philipson EH, Hoffman DS, Hansen GO, Ingardia CJ. Pretem premature rupture of membranes: experience with latenth periods in excess of seven days. Am J Perinatol 1994; 11:416-19.

5. Savitz DA, Blackmore CA & Thorp JM. Epidemiologic characteristics of preterm delivery: etiologic heterogeneity. Am J Obstet Gynecol 1991; 164: 467–471.

6. Feinberg RF, Kliman HJ, Lockwood CJ. Is oncofetal fibronectin a trophoblast glue for human implantation? Am J Pathol. 1991; 138(3):537–543

7. Creasy RK, Merkatz IR: Preventation of preterm birth: Clinical opinion Am. J. Of Obstetgynecol 2006; 125:322-31

8. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. Obstet Gynecol. 2003; 101:178–93.

9. Linehan LA, Walsh J, Morris A, Kenny L, O'Donoghue K, Dempsey E, et al. Neonatal and maternal outcomes following midtrimester preterm premature rupture of the membranes: a retrospective cohort study. BMC Pregnancy Childbirth 2016; 16:25.

10. Storness-Bliss C, Metcalfe A, Simrose R, Wilson RD, Cooper SL. Correlation of residual amniotic fluid and perinatal outcomes in periviable preterm premature rupture of membranes. J Obstet Gynaecol Can. 2012; 34:154–8.

11. Kişnişci, Gokşin: Durukan: Ustay, Ayhan, Gurgan, Onderoğlu. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum bilgisi. 2006; 1465-80

12. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. N Engl J Med. 1996;334(9):567-72.

13. Grobman WA, Lai Y, Iams JD, Reddy UM, Mercer BM, Saade G, et al.Prediction of spontaneous preterm birth among nulliparous women with a short cervix. J Ultrasound Med. 2016;35(6):1293–1297.

14. Roberts WE, Morrison JC, Cherly H,Wiser WL:The incidence of preterm labor and specific risk factors. Obstet Gynecol 1990; 76:85S- 89S.

15. Creasy RK. Preterm birth prevention: Where are we. Am. J. Of Obstet. Gynecol. 1993;168: 1223-30

16. Du Clos TW. Function of C-reactive protein. Ann Med 2000;32: 274–8.

17. Hvilsom GB, Thorsen P, Jeune B, Bakketeig LS. C-reactive protein: a serological marker for preterm delivery? Acta Obstet Gynecol Scand 2002; 81:424–9

18. Van de Laar R, Van der Ham DP, Oei SG, Willekes C, Weiner CP, Mol BW. Accuracy of C-reactive protein determination in predicting chorioamnionitis and neonatal infection in pregnant women with premature rupture of membranes: a systematic review. European J of Obstet Gynecol Reproductive Biol 2009; 147(2): 124-9.

19. Loukovaara MJ, Alfthan HV, Kurki MT, Hiilesmaa VK, Andersson SH. Serum highly sensitive C-reactive protein in preterm premature rupture of membranes. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2003; 110(1):26-8.

20. Pandey D, Bhagat S, Vanya V, VS B, Pai M, Kumar P. Leukocyte count on admission as a predictor of clinical outcome in the expectant management for women with preterm prelabor rupture of membranes. Sri Lanka Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2012; 33: 10.4038/sljog.v33i2.4006.

21. Turan et al. The diagnosis of preterm labor and the prediction of preterm delivery. Am. J. Of Obstetgynecol. 2005; 38:675-87

22. Wang, Wu MY, Luo ZH. Effect of benelicial mixture for body immune function on serum acute phase reiiction protein levels in acute lraumatie patients. Am. J. Of Obstetgynecol. 2009; 76:115-21

23. Iams JD, for the NICHD MFMU Network. Maternal Fetal Medicine Unit Network, BM. The Preterm Prediction Study: cervical length and perinatal infection. Am J Obstet Gynecol 1997; 176: S6.

24. Hassan S, Romero R, Hendler I, Gomez R, Khalek N, Espinoza et al. A sonographic short cervix as the only clinical manifestation of intra-amniotic infection. J Perinat Med 2006; 34: 13-9.

25. Gomez R, Romero R, Nien JK, Chaiworapongsa T, Medina L, Kim YM, et al. A short cervix in women with preterm labor and intact membranes: a risk factor for microbial invasion of the amniotic cavity. Am J Obstet Gynecol 2005; 192: 678-89

26. Gopalani S, Krohn M, Meyn L, Hitti J, Crombleholme WR. Contemporary management of preterm premature rupture of membranes: Determinants of latency and neonatal outcome. Am J Perinatol. 2004; 21:183-190.

27. Park JS, Yoon BH, Romero R, Moon JB, Oh SY, Kim JC, et al. The relationship between oligohydramnios and the onset of preterm labor in preterm premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol 2001; 184(3):459-462.

28. Ekin A, Gezer C, Taner CE, Ozeren M. Perinatal outcomes in pregnancies with oligohydramnios after preterm premature rupture of membranes. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015; 28:1918–22

29. Piazze J , Anceschi AA , Cerekja B, Brunelli R , Meloni P , Marzano S, et al. Validity of amniotic fluid index in preterm rupture of membranes. J Perinat Med 2007; 35(5):394-398.

Presentation ID/Sunum No= 296

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Double Peptic Ulcer Perforation in a Covid -19 Patient. Report of An Extremely Rare Entity

Dr. Barış Mantoğlu[1], Dr. Hakan Demir[1]
[1]Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
**Corresponding author: Barış Mantoğlu*

Introduction

Perforation of the gastrointestinal tract is one of the leading causes of acute abdomen, presenting with acute abdominal pain and severe distress for the patient. In one-third of patients, the presentation is less dramatic, resulting in significant delays in diagnosis. Herein we present a very rarest case operated on for diffuse purulent peritonitis with double perforation of the stomach in a Covid-19 positive patient, which had a depressing outcome.

Case

An 89-year-old male patient was admitted to the emergency department with a sudden starting abdominal pain lasting for two days with a continuous character. The patient's medical history included chronic drug use for Parkinson's disease, benign prostatic hypertrophy, diabetes mellitus, and hypertension. The patient was also diagnosed with Covid-19 three days ago and his treatment was ongoing. On physical examination, the patient's abdomen was distended, and bowel sounds were hypoactive furthermore, he was cachectic and infirm with no previous surgery. There was rebound and defense in four quadrants of the abdomen. In the laboratory, WBC 17.9 K/uL, CRP 331.8 mg/L ferritin 1370.9 ug / L, Di-dimer 5670 ugFEU/L, glucose 216 mg/dL, BUN 144mg/dL and creatinine 1.96 mg/dL. Thoracic and abdominal tomography revealed signs of viral pneumonia in the lung as well as free intraabdominal air. Immediately the patient underwent an emergent laparotomy. At laparotomy, the abdominal cavity was found full of purulent exudate with multiple abscesses in the mesentery among the intestinal loops. After irrigating the abdomen with saline, a second perforation area of 1 cm in the prepyloric antrum and 4 mm in the distal of it was detected. Perforation areas were repaired using the Graham's method. After the surgery the patient did not manage to recover. In the post-operative course patient's viral pneumonia progressed, and he was intubated on the 3rd postoperative day. Unfortunately, we lost our patient due to cardiorespiratory reasons on the 7th post-operative day.

Discussion

Peptic ulcus perforation (PUP) is the most frequent surgical emergency with high morbidity and mortality. PUP is most commonly present in the first part of the duodenum as post-pyloric and pre-pyloric antrum (1). Helicobacter pylori infection and chronic use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) are the most common contributing factors to perforation (2). Although our patient had a history of chronic drug use due to his chronic diseases, there was no long standing NSAID usage. PUP perforation is an acute condition that requires immediate diagnosis and treatment. The gold standard imaging modality is abdominal computed tomography (CT), which usually indicates the presence of free air in the peritoneal cavity. We also confirmed the diagnosis by performing CT in our patient.

The time to surgical management is critical for survival. In a study of Azuhata et al stated that patients who were operated on within 2 hours after admission had 98% 60-day survival, in contrast to patients who were operated after 6 hours, and nobody managed to survive after 60 days (3). Except for the patient's late admission to the emergency department, we consider that being covid-19 positive may be destructive in post-operative mortality of the patient. A multinational collaborative study has recently demonstrated that the mortality rate of emergency surgeries performed in covid positive patients is high with high respiratory complications (4)

Conclusion

While the Covid 19 pandemic changes many habits, different surgical cases and clinics are encountered. We anticipate that we will encounter different cases such as double peptic ulcer perforation reported nine times in the literature during this pandemic.

References

1- Bulut OB, Rasmussen C, Fischer A. Acute surgical treatment of complicated peptic ulcers with special reference to the elderly. World J Surg. 1996;20:574e577.
2- Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA. Relationship between Helicobacter pylori eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review. Gastroenterology. 1996;110:1244e1252.
3- Azuhata T, Kinoshita K, Kawano D, Komatsu T, Sakurai A, Chiba Y, et al. Time from admission to initiation of surgery for source control is a critical determinant of survival in patients with gastrointestinal perforation with associated septic shock. Crit Care. 2014;18(3):R87.
4- COVIDSurg Collaborative. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: an international cohort study. Lancet. 2020 Jul 4; 396(10243): 27–38.

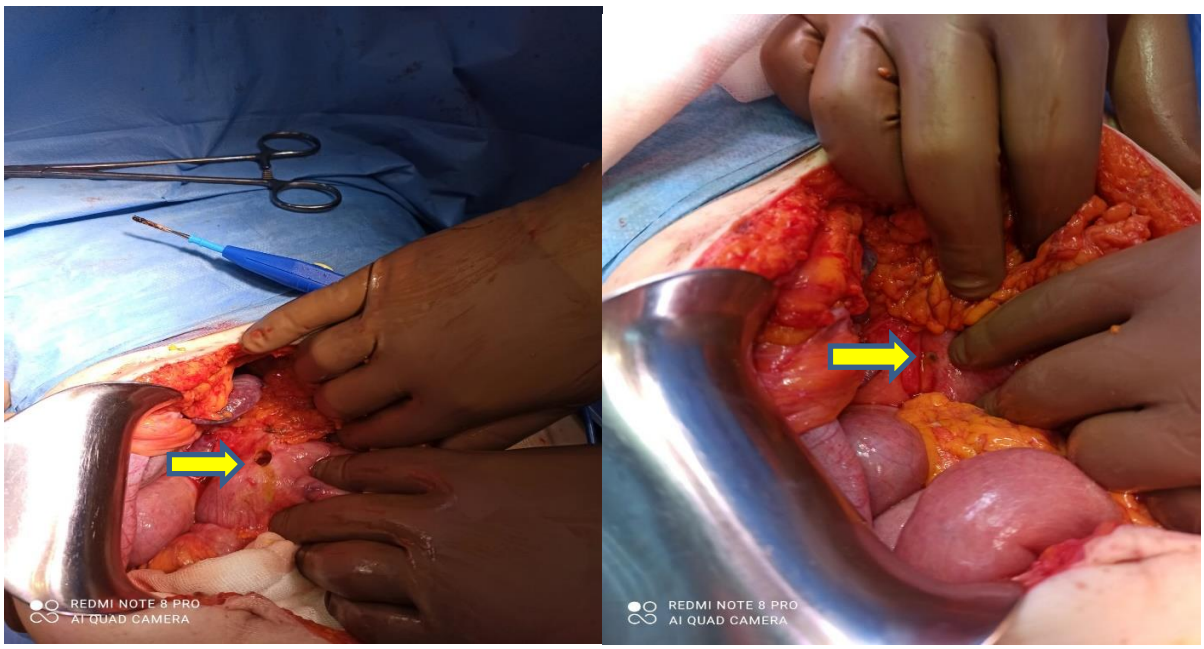


Figure 1: Perforation sites indicated with yellow arrows

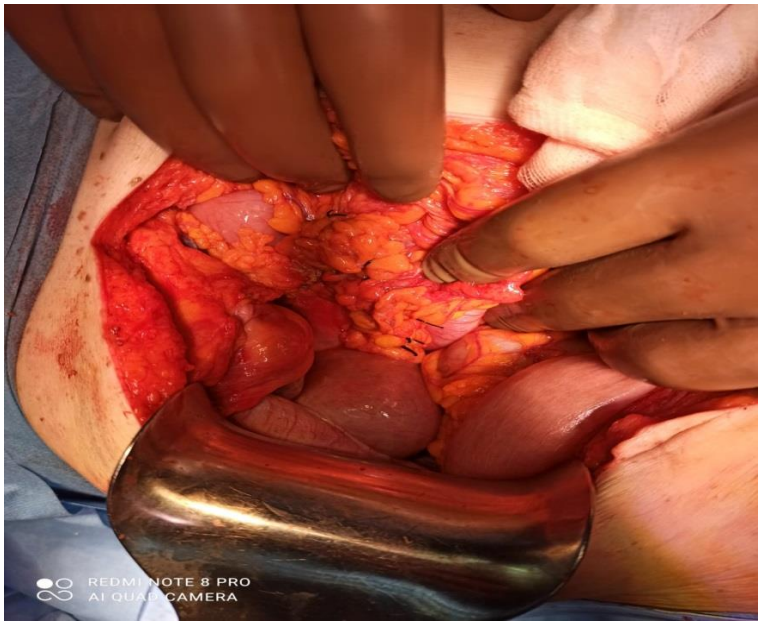


Figure 2: Operative view after Graham's repair

Presentation ID/Sunum No= 296

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Pankreatik Nöroendokrin Tümörlerin Bilgisayarlı Tomografi Bulguları ve Endovasküler Embolizasyonla Tedavisi

Belma Çevik

Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara

GİRİŞ VE AMAÇ

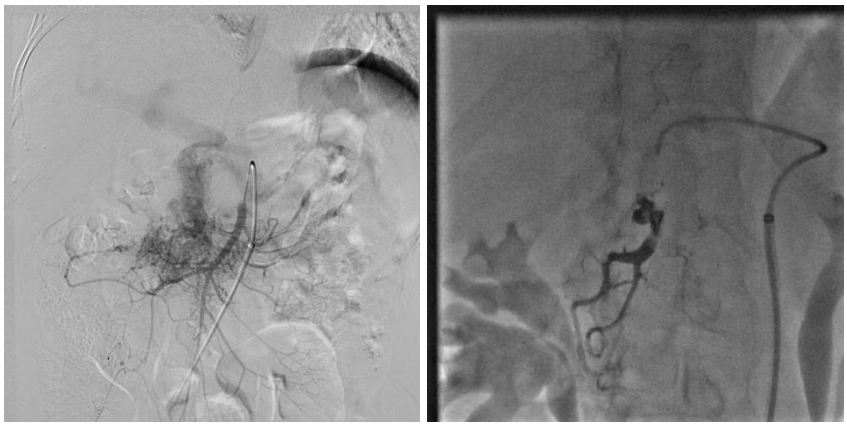
Pankreatik nöroendokrin tümörler (PanNET) diğer pankreas tümörlerine göre oldukça nadirdir. Tüm pankreatik tümörlerin %5'inden azını oluşturur (Halfdanarson, Rabe, Rubin, Petersen. 2008; 1727). PanNET' lerin büyük çoğunluğu malignidir. Prognozu oldukça kötüdür.5 yıllık sağkalım oranı %5-6 dır (Hidalgo 2010;1615). Tanıda bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri, pankreas lezyonlarının sadece saptanmasına değil aynı zamanda karakterizasyonuna da izin verir (Fletcher, Wiersema, Farrell, Fidler, Burgart, Koyama .2003;88). Pankreas fazında, pankreas parankimi en üst düzeyde kontrastlanma gösterir ve önemli sayıda pankreas tümörü, pankreas parankiminden daha az kontrastlanır, bu da onların saptanmasını kolaylaştırır (Kondo, Kanematsu, Goshima, Miyoshi, Shiratori, Onozuka,2007: 753). Bir tümör, pankreas fazında pankreas parankiminden daha yüksek kontrastlanma gösteriyorsa, hipervasküler bir lezyon olarak kabul edilir. Pankreastaki en yaygın hipervasküler tümör PanNET' dir. En sık karaciğere metastaz yaparlar. PNET ve karaciğer metastazlarında tedavi seçenekleri cerrahi rezeksiyon, RF ablasyon ve embolizasyon yöntemleridir.

Bu makalenin amacı merkezimizde PanNET tanısı alan 2 adet olgunun BT bulgularını göstermek ve endovasküler embolizasyon tedavi seçeneğini tartışmaktır.

OLGU SUNUMU

Olgu 1: Gastroenteroloji kliniğine şiddetli karın ağrısı şikayeti ile başvuran 55 yaşındaki kadın hastanın fizik muayenesinde epigastrik bölgede kitle palpe edilmesi üzerine abdominal BT çekildi. Dinamik abdominal BT incelemede pankreas korpus kesiminde yaklaşık 10x9x7 cm boyutlarda santralinde kistik nekrotik komponent ve milimetrik çaplı kalsifikasyonlar içeren arteriyel ve portal fazda belirgin kontrastlanma gözlenen hipervasküler solid kitle izlendi. Kitlenin portal hilus ve duodenuma invaze olduğu dikkati çekti. Lezyon çevresinde multiple dilate venöz yapılar izlendi. Ayrıca karaciğerde segment 2' de 8 mm çaplı, segment 6'da 10 mm çaplı ve segment 8'de 24x20 mm boyutta 3 adet metastatik kitle tespit edildi. Karaciğerde segment 8'deki metastatik kitleden yapılan tru-cut biyopsi sonucu nöroendokrin tümör ile uyumlu geldi. Hastanın cerrahi tedaviyi kabul etmemesi üzerine palyatif tedavi için girişimsel radyoloji ünitemizde pankreatik kitleye endovasküler embolizasyon ve aynı seansta karaciğer metastazlarına RF ablasyon (Angiodynamics ,Rita RF ablasyo iğnesi) uygulandı. Endovasküler embolizasyon işlemi için sağ ana femoral artere US eşliğinde lokal anesteziyi takiben 18 G iğne ile girilerek kısa vasküler kılıf yerleştirildi. Aortaya 0.035 guide wire ilerletildi. Kısa vasküler kılıf uzun vasküler kılıf ile değiştirildi. 5F diagnostik katater çöliak köke yerleştirildi. Kitlenin gastroduodenal arterden beslendiği anlaşıldı. Bu artere 100-300 ve 300-500 mikron büyüklüğündeki Bead Block Embolizan partiküller ile embolize edildi.

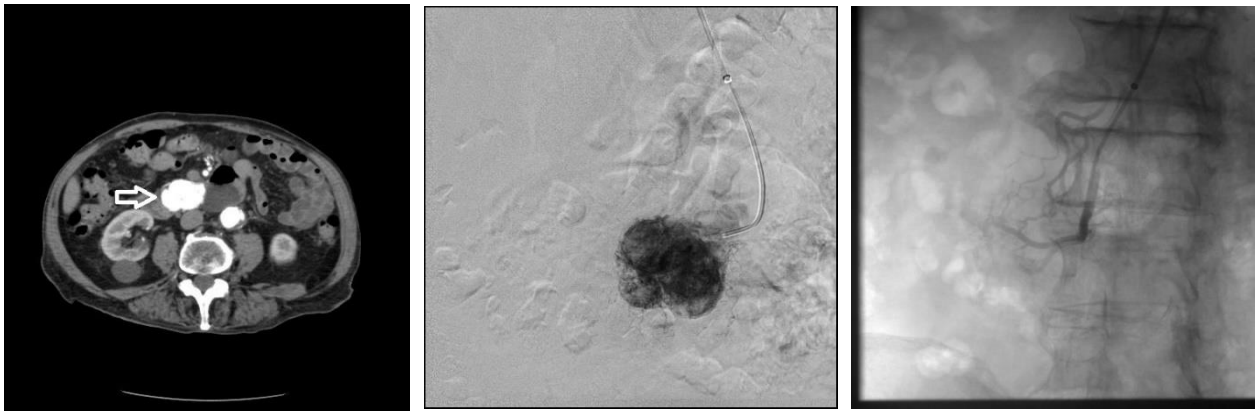
A B C



D E

Resim1: 55 yaşında kadın hastanın dinamik abdominal BT incelemesinde arteriyal fazda pankreas korpus kesiminde santrali kistik hipervasküler kitle. A), kitlenin çevresinde dilate venöz yapılar (B)ve karaciğer segment 8'de metastatik kitle (C)izleniyor. Endovasküler embolizasyon için alınan angiografik görüntülerde kitlenin hipervasküler olduğu(D) ve embolizasyon sonrası devaskülarize olduğu izleniyor(E)

Olgu 2: Şiddetli karın ağrısı şikayetiyle gastroenteroloji kliniğine başvuran 93 yaşında erkek hastanın yapılan bdominal ultrasonografi tetkikinde pankreas baş kesiminde kitle izlendi. Daha sonra çekilen dinamik abdominal BT tetkikinde pankreas başında 4.3x3.2x2.7 cm boyutta lobüle konturlu, milimetrik kistik alan içeren, arteriyel ve portal fazda belirgin kontrastlanan hipervasküler solid kitle tespit edildi. Kitleden endsokopik ultrason eşliğinde yapılan biyopsi sonucu PanNET ile uyumlu geldi. İleri yaş ve genel durum bozukluğu nedeniyle operasyon düşünülmeyen hastanın palyatif tedavisi için girişimsel radyoloji ünitesine alındı. Endovasküler embolizasyon için bu hasta da ciddi aterosklerotik vasküler yapı nedeniyle aksiller arterden giriş yapıldı. Lokal anesteziyi takiben aksiller artere 18 G iğne ile girildikten sonra kısa vasküler kılıf yerleştirildi. Daha sonra 0.035 hidrofilik guide wire ile vertebral katater ile arkus aorta ve oradan inen aortaya ilerlendi. Opak madde verilerek görüntüler alındı. Kitlenin gastrodoudenal arter, çöliak kökten orjin alan ince dallar ile süperior mezenterik arterden orjin alan jejunal arter dallarından beslendiği ve süperior mezenterik vene drene olduğu anlaşıldı. Proksimal jejunal artere 100-300 ve 300-500 mikron büyüklüğündeki Bead Block Embolizan partiküller ile başarılı bir şekilde embolize edildi. Embolizasyon sonrası alınan görüntülerde kitlenin devaskülarize olduğu gözlendi. Kontrolde hastanın ağrı şikayetinde belirgin azalma oldu.



A B C

Resim 2: 93 yaşında erkek hastada dinamik abdominal BT incelemesinde arteriyel fazda pankreas başında solid kitle izleniyor(A). Angiografik görüntülerde kitlenin hipervasküler olduğu (B)ve embolizasyon işlemi sonrası devaskülarize olduğu görülüyor(C).

TARTIŞMA

PanNET'ler sporadik olarak tek bir kitle olabileceği gibi, multiple endokrin neoplazi tip 1, Von Hippel - Lindau sendromu, Nörofibromatozis tip 1, tuberoskleroz gibi genetik sendromlarla birlikte birden fazla sayıda olabilirler (Lewis, Lattin, Paal. 2010:1461). PanNET' ler fonksiyonel ve non-fonksiyonel olarak iki gruptur. Klinik sendromlar ile birlikte ise fonksiyonel, birlikte değil ise non-fonksiyonel olarak adlandırılırlar. Fonksiyoneller; insülinoma, gastrinoma, glukagonoma, vipoma, somatostatioma'dır. Bunlarla ilişkili insülin, gastrin, glukagon, vazoaktif intestinal peptit gibi hormonlar salgılayabilirler. Fonksiyonel olanlardan insülinoma ve gastrinoma sık görülürler. PanNET'ler 1 cm'den küçük olabileceği gibi 20 cm'den büyük boyutta da olabilirler ancak sıklıkla 1-5 cm arası boyutlardadır. Fonksiyonel PanNET'ler genellikle 2 cm' den küçükken saptanırken non-fonksiyonel olanlar ise daha büyük boyuta ulaşabilirler. Olgularımızda herhangi bir hormon salınımı veya bununla ilişkili semptom olmadığından non-fonksiyonel olarak kabul edildi. Non-fonksiyonel PanNET'ler karın ağrısı, kilo kaybı, abdominal kitle ve kitle basısına sekonder sarılık şikayetleriyle başvururlar. Gullo ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada hastaların 55 yaşının üstünde ve kadın dominansisi olduğunu saptadı (Gullo, Migliori, Falconi, 2003:2435). Bizim olgularımız da karın ağrısı şikayetiyle başvurmuştu ve 55 yaş ve üzeriydi.

PanNET için başlangıç tanısal görüntüleme testi; kontrastlı 4 faz BT taramadır. Pankreas tümörlerini saptamak için BT'de en çok kabul gören protokol; prekontrast, pankreatik ve portal venöz fazda elde olunan görüntüler ile oluşturulur. Pankreatik faz için 40-50 sn, portal faz için ise 65-70 sn gecikme süresi önerilir. Nöroendokrin tümör ise adenokarsinomdan farklı olarak hipervasküler dir. Nöroendokrin tümör şüphesi olan ve arteriyel invazyon değerlendirilmesinin ön planda olduğu düşünülen olgularda ise arteriyel fazın da (20-25 sn) protokole eklenmesi önerilir. 65-70.sn'de elde olunan portal faz hipovasküler karaciğer metastazlarının saptanması için önemlidir (Yıldırım 2019 :106). Hepatik metastazlar halka benzeri kontrast tutarlar. BT'de küçük tümörler homojen olma eğilimindedir, daha büyük tümörlerde yaygın olarak heterojen olup kistik alanlar, nekroz ve kalsifikasyon içerir. Tanıda kullanılacak diğer modalite manyetik rezonanstır (MR). Normal pankreas T1A sekansta hiperintens izlenir. PanNET'ler pankreasa oranla yağ baskılı ve baskısız T1A sekanslarda hipointens , T2A sekanslarda izo-hiperintens izlenirler. MR görüntüleme multifazik BT ile benzer sensitiviteye sahiptir.

Görüntüleme olarak PanNET'lerin benign ya da malign mi olduğunu ayırt etmek zor olsa da 3 cm'den büyük tümör boyutu, kompleks kistik değişiklik, kalsifikasyon, vasküler invazyon, pankreatik kanal genişlemesi ve lenfadenopati varlığı malignite lehinedir. Bizim olgularımızda da tümör boyutu 3 cm'den büyük ve kistik değişiklik içeriyordu. Bir olguda kalsifikasyon ve karaciğere metastaz vardı.

PanNET'lerin ayırıcı tanısında pankreastaki diğer hipervasküler lezyonlar düşünülmelidir. Mikrokistik seröz kistadenom, hipervasküler metastaz ve intrapankreatik aksesaur dalaklar (Türkoğlu, Bostancı, Ereren,

Yamak, Ökten, Akoğlu 2013:420). Nadir bir diğer hipervasküler lezyon da pankreatik arterio-venöz malformasyondur (Nicolaidou, Xinou , Papakotoulas , Philippides , Panagiotopulou-Boukla . 2018: 306) .

PanNET'lerde ekstrapankreatik invazyon ve metastaz kötü prognoz kriterleridir. Ayrıca lezyon boyutunun 2-4 cm den büyük olması, vasküler ve nöral invazyon bulunması, nekroz varlığı, mitoz sayısının yüksek olması gibi kriterlerde prognozu etkiler (Lewis, 2010:1462).

Tedavide metastaz olmayan PanNET ler için cerrahi rezeksiyon tek küratif tedavidir. Fonksiyonel PanNET'lerin yol açtığı klinik tablo uzun bir süredir somatostatin analoglarıyla (SSA) tedavi edilmektedir. Gastrinomalar için proton pompa inhibitörleri veya insülinomalı hastalar için beslenme rehberliği veya diazoksit gibi daha spesifik modaliteler kullanılabilir. Ancak hastalık progresyonunda hasta yönetimi daha karmaşık bir hal almakta ve alternatif tedavilerin seçiminin hem sağkalım hem de hayat kalitesi üzerinde önemli etkisi olmaktadır. Karaciğer metastazlarında uygulanması gereken optimal tedavi belirli değildir. Cerrahi rezeksiyon, radyofrekans ablasyon (RFA) veya kemoembolizasyon tercih edilebilir. Ekstrahepatik metastazlarda, daha yaygın hastalık vakalarında sistemik medikal tedavi için peptid reseptör radyolüklid tedavisi kullanılabilir. Kapesitabin ve temozolomid (CAPTEM) kombinasyonun genel ve progresyonsuz sağkalımı önemli ölçüde iyileştirdiği yakın zamanda bildirilmiştir. Kötü bir şekilde farklılaşmış ve sıklıkla hızla ilerleyen bir klinik seyri olan PanNET hastaları için sisplatin ve etoposid kombinasyon kemoterapisi veya analogları önerilmektedir (Akirov, Larouche, Alsherhi, Asa, Ezzat.2019:828).

Son çalışmalar ilerleyici ve semptomatik hastalar için embolizasyon tedavilerini de önermektedir (Chen, Wileyto, Soulen.2018:390). Biz olgularımızda PanNET için 100-300 ve 300-500 mikron büyüklüğünde partiküller kullanalarak embolizasyon gerçekleştirdik. Hastaların ağrı şikayetlerinde belirgin azalma oldu.

SONUÇ

PanNET'ler pankreastaki en sık hipervasküler lezyonlardır. BT incelemede pankreasta arteriyel fazda belirgin kontrastlanan kitle görüldüğünde PanNET akla gelmelidir. BT sadece kitleyi değil ekstrapankreatik yayılımı, vasküler invazyonu ve karaciğer metastazları da gösterir. PanNET'ler her ne kadar yavaş büyüyen tümörler olsalar da başlangıç veya hastalık sürecinde metastaz saptanmasından sonra sağkalım oranı oldukça düşüktür. PanNET ve karaciğer metastazları için tedavide cerrahi rezeksiyon, RFA ve kemoembolizasyonun yanı sıra diğer embolizasyon teknikleri de bir seçenek olarak akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, Petersen GM.Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. Ann Oncol 2008;19: 1727-33.

1. Hidalgo M. Pancreatic cancer. N Engl J Med, 2010, 362(17): 1605–1617.

2. Fletcher JG, Wiersema MJ, Farrell MA, Fidler JL, Burgart LJ, Koyama T, et al. Pancreatic malignancy: value of arterial, pancreatic, and hepatic phase imaging with multi-detector row CT. Radiology 2003;229: 81-90.

3. Kondo H, Kanematsu M, Goshima S, Miyoshi T, Shiratori Y, Onozuka M, et al. MDCT of the pancreas: optimizing scanning delay with a bolus-tracking technique for pancreatic, peripancreatic vascular, and hepatic contrast enhancement. AJR Am J Roentgenol 2007;188: 751-6.

4. Lewis RB, Lattin GE Jr, Paal E. Pancreatic endocrine tumors: radiologic-clinicopathologic correlation. Radiographics 2010;30: 1445-64.

5. Gullo L, Migliori M, Falconi M, et al. Nonfunctioning pancreatic endocrine tumors: a multicenter clinical study. Am J Gastroenterol 2003;98(11): 2435–2439.

6. Yıldırım T.Pankreas ÇKBT Çekim Protokolleri Trd Sem 2019; 7: 105-110.

7. Türkoğlu M,Bostancı E,Ereren M,,Yamak S,Ökten R, Akoğlu M.Pankreatik endokrin tümörü takit eden intraparankimal aksesuar dalak. Cumhuriyet Tıp Derg 2013; 35: 419-422.

8. Nicolaidou O, Xinou E, Papakotoulas P, Philippides A, Panagiotopulou-Boukla D.Pancreatic arteriovenous malformation mimicking pancreatic neoplasm: a systematic multimodality diagnostic approach and treatment. Radiol Case Rep. 2018 Apr;13 (2):305-309.

9. Akirov A, Larouche V, Alsherhi S, Asa SL, Ezzat S.Treatment Options for Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Cancers 2019 Jun ;11(6):828 doi:10.3390 /cansers11060828

10. Chen JX, Wileyto EP, Soulen MC. .Randomized Embolization Trial for NeuroEndocrine Tumor Metastases to the Liver(RETNET):study protocol for a randomized controlled trial. Trials 2018;19: 390.

Presentation ID/Sunum No= 349

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Primer Santral Sinir Sistemi Lenfomalarına Genel Bir Bakış

Exp. Dr. Tahsin Ülgen[1]
[1]*University of Health Sciences İzmir Bozyaka Education and Research Hospital*

Giriş: Primer Santral Sinir Sistemi Lenfomaları (PSSL), vücutta başka bir organda primer odak olmadan beyin, orbita , omurilik ve (BOS) beyin omurilik sıvısıyla sınırlı, ekstra nodal Hodgkin dışı lenfoma'nın çok nadir görülen bir şekli olarak tanımlanmıştır.

PSSL'ları diğer beyin tümörlerinden farklı olarak , genelde hem radyoterapiye hemde kemoterapiye olumlu cevap verir, ancak santral sinir sistemi dışındaki lenfomalarla karşılaştırıldığında hayatta kalma şansı daha düşüktür. PSSL yüksek dereceli Hodgkin dışı B hücreli neoplazm, çoğunlukla büyük hücreli yada immünoblastik tiptir. Beyinde, leptomeninks'te, omurilikte veya gözlerde ortaya çıkabilir ,belirğin olarak CNS ile sınırlı kalır; ve çok nadiren sinir sisteminin dışına yayılır. PSSL'larının tüm ekstra nodal lenfomalar içinde görülme sıklığı yaklaşık olarak %2 civarındadır.Son 2-3 dekatta yıllar içerisinde bir artış eğilimi gösterdiği bilinmektedir. Merkezi sinir sistemi içindeki oranları %1'lerden %5 kadar artış gösterdiğini bildiren yayınlar vardır. Temel olarak bu artışın nedenlerine bakıldığında AİDS'e ve transplantasyon hastalarında kullanılan immünsüpressör ilaçlara bağlanmaktadır. Kortikosteroid tedavisi alan hastalarda lenfomalar hızla ortada kaybolabilmektedir, bu yüzden hayalet hücreli tümör veya kaybolan tümör olarak adlandırılmıştır.

Amaç: PSSL'larına genel bir bakış yaparak başvuru şikayeti, tümör lokalizasyonu ve radyolojik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Egitim Araştırma Hastanesinde 2013 ile 2019 tarihleri arasında Beyin Cerrahi Kliniğinde PSSL nedeniyle tanı konan hastalar değerlendirmeye alınmıştır.

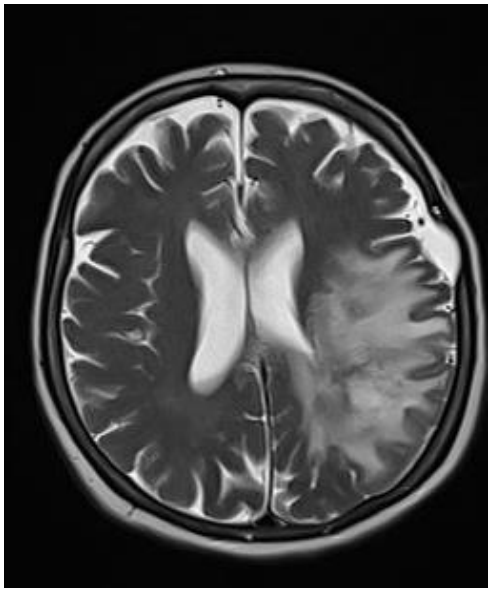
Bulgular : Klinigimizde 13 hasta opere edilmiş olup bunların 5'i Erkek ,8 'i kadındır. Olgular 47-76 yaş aralığında ve ortalama yaş 63.1 saptanmıştır. Bu hastaların hiçbirinde Santral Sinir sistemi dışında tutulum saptanmamıştır. Bir hasta renal transplantasyon nedeniyle immunsüpressör kullanmaktaydı. Tümör Lokalizasyonuna bakıldığında 1 hastada talamusta, 6'sı paryetal bölgede, 2 si temporal, 1 ventrikul içi ,1 putaminal, 2'si frontal bölgede saptanmıştır.

Tümör lokalizasyonu	Hasta Sayısı
Talamus	1
Paryetal	6
Temporal	2
Ventrikül İçi	1
Putaminal	1
Frontal	2

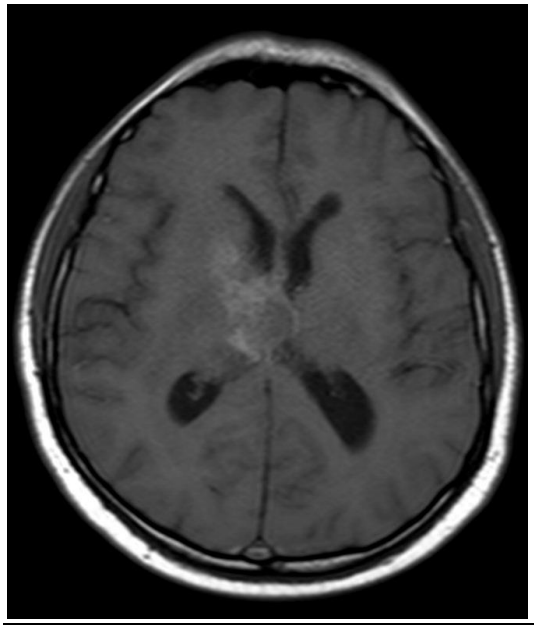
Başvuru şikayeti olarak hemiparezi , monoparezi, baş ağrısı, baş dönmesi, dengesizlik, konuşmada zorluk, yürüme güçlüğü, nöbet geçirme, bilinç ve oryantasyon bozuklukları görülmüştür.. Hastaların bazılarında bu şikayetlerin birkaçı bir aradaydı.

Başvuru şikayetleri	Hasta sayısı
Hemiparezi	1
Monoparezi	2
Baş ağrısı	3
Konuşmada Zorluk	1
Yürüme Güçlüğü	3
Nöbet Geçirme	1
Bilinç bozukluğu	2
Baş Dönmesi	2
Dengesizlik	1
Oryantasyon Bozukluğu	1

Beyin MRG'lerde diffüzyon kısıtlığı , kolin pikinde yükselme, ve perfüzyon artışı dikkati çekmiştir.



Şeki1:T2 agırlıklı Kranyal MRGde sol Paryetal Bölgede geniş ödeme yol açmış kitle imajı izlenmektedir.



Şekil2:Ventrikül içi yerleşmiş kitle imajı

Hastalar kraniotomi yoluyla ve nöronavigasyon eşliğinde gros total tümör rezeksiyonu yapılmıştır. Peroperatif ek nörodefisit saptanmadı. Patolojik incelemede Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma saptandı. Tüm hastalar postoperatif Onkoloji tarafından Radyoterapi ve Kemoterapiye yönlendirildi.

Tartışma ve sonuç:PSSL sistemik tutulum olmadan Santral sinir sisteminde görülen kötü prognoza sahip nadir görülen bir lenfoma tipidir.(1) PSSL'larının %95'ten fazlası diffüz B hücreli lenfomalar olup en sık görülen tiptir, ve son derece agresif bir tümör türüdür (2,3) Bizim olgularımızdaki tüm hastaların patolojiside B hücreli diffüz PSSSL lenfoma olarak saptandı.Bu grup tümörler radyosensitif tümörler olup total beyin ışınlanması önerilmektedir .genel olarak tümörün total çıkarılması önerilmez.

Bir olguda renal transplant yapılması nedeniyle immün süppresör kullanmaktaydı. .Sistemik olarak kemoterapi ve radyoterapiye rağmen ortalama yaşam süresi kaynaklarda 10-18 ay arasında değişmektedir.

.İntrakranyal kitle saptanan hastalarda kortizon verilirken PSSL lenfoma şüphesi varsa her zaman akılda tutulmalı ve tümörün kaybolabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Preop kitlesi olan hastaların radyolojik ve klinik özellikleri göz önünde bulundurularak PSSL akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelime :Primer Ssantral Sinir Sistemi Lenfoması, Hayalet tümör, MRG

Kaynaklar

1-Rubenstein J, Ferrei AJ, Pittaluga S. Primary lymphoma of central nervous system :epidemiology, pathology and current approaches to diagnosis and prognosis and treatment .Leuk Lymphoma.2008;49(Suppl1):43-51

2- Wang J, Guo Z, Ma E ,Xing D, Qui B O , Wang Y. Diagnosis and treatment of primary central nervous systemlymphoma: a report of nine cases and literatüre review.Oncolett.2015:9:1795-801

3-Bhagavatti S and Wilson JD:Primary central nervosus system lymphoma.Arch Pathol Lab Med. 2008;132:1830-

Presentation ID/Sunum No= 376

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Testis Tümörleri: 3 Yıllık Retrospektif Çalışma

Büşra Yaprak Bayrak, Aziz Hakkı Civriz

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmit, Kocaeli, Türkiye.

Özet

Giriş:Testis kanseri,nadir görülmekle birlikte önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.Testis kanseri görülme sıklığı,dünya çapında giderek artmaktadır.Tam olarak nedeni bilinmemektedir.Amacımız,testis karsinomu nedeniyle orşiektomi yapılıp tanı konulan hastaların klinik-histopatolojik bulgularını inceleyip,güncel literatür eşliğinde analiz sonrası elde ettiğimiz oranlarımızla karşılaştırmaktır.Materyal-Metod:2017-2020 arasında,orşiektomi materyalleri retrospektif olarak incelendi.70 olgu çalışmaya dahil edildi. Bulgular:Tümör yaş ortalaması 32,4'tü.29 hastada mikst germ hücreli tümör;27 hastada pür seminom,4'ünde leyding hücreli tümör,4'ünde Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma, 3'ünde akut myeloid lösemi,1'inde matur kistik teratom,1'inde mezotelyoma,1'inde seröz borderline tümör saptandı.Ortalama tümör çapı 4,2cm'di.Mikst germ hücreli tümörlerde en çok saptanan embriyonel komponent olup, diğerleri sırasıyla Yolk Sac tümörü, teratom, seminom, koryokarsinomdu.Bu tümörlerin ortalama yaşı 26,8 olup tümör çapı 4,4'tü.Lokalizasyona baktığımızda ise 15 sağ, 14 sol testis yerleşimliydi.Lenfovasküler invazyon 5 hastada mevcuttu.Çevre yapılara tümör invazyonu 9'ında saptandı.Seminomun görülme yaşı ortalama 33,7'ydi.Tümör çapı ortalama 4,4'tü.12'sinde çevre dokulara,2'sinde lenfovaskuler invazyon mevcuttu.Mikst germ hücreli tümör,seminom dışında lenfovasküler invazyon içeren yoktu.Leyding hücreli tümör tanılı 5 olguda yaş ortalaması 42,4 ve tümör çapı yaklaşık 1,4'tü.Çevre dokulara invazyon saptanmadı.Tartışma:Testisin malign tümörleri nadir olup,genç erkeklerin hastalığıdır.Görülme yaşı ortalama 33,1'dir.Bizim olgularımız 32,4 yaş ortalamasına sahipti.Testisin en sık rastlanan tümörü güncel literatürde seminomlardır fakat bizim çalışmamızda mikst germ hücreli neoplazi sıklığı daha fazladır.Seminomun daha sıklıkla sağ taraf lokalizasyonlu saptandığı bildirilse de olgularımızda literatürden farklı olarak sağ-sol yerleşimi eşit sıklıkta izlenmiştir.Çalışmalarda mikst germ hücreli tümörlerdeki çevre testis komponentlerine, lenfovaskuler yapılara invazyonun nüks ihtimalini arttırdığı gösterilmiştir.Embriyonel karsinom yüzdesinin yüksekliği de nüks ihtimalini artırdığı söylenmektedir.Bizim olgularımızın 7'sinde çevre testise,5'inde lenfovaskuler invazyon vardı.21 hastada embriyonel karsinom komponenti mevcuttu.5'ünde batın içi lenf nodu metastazıyla nüks görüldü,diğer olguların takibi ise devam etmektedir.Sonuç:Testis kanseri,hem görülme sıklığı hem de kanser ölümleri açısından nadir görülen bir kanser nedenidir.Çoğu testis kanseri erken aşamada teşhis edilir ve ileri evre hastalığı olanlarda bile beş yıllık sağ kalım oldukça düşüktür.Hasta takibi ve tedavi yönetiminin sağlanmasında,histopatolojik inceleme,tümör evresinin saptanması,tümör tip tayini ve prognostik faktörler açısından oldukça önemlidir.

Anahtar kelimeler: Histopatoloji; germ hücreli tümör; germ hücreli dışı tümör; malignite; orşiektomi.

Giriş:

Testis kanseri, tüm kanserler arasında sıklık olarak nadir görülse de önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Özellikle sosyoekonomik durumu daha yüksek olan erkeklerde daha yaygındır.[1] Testis kanseri görülme sıklığı, (iyileştirilmiş tanı teknikleri, kriptorşidizm, HIV enfeksiyonu ve fetal östrojene maruz kalma gibi bilinen risk faktörlerinin ortadan kaldırılma çabalarına rağmen) dünya çapında giderek artmaktadır. Tam olarak nedeni bilinmese de testisin normal aktivitesini ve hücresel gelişimini bozup hormonal dengesizliklere

yol açabilen çevresel faktörler veya poliklorlu bifenil, polivinil klorür, sigara ve tetrahidrokannabinol gibi etkenlere maruziyet öne sürülmüştür.[1-3]

Bu retrospektif çalışmamızdaki amacımız, testis karsinomu nedeniyle orşiektomi yapılıp tanı konulan hastaların klinik-histopatolojik bulgularını, yaşlarını, tiplerini, lokalizasyonlarını, çevre dokulara invazyon yapıp-yapmadıklarını inceleyip, analiz sonrası, güncel literatür eşliğinde elde ettiğimiz oranlarımızla karşılaştırmaktır.

Materyal- Metod:

Kasım 2017 ile Kasım 2020 arasında, testiste kitle nedeniyle opere edilen ve patoloji bölümüne gönderilen orşiektomi materyallerinin raporları retrospektif olarak incelendi, hasta yaşları, cinsiyetleri, tümör tipleri, lokalizasyonları, çevre yapılara invazyonunu gibi veriler kaydedildi. 70 olgu çalışmaya dahil edildi. Atrofik testis ve dış merkezde yapılan orşiektomiler çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular:

Hastalarımız 16-75 yaş arası olup ortalamaları 32,4 idi.

Tümörün histopatolojik tipine baktığımızda 29 hastada mikst germ hücreli tümör; 27 hastada pür seminom, 4'ünde leyding hücreli tümör, 4'ünde Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma, 3'ünde akut myeloid lösemi infiltrasyonu, 1'inde matur kistik teratom, 1'inde mezotelyoma, 1'inde seröz borderline tümör saptandı. Kitle boyutları 0,6 ile 12,5 cm arasında değişmekte olup ortalama tümör çapı 4,2cm idi.

En genç hasta 16 yaşında olup Akut Myeloid Lösemi infiltrasyonu nedeniyle radikal orşiektomi uygulandı. En yaşlı hasta 75 yaşında olup, Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL) nedeniyle opere edildi.

Mikst germ hücreli tümörlerde en çok saptanan komponent embriyonel komponent (21) olup, diğerleri sırasıyla Yolk Sac tümörü (20), teratom (17), seminom (11), koryokarsinom (10) idi. Bu tümörlerin görüldüğü ortalama yaş 26,8 olup tümör çapı 4,4 idi. Tümörün lokalizasyonuna baktığımızda 15 hastada sağ, 14 hastada ise sol testis yerleşimliydi. Lenfovasküler invazyon 5 hastada mevcuttu. Çevre yapılara (rete testis, spermatik kord, tunica albigunea) tümör invazyonu ise 9 hastada saptandı ve bu olguların tümünde embriyonel karsinom komponenti bulunmaktaydı.

Seminomun görülme yaşı ise ortalama 33,7'ydi. Ortalama tümör çapı 4,4'tü. 12'sinde çevre dokulara ve yalnızca 2 olguda lenfovaskuler invazyon mevcuttu.

Mikst germ hücreli tümör ve seminom dışında lenfovasküler invazyon içeren hasta yoktu.

Leydig hücreli tümör tanısı alan 5 olguda yaş ortalaması 42,4 ve tümör çapı yaklaşık 1,4 idi. Çevre dokulara invazyon ise saptanmadı.

Tartışma:

Testisin malign tümörleri nadir olup, testis tümörü diğer birçok kansere kıyasla genç erkeklerin hastalığıdır.[3,4] Beş yıllık rölatif sağ kalım oranı %95,3'dür. Mortalite sıklıkla 20-34 yaş arası erkeklerde görülür ve ortalama ölüm yaşı 41'dir.[3-5] Görülme yaşı 15-34 yaş olup ortalama 33,1'dir. Bizim olgularımız da literatüre benzer şekilde 32,4 yaş ortalamasına sahipti.

Testis tümörleri Dünya Sağlık Örgütüne göre "Germ hücreli neoplazi in-situ ilişkili Germ Hücreli Tümörler, Germ hücreli neoplazi in-situ ilişkisiz Germ Hücreli Tümörler, Seks Kord Stromal Tümörler, Kombine Seks kord stomal tümörler ve Germ Hücreli Tümör, Diğer Tümörler (Over yüzey epiteli benzeri tümörler, hemanjiom vs.), Hematolenfoid Tümörler, Toplayıcı kanalların ve Rete Testisin tümörleri" şeklinde sınıflandırılır.[4] Sınıflamaya göre testisin en sık rastlanan tümörü ise, güncel literatürde seminomlardır fakat bizim çalışmamızda mikst germ hücreli neoplazi sıklığı daha fazladır. Sonra seminom görülmektedir. Seminomun daha sıklıkla sağ taraf lokalizasyonlu saptandığı bildirilse[5] de olgularımızda literatürden farklı olarak sağ-sol yerleşimi eşit sıklıkta izlenmiştir. Yapılan çalışmalar, mikst germ hücreli tümörlerdeki çevre testis komponentlerine ve lenfovaskuler yapılara invazyonun nüks ihtimalini arttırdığı gösterilmiştir. Embriyonel karsinom yüzdesinin yüksekliği de nüks ihtimalini artırmaktadır.[6] Bizim olgularımızın 7'sinde çevre testis komponentlerine,5'inde lenfovaskuler invazyon vardı. 21 hastada embriyonel karsinom komponenti mevcuttu. 5 hastada batın içi lenf nodu metastazıyla nüks görüldü, diğer olguların takibi ise devam etmektedir.

Testis lenfomaları, diğer testis tümörlerinin aksine daha ileri yaşta, 50 yaş üzerinde görülür.[7-11] Testiste görülen lenfomalar genellikle Non-Hodgkin Lenfoma şeklindedir ve en sık görülen alt tipi de Diffüz Büyük

B Hücreli Lenfomadır. [8] Literatüre uygun olarak testiste görülen 3 lenfoma (DBBHL) olgumuzun yaş ortalamasını 67 idi. 3 olgumuz da DBBHL tanısı aldı.

Testis tümörlerinin erken tanısı önem arz etmektedir. Genellikle semptom vermeyen bu tömörleri tespit etmedeki en önemli tanı aracı, özellikle genç yaştaki hastalarda testis muayenesidir. Geç tanı alan olgularda primer testis tümörü kaybolup, sadece lenf nodu metastazı ile kliniğe başvuru olabilmektedir. Büyük çoğunlukla ağrısız fakat palpabl testis kitlesi şeklinde presente olan testis tümörlerinin erken tanısıyla, radikal orşiektomi ile sonuçlanan tedavi protokolleri yerine parsiyel rezeksiyonlarla kür sağlanabileceğini bildirilmektedir.[6] Çalışmamızdaki hastaların tümör çapına bakıldığında ortalama 4,2cm idi. Testisin normal boyutları düşünüldüğünde, bu durum bize tümör dikkat çekici boyuta gelene kadar, rutin önerilen, hastanın kendi kendine de rahatlıkla yapabileceği testis muayenesinin sıkça yapılmadığını göstermektedir.

Sonuç:

Testis kanseri, hem görülme sıklığı hem de kanser ölümleri açısından nadir görülen bir kanser nedenidir. Nedeni net bilinmemektedir ve mevcut kılavuzlar bu hastalık için taramayı tavsiye etmektedir. Çoğu testis kanseri erken aşamada teşhis edilir ve ileri evre hastalığı olanlarda bile beş yıllık sağ kalım oldukça düşüktür. Hasta takibi ve tedavi yönetiminin sağlanmasında, histopatolojik inceleme, tümör evresinin saptanması, tümör tip tayini ve prognostik faktörler açısından oldukça önemlidir.

Kaynaklar:

1. Stevenson SM, Lowrance WT. Epidemiology and Diagnosis of Testis Cancer. Urol Clin North Am. 2015 Aug;42(3):269-75. doi: 10.1016/j.ucl.2015.04.001. Epub 2015 Jun 11. PMID: 26216814.
2. Smith S, Janitz A, Campbell J. Epidemiology of Testicular Cancer in Oklahoma and the United States. J Okla State Med Assoc. 2016 Jul-Aug;109(7-8):385-390. PMID: 27885307; PMCID: PMC5119752.
3. Baird, D. C.; Meyers, G. J.; Hu, J. S. Testicular Cancer: Diagnosis and Treatment. Am. Fam. Physician 2018, 97 (4), 261–268.
4. Moch, H.; Cubilla, A. L.; Humphrey, P. A.; Reuter, V. E.; Ulbright, T. M. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. Eur. Urol. 2016, 70 (1), 93–105. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.029.
5. Cook, M. B.; Akre, O.; Forman, D.; Madigan, M. P.; Richiardi, L.; McGlynn, K. A. A Systematic Review and Meta-Analysis of Perinatal Variables in Relation to the Risk of Testicular Cancer—Experiences of the Son. Int. J. Epidemiol. 2010, 39 (6), 1605–1618. https://doi.org/10.1093/ije/dyq120.
6. Cheng, L.; Albers, P.; Berney, D. M.; Feldman, D. R.; Daugaard, G.; Gilligan, T.; Looijenga, L. H. J. Testicular Cancer. Nat. Rev. Dis. Primer 2018, 4 (1), 1–24. https://doi.org/10.1038/s41572-018-0029-0.
7. Smith, Z. L.; Werntz, R. P.; Eggener, S. E. Testicular Cancer: Epidemiology, Diagnosis, and Management. Med. Clin. North Am. 2018, 102 (2), 251–264. https://doi.org/10.1016/j.mcna.2017.10.003.
8. Vitolo, U.; Ferreri, A. J. M.; Zucca, E. Primary Testicular Lymphoma. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2008, 65 (2), 183–189. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2007.08.005.
9. Kawai T, Tanaka Y; Cancer Registration Committee of the Japanese Urological Association. Clinical characteristics of testicular germ cell tumors in patients aged 50 years and older: A large-scale study from the Cancer Registration Committee of the Japanese Urological Association. Int J Urol. 2017 Feb;24(2):124-128. doi: 10.1111/iju.13268. Epub 2016 Dec 4. PMID: 27915468.
10. Schaffar R, Pant S, Bouchardy C, Schubert H, Rapiti E. Testicular cancer in Geneva, Switzerland, 1970-2012: incidence trends, survival and risk of second cancer. BMC Urol. 2019 Jul 10;19(1):64. doi: 10.1186/s12894-019-0494-0. PMID: 31291913; PMCID: PMC6621969.
11. Ghazarian AA, Rusner C, Trabert B, Braunlin M, McGlynn KA, Stang A. Testicular cancer among US men aged 50 years and older. Cancer Epidemiol. 2018 Aug;55:68-72. doi: 10.1016/j.canep.2018.05.007. PMID: 29807233; PMCID: PMC6668029.

Presentation ID/Sunum No= 351

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Primer Akciğer Adenokarsinomu ile Skuamöz Hücreli Karsinom Ayırımında ve Akciğerin Metastatik Adenokarsinomlarında P40, P63, MAdL ve TTF-1'in Rolü

Uzm. Dr. Naile Kökbudak[1], Uzm Dr. Gülşah Şafak Örkan[2], Prof.Dr. Lema Tavlı[3]
[1]Konya Numune Hastanesi
[2]Kastamonu Eğitim Araştırma Hastanesi
[3]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi

Akciğer kanseri (AK) kadın ve erkekte en sık görülen ve en fazla ölüme yol açan kanser tipidir. AK klinik tedavi ve prognoz açısından küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak sınıflandırılır.

KHAK kemoterapiye duyarlı olup erken evreler dışında cerrahinin prognoza etkisi yoktur. Diğer tiplerde ise erken evrelerde esas tedavi cerrahi olup onkolojik tedaviler de eklenebilir.

Akciğer tümörleri arasında en sık görülenler akciğer karsinomlarıdır (%90-95). Bunu %5 oranıyla karsinoid tümör, %2-5 oranıyla da diğer tümörler takip eder.

Karsinomların görülme sıklıkları ise SHK (%25-40), ADK (%25-40), KHAK (%20-25) ve büyük hücreli karsinom için (%10-15) olarak belirlenmiştir.

SHK değişik derecelerde keratinizasyon ve hücresel bağlantılar oluşturan epitelyal hücrelerin oluşturduğu malign bir tümördür. Keratinizasyon özellikle iyi diferansiye tümörlerde keratin incileri oluşturacak tarzda görülürken az diferansiye olanlarda tek hücre keratinizasyonu şeklinde görülebilir ya da hiç görülmeyebilir. ADK ise glandüler diferansiasyon ve müsin üretimi içerebilen epitelyal hücrelerle karakterize malign bir tümördür. Ancak az diferansiye karsinomlarda ve özellikle küçük biyopsilerde SHK ve ADK ayırıcı tanısı oldukça güç olabilmektedir.

Tedavideki farklılıktan dolayı olgularda kesin ayırıcı tanı önemlidir, bazen kullanılan çeşitli immunohistokimyasal (İHK) belirteçlere rağmen zorluklar yaşanmaktadır. Bu aşamada histopatolojik kriterler esas alınmakla birlikte ilave İHK yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmada primer akciğer adenokarsinomu (ADK), skuamöz hücreli karsinom (SHK) ve akciğerde metastatik ADK tanısı almış 62 olguda yeni geliştirilen bir İHK belirteç olan MAdL, rutinde sıkça kullandığımız p63 ve TTF-1 ile p63'ün bir izoformu olan p40 ekspresyonlarının tanısal değerleri ve birbirlerine olan üstünlükleri araştırıldı.

İstatistiksel olarak verilerin (testin) validitesi ölçüldü. Bu sayede; spesifite, sensivite, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerlerle, yalancı negatif ve yalancı pozitif değerler hesaplandı.

Olgu Seçimi

Bu tez çalışmasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde bulunan Mart 2010-Mayıs 2015 yılları arasında akciğer TTİİAB'de, bronkoskopik biyopsilerde ve lobektomi materyallerinde SHK, primer ADK ve metastatik ADK tanısı almış olan olgular tespit edildi. Bu olgulardan parafin bloklarına ulaşılabilen ve İHK boyama yapmaya uygun 62 olgu çalışma kapsamına alındı. Hastalara ait bilgiler arşivde bulunan patoloji raporlarından elde edildi.

Histopatolojik İnceleme

Seçilen olgulara ait %10'luk formaldehit solüsyonu ile tespit edilmiş ve rutin doku takibi ile hazırlanmış parafin bloklardan elde edilen Hematoksilen-Eozin (H&E) boyalı preparatlar yeniden değerlendirildi.

İmmunohistokimyasal İnceleme

İHK inceleme için tümörü en iyi yansıtan ve tümörle birlikte çevre akciğer dokusunu da içeren kesitlere ait parafin bloklar seçildi ve seçilen parafin bloklardan pozitif şarjlı lamlara İHK boyama yapmak üzere 4-5 mikron kalınlığında yeni kesitler alındı.

Bu lamlara alınan doku örnekleri deparafinizasyon için 60 C°'de bir gece etüvde bekletildikten sonra otomatik yöntemle (VENTANA, Bench Mark XT) boyandı.

Otomatik boyama yapılan kesitlere, primer antikor aşamasında;

MAdL için 1/100 oranında dilue edilmiş konsantre MAdL Antibody,

TTF-1 için 1/50 oranında dilue edilmiş konsantre TTF-1 Antibody,

p63 için 1/100 oranında dilue edilmiş konsantre p63 Antibody,

p40 için 1/100 oranında dilue edilmiş konsantre p40 Antibody

uygulandı.

İmmunoreaktivitenin Değerlendirilmesi

Preparatlar ışık mikroskobunda (Olympus BX51, Japan) değerlendirildi.

MAdL için sitoplazmik membranöz boyanma, p40, p63 ve TTF-1 için nükleer boyanma pozitif olarak kabul edildi.

Değerlendirme için tümöral sahada ve tümör dışı akciğer dokusunda boyanmanın en fazla olduğu alanlar seçildi, 40'lık büyütmede 1000 tümör hücresi sayılarak pozitif boyanan hücre sayısı saptandı ve oranı yüzde olarak belirlendi.

p40, p63 ve TTF-1 için boyanma yaygınlığı dikkate alınırken MAdL için boyanma yoğunluğu dikkate alındı.

p40,p63 ve TTF-1 için boyanma yaygınlığı:

(-) : %0 hiç boyanma yok

(+) : %0-25'inde boyanma var

(++) : %25-50'sinde boyanma var

(+++) : %50-75' inde boyanma var

(++++) : %75'ten fazlasında boyanma var şeklinde değerlendirildi.

MAdL boyanma yoğunluğu:

(-) : %0 hiç boyanma yok

(+) : zayıf boyanma var

(++) : orta derecede boyanma var

(+++) : kuvvetli boyanma var şeklinde değerlendirildi.

Tüm boyamalar için %0 boyanma negatif kabul edilirken 1(+) ve 2(+) boyanmalar düşük yoğunlukta boyanma kabul edildi.

p40, p63 ve TTF-1 için 3(+) ve 4(+) boyanma yüksek yoğunlukta boyanma; MAdL için ise 3(+) boyanma yüksek yoğunlukta boyanma kabul edildi.

İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel olarak validitesi ölçüldü.

Bu sayede; spesifite, sensitivite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer, yalancı negatif ve yalancı pozitif değerler hesaplandı.

BULGULAR

Tümör Tipi	Skuamöz Hücreli Karsinom (n=19)					Primer Adenokarsinom (n=29)					Metastatik Adenokarsinom (n=14)				
Boyanma Şiddeti	Negatif	Düşük		Yüksek		Negatif	Düşük		Yüksek		Negatif	Düşük		Yüksek	
	0	1(+)	2(+)	3(+)	4(+)	0	1(+)	2(+)	3(+)	4(+)	0	1(+)	2(+)	3(+)	4(+)
p63	0	2	0	2	15	13	16	0	0	0	14	0	0	0	0
p40	2	0	1	3	13	29	0	0	0	0	14	0	0	0	0
TTF-1	19	0	0	0	0	1	4	1	7	16	14	0	0	0	0
MAdL	19	0	0	0	*	5	8	5	11	*	14	0	0	0	*

Tüm olguların İHK incelemelerinin değerlendirilmesi

İmmunohistokimyasal Belirteçler		Skuamöz Hücreli Karsinom (n=19)	Primer Adenokarsinom (n=29)
p63	Negatif	0	13
	Pozitif	19	16
p40	Negatif	2	29
	Pozitif	17	0
TTF-1	Negatif	19	1
	Pozitif	0	28
MAdL	Negatif	19	5
	Pozitif	0	24
p63+ p40	Negatif	0	13
	Pozitif	19	16
TTF-1+MAdL	Negatif	19	1
	Pozitif	0	28
İmmunohistokimyasal Belirteçler		**Primer Adenokarsinom (n=29)**	**Metastatik Adenokarsinom (n=14)**
p63	Negatif	13	14
	Pozitif	16	0
p40	Negatif	29	14
	Pozitif	0	0
TTF-1	Negatif	1	14
	Pozitif	28	0
MAdL	Negatif	5	14
	Pozitif	24	0
p63+ p40	Negatif	13	14
	Pozitif	16	0
TTF-1+MAdL	Negatif	1	14
	Pozitif	28	0

Tüm olgularda İHK belirteçlerin ve kombinasyonların incelenmesi

Sensitivite (hassasiyet): Gerçekte sağlık problemine sahip olan bireyler içinde tarama testinin sağlık problemlileri bulabilme özelliği

Spesifite (özgüllük, seçicilik): Gerçekte sağlıklı olan bireyler içinde tarama testinin sağlıklı bireyleri bulabilme özelliği

Pozitif prediktif değer: Tarama testinin sağlık problemli olarak bulduğu bireyler içinde gerçekten sağlık problemine sahip olanların yüzdesi

Negatif prediktif değer: Tarama testinin sağlıklı olarak bulduğu bireyler içinde gerçekten sağlıklı olanların yüzdesi

Yalancı Pozitiflik: Gerçekte sağlıklı olan bireyler içinde testin hasta bulduğu bireyler

Yalancı Negatiflik: Gerçekte hasta olan bireyler içinde testin sağlam bulduğu bireyler

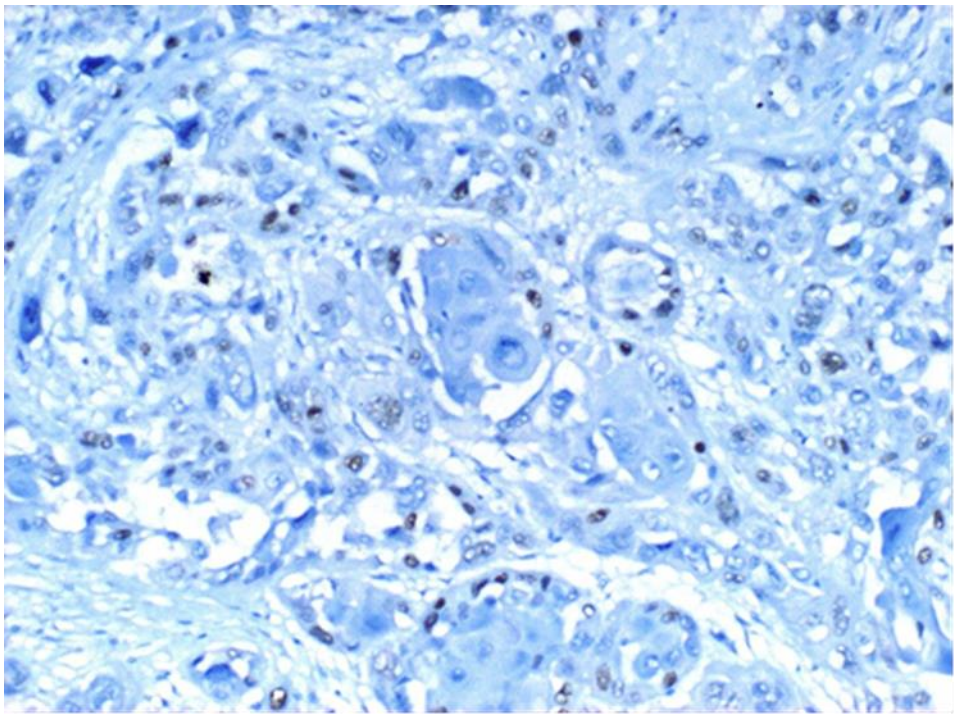
p40 Ekspresyonu

SHK tanılı olgularda tümöral alanda 13 olguda 4(+) boyanma saptandı. 3 adet olguda 3(+), 1 adet olguda 2(+) boyanma izlenirken 2 olguda hiç boyanma görülmedi. 1(+) boyanma hiçbir olguda tespit edilmedi.

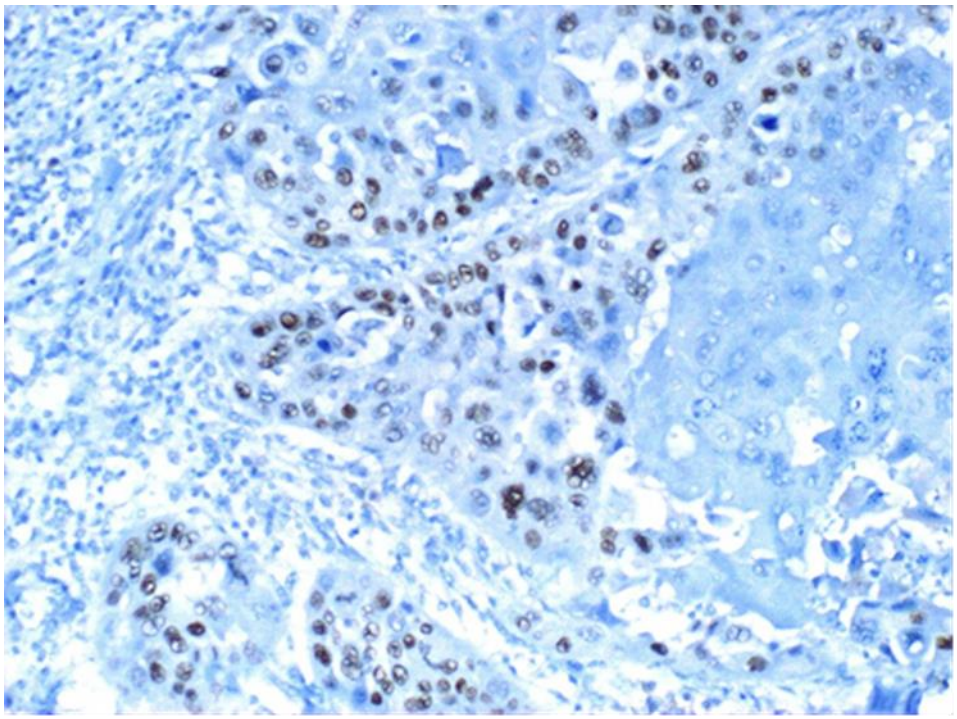
(+) ekspresyon gösteren 17 olgunun 16 tanesinde yüksek yoğunlukta, 1 tanesinde düşük yoğunlukta boyanma izlendi.

Primer akciğer ADK tanılı 29 olguda tümöral alanda hiç boyanma saptanmadı.

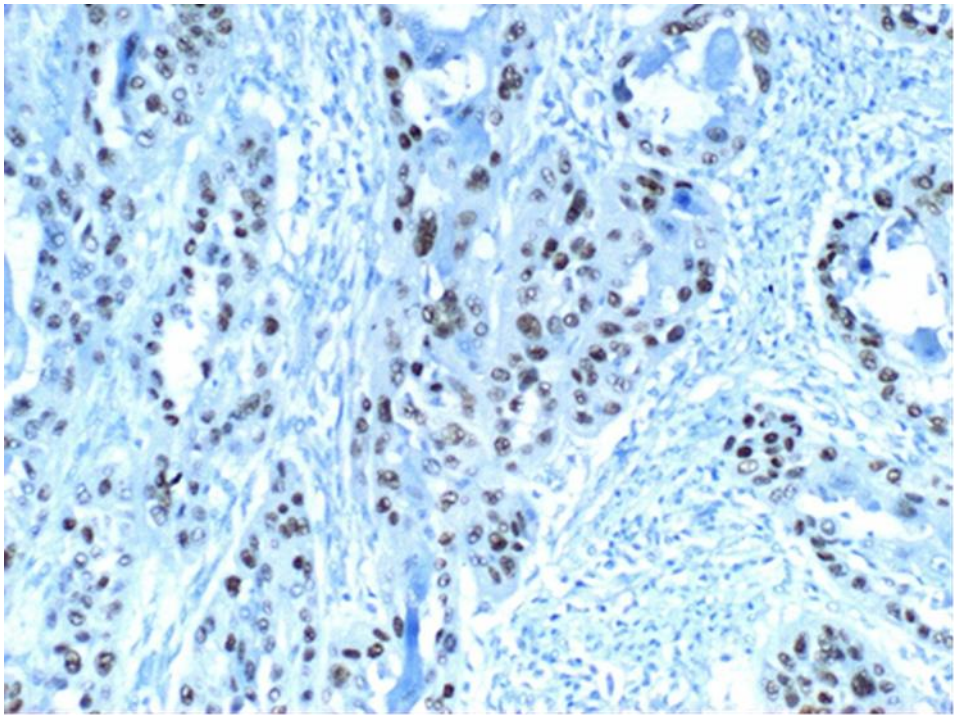
Metastatik ADK tanılı 14 olguda tümöral alanda hiç boyanma saptanmadı.



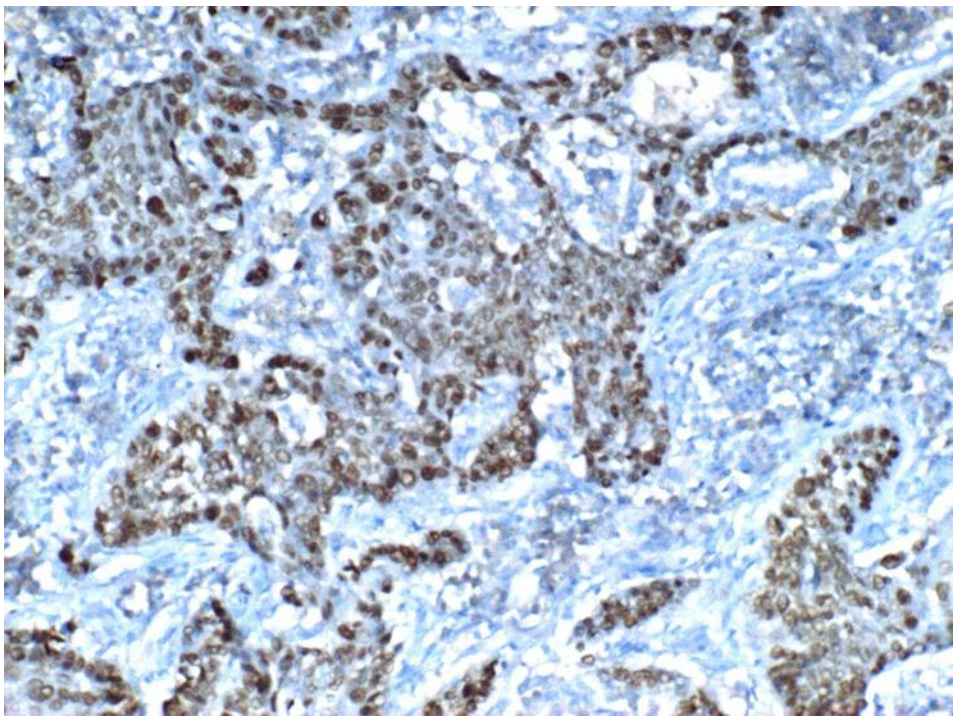
SHK'da p40 boyanma yaygınlığı (+, x100).



SHK'da p40 boyanma yaygınlığı (++, x100).



SHK’da p40 boyanma yaygınlığı (+++, x100).



SHK’da p40 boyanma yaygınlığı (++++, x100).

		PRİMER ADENOKARSİNOM	PRİMER ADENOKARSİNOM OLMAYAN
p40	Pozitif	0 (a)	17 (b)
	Negatif	29 (c)	16 (d)

		SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM	SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM OLMAYAN
p40	Pozitif	17 (a)	0 (b)
	Negatif	2 (c)	43 (d)

		METASTATİK ADENOKARSİNOM	METASTATİK ADENOKARSİNOM OLMAYAN
p40	Pozitif	0 (a)	17 (b)
	Negatif	14 (c)	31 (d)

p40'ın SHK için sensitivitesi %89, spesifitesi %100, pozitif prediktif değeri %100, negatif prediktif değeri %95,55, yalancı pozitifliği %0, yalancı negatifliği %10,52'dir. p40 SHK tanılı olguların %85(16)'inde yüksek yoğunlukta, %5(1)'inde düşük yoğunlukta boyanma göstermektedir.

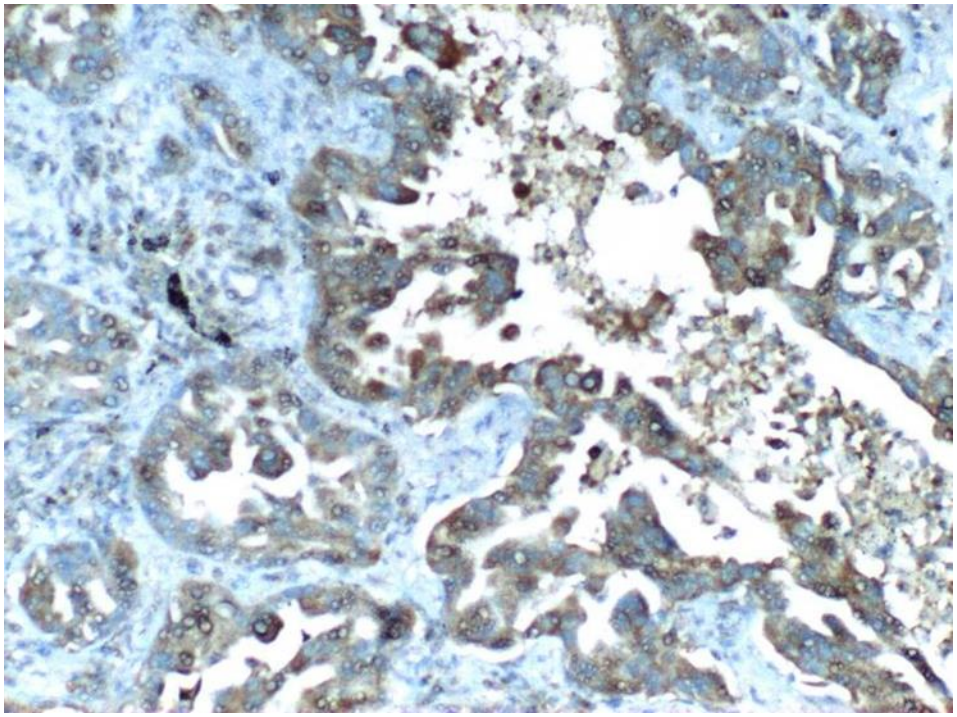
Primer ve metastatik ADK tanılı olgularda boyanma tespit edilmemiştir.

p63 Ekspresyonu

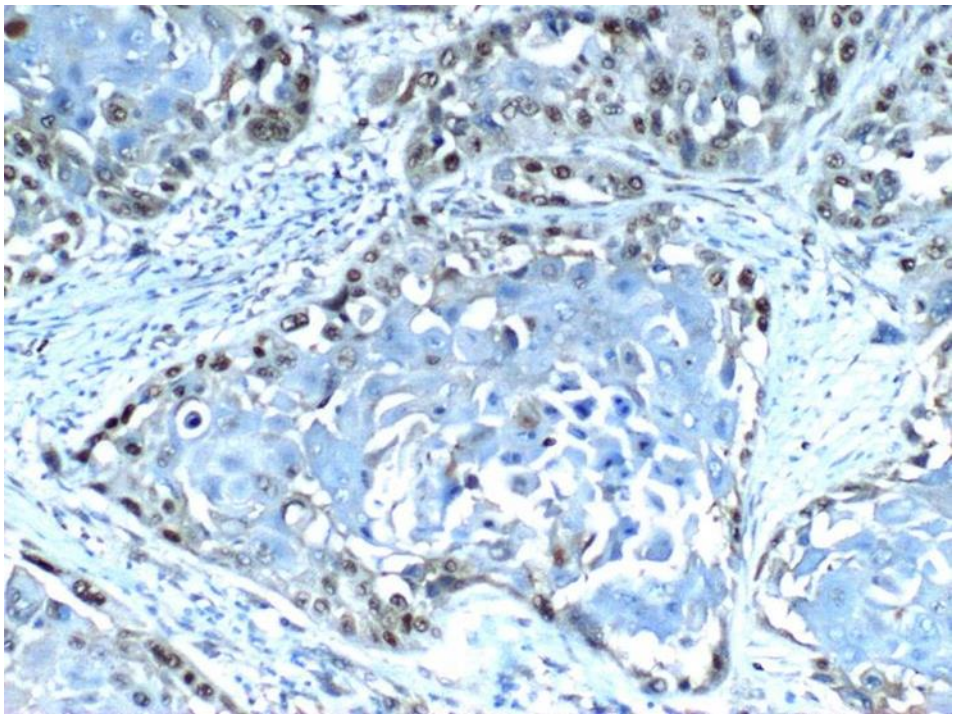
SHK tanılı olgularda tümöral alanda 15 olguda 4(+) boyanma saptandı. 2 adet olguda 3(+), 2 adet olguda 1(+) boyanma izlenirken 2(+) boyanma hiçbir olguda tespit edilmedi. (+) ekspresyon gösteren 19 olgunun 17 tanesinde yüksek yoğunlukta, 2 tanesinde düşük yoğunlukta boyanma izlendi.

Primer akciğer ADK tanılı 16 olguda tümöral alanda 1(+) boyanma saptandı. 13 olguda hiç boyanma tespit edilmedi. (+) ekspresyon gösteren 16 olgunun hepsinde düşük yoğunlukta boyanma izlendi.

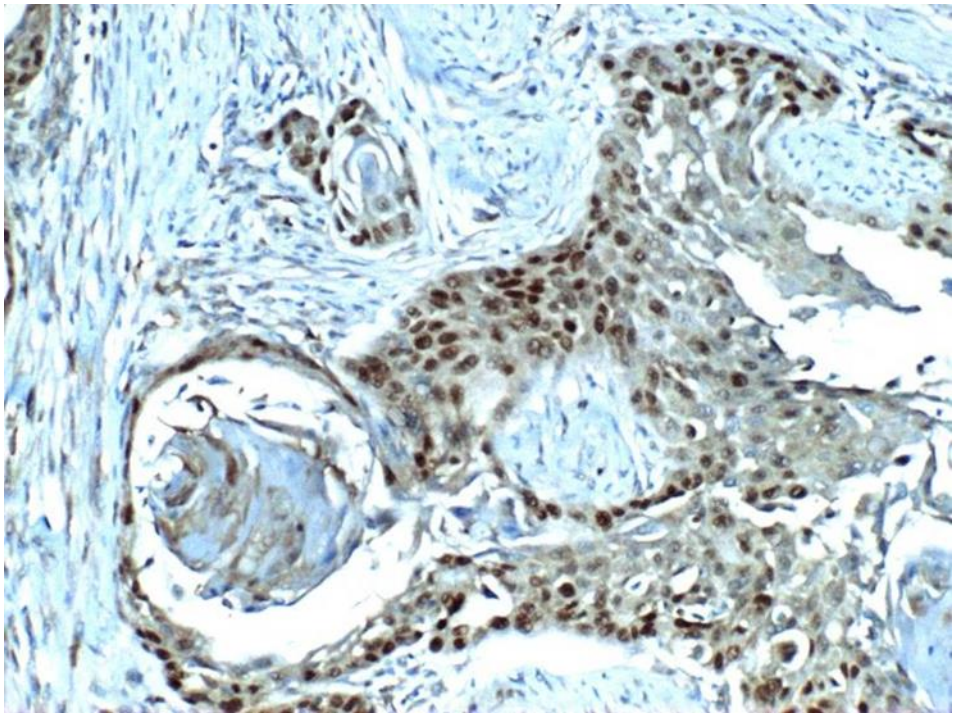
Metastatik ADK tanılı 14 olguda tümöral alanda hiç boyanma saptanmadı.



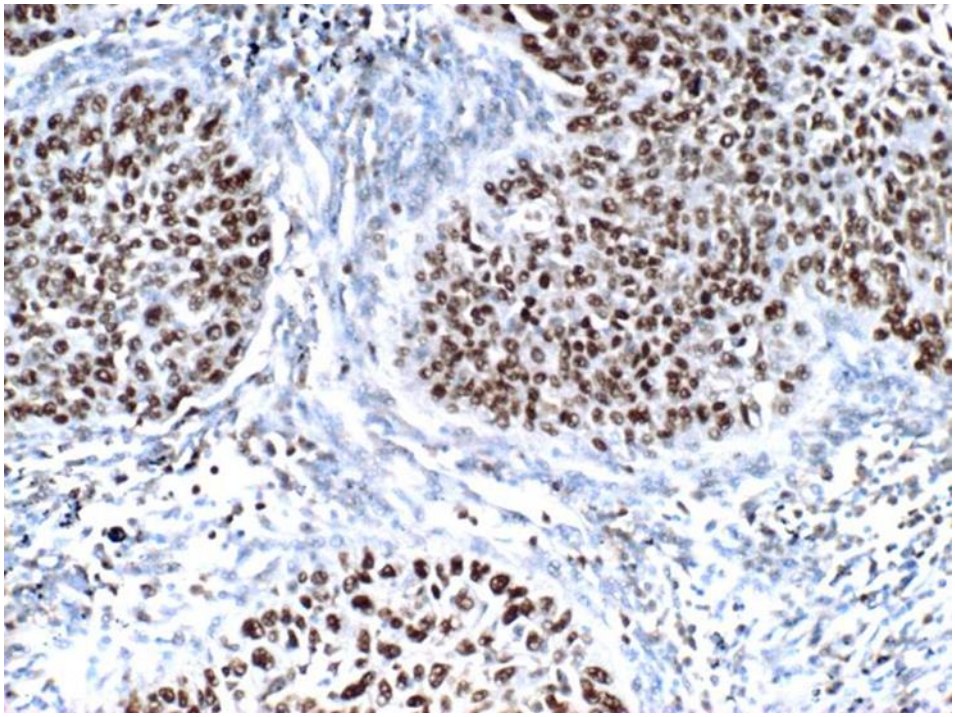
ADK'da p63 boyanma yaygınlığı (+, x100).



SHK'da p63 boyanma yaygınlığı (++, x100).



SHK’da p63 boyanma yaygınlığı (+++, x100).



SHK’da p63 boyanma yaygınlığı (++++, x100).

		PRİMER ADENOKARSİNOM	PRİMER ADENOKARSİNOM OLMAYAN
p63	Pozitif	16 (a)	19 (b)
	Negatif	13 (c)	14 (d)

		SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM	SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM OLMAYAN
p63	Pozitif	19 (a)	16 (b)
	Negatif	0 (c)	27 (d)

		METASTATİK ADENOKARSİNOM	METASTATİK ADENOKARSİNOM OLMAYAN
p63	Pozitif	0 (a)	35 (b)
	Negatif	14 (c)	13 (d)

p63'ün SHK için sensitivitesi %100, spesifitesi %62,79, pozitif prediktif değeri %54,28, negatif prediktif değeri %100, yalancı pozitifliği %37,20 yalancı negatifliği %0'dır.

p63 SHK tanılı olguların %89'unda yüksek yoğunlukta, %11'inde düşük yoğunlukta boyanma göstermektedir.

Metastatik ADK tanılı olgularda boyanma tespit edilmemiştir . Ancak ADK tanılı olguların %55'inde de p63 ile düşük yoğunlukta bir boyanma tespit edilmiştir.

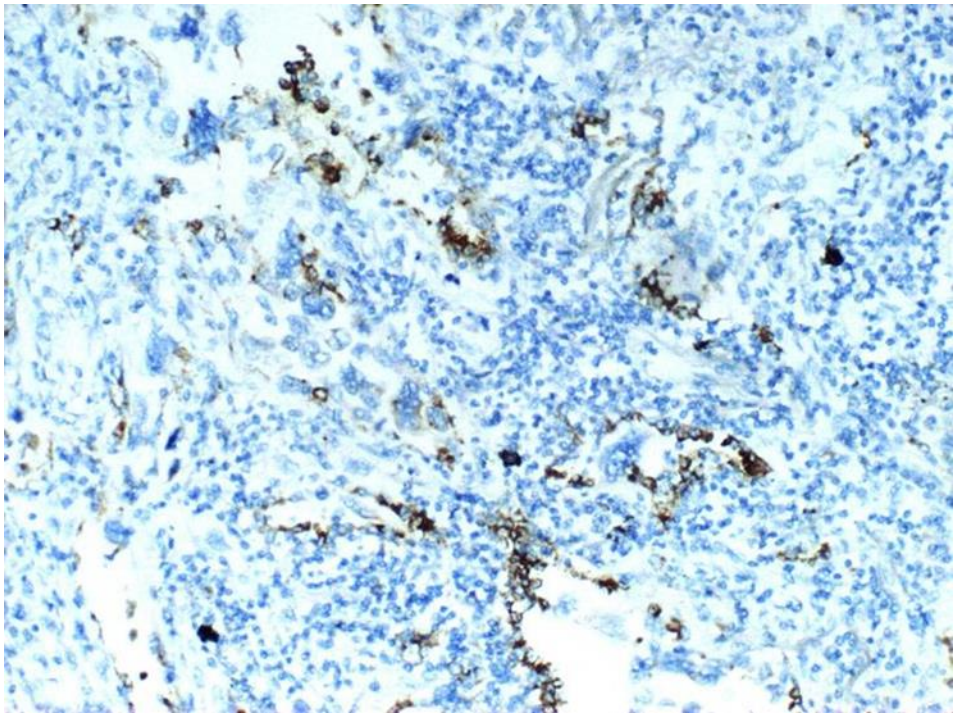
ADK'larda p63 için yanlış pozitifliğin %57,57 olduğu istatistiki çalışmalarımızda ortaya konmuştur.

MAdL Ekspresyonu

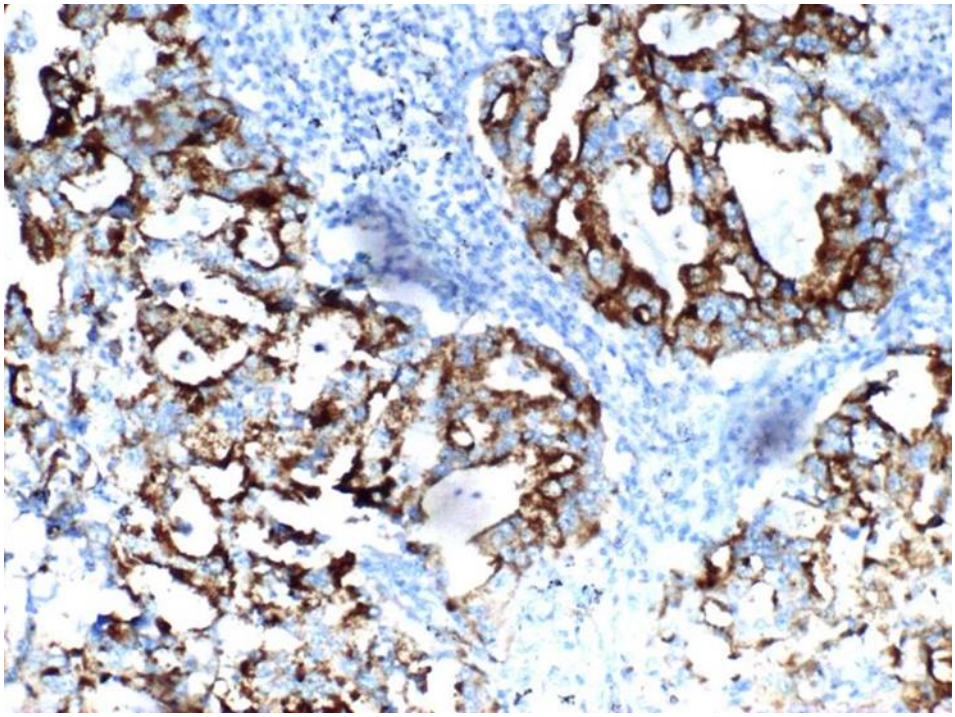
SHK tanılı 19 olguda tümöral alanda hiç boyanma saptanmadı.

Primer akciğer ADK tanılı olgularda tümöral alanda 11 olguda 3(+) boyanma saptandı. 5 adet olguda 2(+), 8 adet olguda 1(+) boyanma izlenirken 5 olguda hiç boyanma görülmedi. (+) ekspresyon gösteren 24 olgunun 11 tanesinde yüksek yoğunlukta, 13 tanesinde düşük yoğunlukta boyanma izlendi.

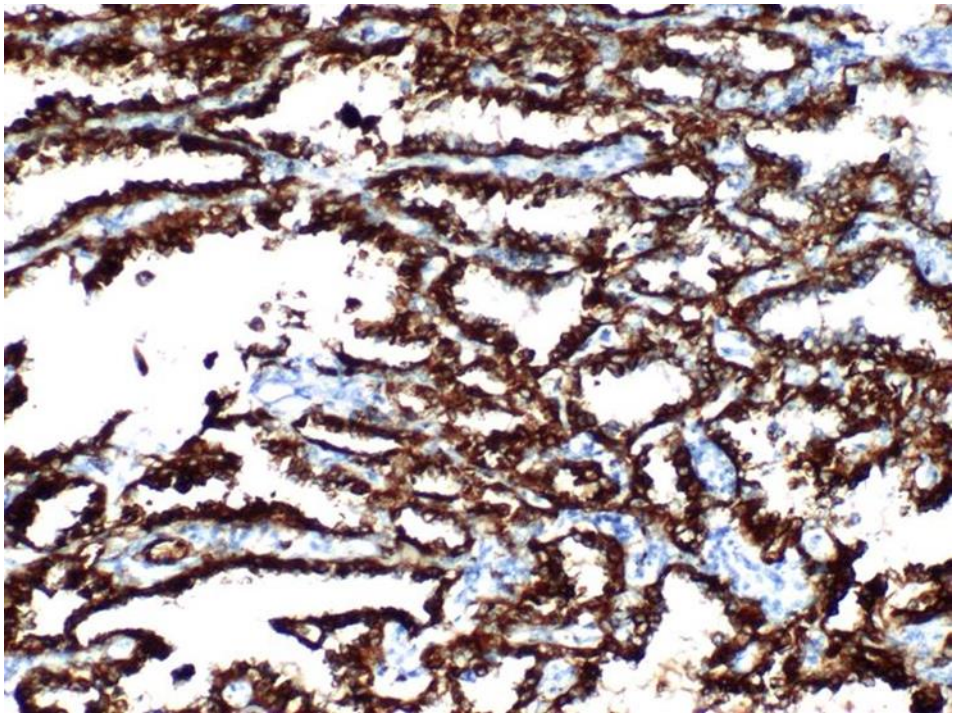
Metastatik ADK tanılı 14 olguda hiç boyanma tespit edilmedi.



ADK'da MAdL boyanma yoğunluğu (+, x100).



ADK'da MAdL boyanma yoğunluğu (++, x100).



ADK'da MAdL boyanma yoğunluğu (+++, x100).

MAdL'nin primer ADK için sensitivitesi %82,75, spesifitesi %100, pozitif prediktif değeri %100, negatif prediktif değeri %86,84, yalancı pozitifliği %0, yalancı negatifliği %17,24'tür.

MAdL ile boyanma gösteren ADK oranı yüksek yoğunlukta %37 iken düşük yoğunlukta %45'tir.

		PRİMER ADENOKARSİNOM	PRİMER ADENOKARSİNOM OLMAYAN
MAdL	**Pozitif**	**24** (a)	**0** (b)
	Negatif	**5** (c)	**33** (d)

		SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM	SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM OLMAYAN
MAdL	**Pozitif**	**0** (a)	**24** (b)
	Negatif	**19** (c)	**19** (d)

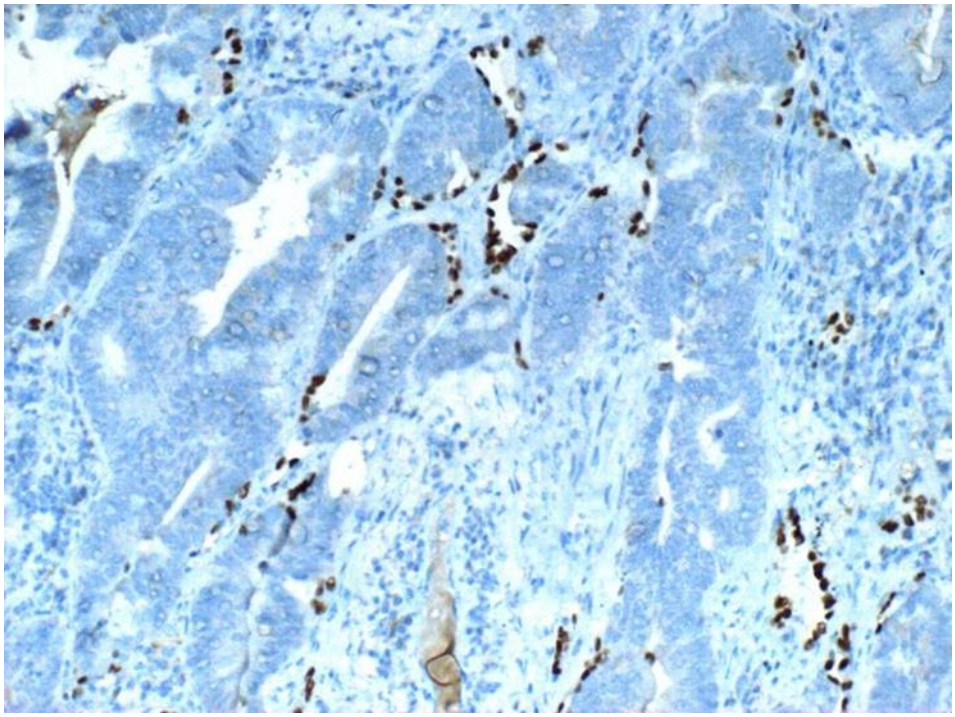
		METASTATİK ADENOKARSİNOM	METASTATİK ADENOKARSİNOM OLMAYAN
MAdL	**Pozitif**	**0** (a)	**24** (b)
	Negatif	**14** (c)	**24** (d)

TTF-1 Ekspresyonu

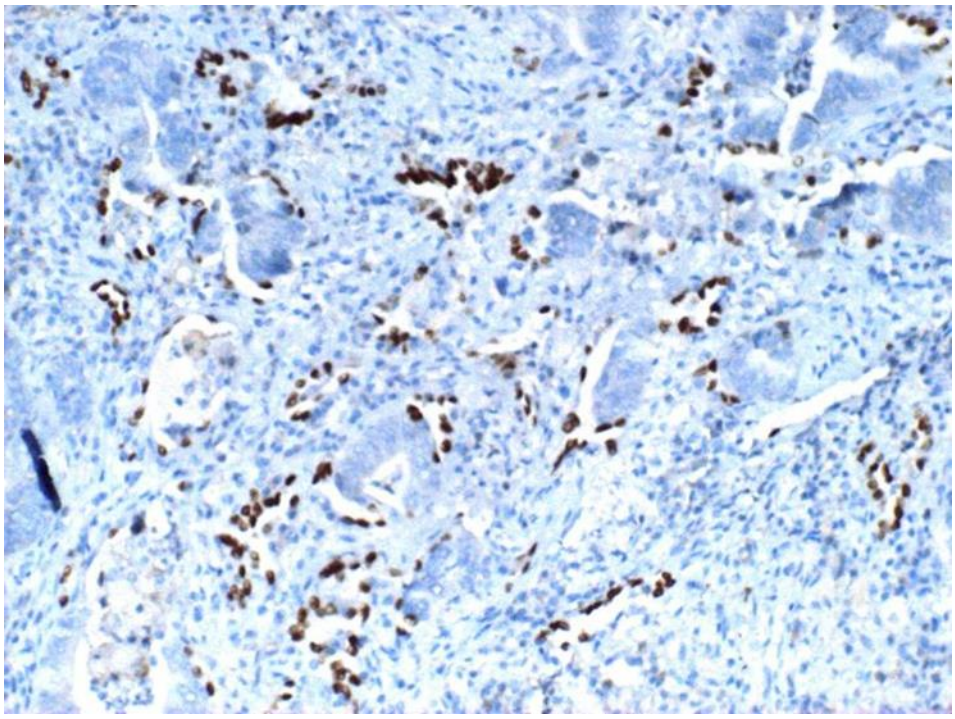
SHK tanılı 19 olguda tümöral alanda hiç boyanma saptanmadı.

Primer akciğer ADK tanılı olgularda tümöral alanda 16 olguda 4(+) boyanma saptandı. 7 adet olguda 3(+),1 adet olguda 2(+) ve 4 adet olguda 1(+) boyanma izlenirken 1 olguda hiç boyanma görülmedi. (+) ekspresyon gösteren 28 olgunun 23 tanesinde yüksek yoğunlukta, 5 tanesinde düşük yoğunlukta boyanma izlendi.

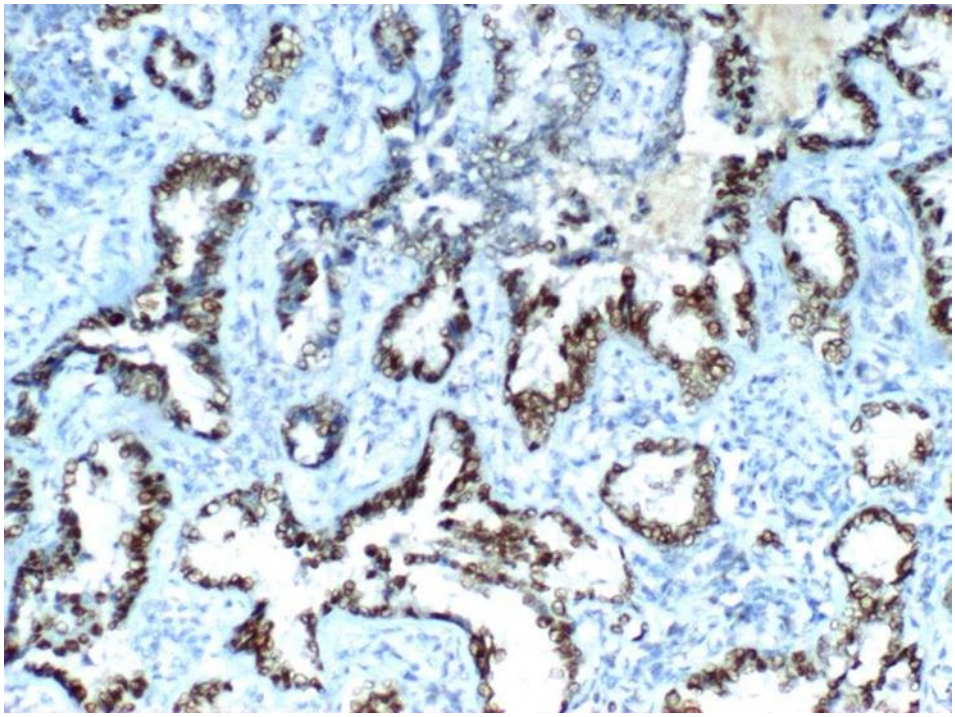
Metastatik ADK tanılı 14 olguda hiç boyanma tespit edilmedi.



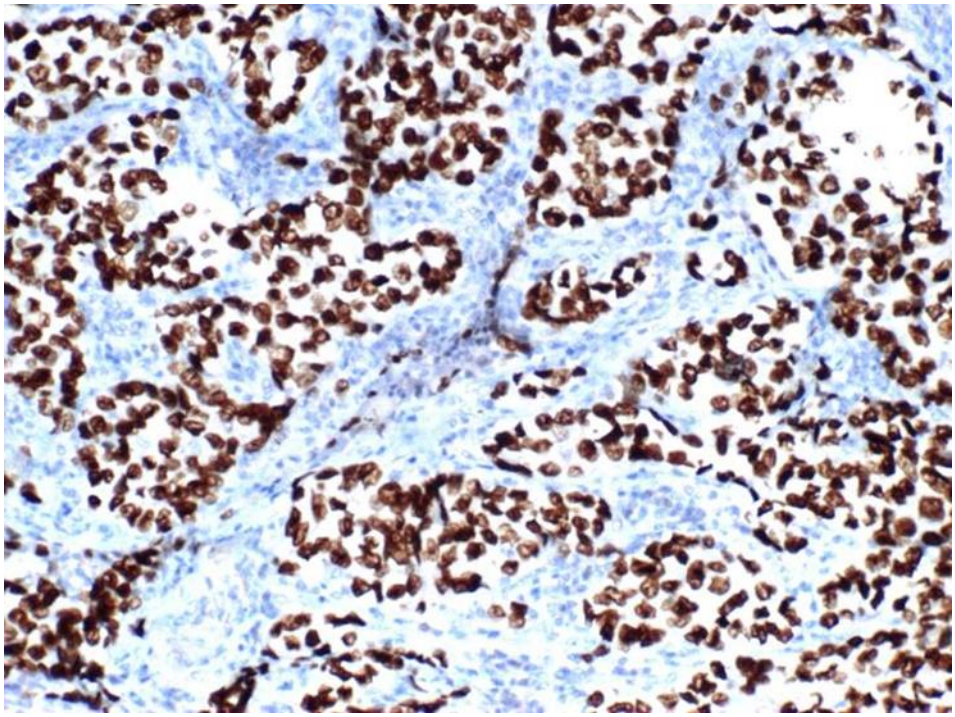
ADK'da TTF-1 boyanma yaygınlığı (+, x100).



ADK'da TTF-1 boyanma yaygınlığı (++, x100).



ADK'da TTF-1 boyanma yaygınlığı (+++, x100).



ADK'da TTF-1 boyanma yaygınlığı (++++, x100).

		PRİMER ADENOKARSİNOM	PRİMER ADENOKARSİNOM OLMAYAN
TTF-1	Pozitif	28 (a)	0 (b)
	Negatif	1 (c)	33 (d)

		SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM	SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM OLMAYAN
TTF-1	Pozitif	0 (a)	28 (b)
	Negatif	19 (c)	15 (d)

		METASTATİK ADENOKARSİNOM	METASTATİK ADENOKARSİNOM OLMAYAN
TTF-1	Pozitif	0 (a)	28 (b)
	Negatif	14 (c)	20 (d)

TTF-1'in akciğer primer ADK için sensitivitesi %96,55, spesifitesi %100, pozitif prediktif değeri %100, negatif prediktif değeri %97,05, yalancı pozitifliği %0, yalancı negatifliği %3,44'tür.

ADK tanılı olguların %79'unda TTF-1 ile yüksek yoğunlukta boyanma saptanmış olup %17'sinde düşük yoğunlukta boyanma izlenmiştir.

SHK'larda ve metastatik ADK'larda boyanma tespit edilmemiştir.

p40+p63 Kombinasyonu Ekspresyonu

-p40 ve p63 beraber değerlendirildiğinde;

Olguda p40 ya da p63'ten herhangi biri (+) ekspresyon gösterdiğinde (+) kabul edildi.

SHK tanılı olguların hepsinde (+) ekspresyon saptandı.

Primer ADK tanılı 16 olguda (+) ekspresyon izlenirken 13 olguda boyanma tespit edilmedi.

Metastatik ADK tanılı hiçbir olguda ise boyanma saptanmadı.

MAdL+TTF-1 Kombinasyonu Ekspresyonu

-MAdL ve TTF-1 beraber değerlendirildiğinde;

Olguda MAdL ya da TTF-1'den herhangi biri (+) ekspresyon gösterdiğinde (+) kabul edildi.

SHK tanılı olguların hiçbirinde boyanma saptanmadı.

Primer ADK tanılı 1 olguda her ikisi de negatif ekspresyon gösterirken diğer 28 olguda (+) ekspresyon tespit edildi.

Metastatik ADK tanılı 14 olgunun 14'ü de negatif ekspresyon gösterdi.

Bu bulgular literatür eşliğinde değerlendirildiğinde;

TTF-1 ekspresyonu, akciğer ve tiroid kanserlerinde yüksek oranlarda görülmektedir.

Özellikle TTF-1'in İHK uygulaması, akciğer kökenli ADK'ların identifikasyonunda oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır.

Günümüzde TTF-1 akciğer ADK'larını SHK'lardan ve metastatik ADK'lardan ayırt etmek için rutinde en sık kullanılan belirteçtir.

Nart ve arkadaşları TTF-1'in primer ve metastatik akciğer ADK'larını ayırt etmedeki önemi ve güvenilirliği ile ilgili yaptıkları çalışmada TTF-1 ekspresyonunun akciğer kökenli kanserlerini identifiye edilmesinde güvenilir bir belirteç olduğunu göstermişlerdir. TTF-1'in özellikle akciğer kökenli ADK'lar ile akciğer dışı metastatik ADK'ların ayırıcı tanısında (tiroid tümörleri hariç) oldukça yüksek spesifite (%100) ve sensitiviteye (%70) sahip olduğu görülmüştür. Bu açıdan İHK olarak rutin işleyişte kullanabileceğimiz çok değerli bir belirteç olduğu ifade edilmiştir.

Liu, Nazneen, Hunter, Li ve arkadaşları ise İHK belirteç olarak nükleer boyanan TTF-1 ile sitoplazmik boyanan Napsin A'yı beraber kullanarak akciğer ADK'ları SHK'lardan ayırmak üzere hücre bloklarında benzer çalışmalar yapmışlardır. Bu çalışmaların sonucunda akciğer ADK'ları SHK'lardan ayırmada ikili kombinasyonun sırasıyla %83, %74, %74, %76 sensitivite ve %100, %87, %96, %100 spesifite gösterdiği ortaya konmuştur.

Bizim çalışmamızda TTF-1'in primer akciğer ADK'ları için %96,55 sensitivite ve %100 spesifiteye sahip olduğu tespit edilmiştir. Primer ADK tanılı olguların %79'unda TTF-1 ile yüksek yoğunlukta (+) ekspresyon saptanmış olup %17'sinde düşük yoğunlukta boyanma izlenmiştir. SHK'larda ve metastatik ADK'larda boyanma tespit edilmemiştir. Bu haliyle literatür bilgileri ile de uyumlu olarak TTF-1'in ADK'larda tanısal açıdan önemi bizim çalışmamızda da bir kez daha ortaya konmuştur.

p63, ilk defa 1998'de tanımlanmış, kromozom 3q27-29'da lokalize, 15 ekzon ve en az 6 protein izoformu içeren bir gendir. İnsanda, baş-boyun SHK'da, akciğer karsinomunda, özefagus SHK'da, mesane transizyonel hücreli karsinomunda, gastrik karsinomda p63 ekspresyonu görülür. p40 (DNp63) ise p63'ün bir izoformudur.

Yapılan pek çok araştırmaya göre bazı akciğer kanserlerinde aşırı p63 ekspresyonu vardır. Ancak farklı çalışmalarda, alt tipler için p63 (+)'lik oranları benzerlikler içermekle birlikte farklı sonuçlar da görülebilir. DNp63 ve TAp63 küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde bağlantılı varyantlar olarak ifade edUramoto ve arkadaşları adenoskuamöz hücreli akciğer karsinomlarındaki skuamöz hücreli komponenti göstermek için deltaNp63 ve HMWCK İHK belirteçleri ile bir çalışma yapmışlardır. Çalışma sonucunda deltaNp63'ün skuamöz hücreli komponenti göstermek için daha spesifik bir belirteç olduğu ortaya konmuştur.

Bishop ve arkadaşları p63'ün bir izoformu olan p40 (deltaNp63)'ın ve p63'ün SHK için tanısal üstünlüklerini karşılaştırmışlar. Çalışmaya 84 SHK ve 237 ADK olgusunu dahil etmişler. p40 (deltaNp63) ve p63'ün SHK tanısı için eşit sensitiviteye (%96) sahip olduğu görülmüş. Ancak p63'ün bazı ADK'larda yanlış (+) ekspresyon göstermesinden dolayı p40 (deltaNp63)'ın SHK için daha yüksek spesifite gösterdiği tespit edilmiştir.ilse de DNp63 SHK'larda TAp63 ile karşılaştırıldığında daha selektif boyanan baskın izoformdur.

Butnor ve arkadaşları KHAK ve kötü diferansiye KHDAK ayırmak için p40, p63 ve keratin 34βE12'den oluşan bir İHK panel uygulamışlar. p40, p63'e göre ADK'larda daha da düşük immunreaktivite gösterdiğinden SHK'ları sadece KHAK'larından değil, aynı zamanda ADK'dan da ayırmakta faydalı bulunmuştur.

Tatsumori ve arkadaşları yaptıkları çalışmada SHK'larda en iyi tanısal belirteçi bulmak için p40, p63, CK 5/6, Desmocollin-3 ve Sox2 panelinden oluşan bir çalışma yapmışlar. Çalışma sonucunda SHK için p40 sensitivitesi %96.8 bulunurken P63 için bu değer %80'lerde kalmış. Ayrıca p40 SHK'ları sadece ADK'dan değil, nöroendokrin karsinom ve malign mezotelyomlardan ayırmada da faydalı bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda SHK tanılı olgularda p40 %89 sensitivite ve %100 spesifite göstermekte ve bu olguların %85(16)'inde yüksek yoğunlukta, %5(1)'inde düşük yoğunlukta boyanma göstermektedir. p63 %100 sensitivite göstererek tanı koydurmada ciddi fayda sağlarken %62,79 spesifite göstermesi ayırıcı tanıda bazı sıkıntılara yol açmaktadır. p63 SHK tanılı olguların %89'unda yüksek yoğunlukta, %11'inde düşük yoğunlukta boyanma göstermektedir. Ancak ADK tanılı olguların %55'inde de p63 ile düşük yoğunlukta bir boyanma tespit edilmiştir. ADK'larda p63 için yanlış pozitifliğin %57,57 olduğu istatistiki çalışmalarımızda

da ortaya konmuştur. Literatür bilgilerinin de desteklediği gibi p63 ile düşük yoğunlukta boyanma SHK'ları primer ADK'lardan ayırmada güçlük yaratacağından dolayı p40 SHK tanısında ve ayırıcı tanısında p63'ten daha faydalı bir belirteç olarak değerlendirilmiştir.

MAdL Schultz ve arkadaşları tarafından akciğer ADK'ları için tanımlanmış yeni bir spesifik belirteçtir. Standart boyama protokolü kurulumundan sonra hem AEC II' de hem de intraalveoler makrofajlarda pozitif sitoplazmik sinyaller ile MAdL immunreaktivitesi görüntülenmiştir. Literatürde MAdL ile ilgili daha önce yayınlanmış sadece 1 tane çalışma vardır. Bizim çalışmamız bu açıdan MAdL'nin tek başına veya diğer İHK belirteçler ile birlikte kullanıldığında ADK tanısı ve ayırıcı tanısında kullanılabilirliğini araştıran önemli bir çalışmadır.

Yapılan bu çalışmaya 362 primer akciğer karsinomu ve 111 akciğer dışı karsinom olgusu dahil edilmiştir. TTF-1 ve MAdL boyanmaları ADK'larda değerlendirilmiş ve TTF-1 ile olguların %92.2'sinde, MAdL ile olguların %74.2'sinde pozitif ekspresyon izlenmiştir. TTF-1 ile akciğer dışındaki diğer dokulardan kaynaklanan metastatik tümörlerde ekspresyon izlenmezken MAdL ile renal hücreli karsinom metastazı almış 21 adet olgunun 1 tanesinde (%4.7) (+) ekspresyon tespit edilmiştir.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 14 adet metastatik ADK tanılı olgunun 9 tanesi (%64) gastrointestinal sistem, 1 tanesi (%7) prostat, 2 tanesi (%14) böbrek, 1 tanesi (%7) endometrium, 1 tanesi (%7) tükrük bezinden köken almaktaydı. Bizim çalışmamızdaki renal hücreli karsinom metastazı tanısı almış olan olgularda MAdL ile (+) ekspresyon saptanmamıştır. Literatürde olduğu gibi renal hücreli karsinom metastazı tanısı almış olgulardaki %4.7 oranındaki (+) ekspresyonun bizim olgularımızda saptanmamasının sebebi olgu sayımızın az olması ile alakalı olabilir.

Literatürü destekleyen sonuçlar aldığımız çalışmamızda ADK için MAdL %82,75 sensitivite, %100 spesifite göstermektedir. Ayrıca MAdL ile (+) ekspresyon gösteren ADK tanılı olgu oranı yüksek yoğunlukta %37(11) iken düşük yoğunlukta %45(13)'tir. TTF-1 ise bu oranlar yüksek yoğunlukta boyanma için %79(23) ve düşük yoğunlukta boyanma için %17(5) bulunmuştur.

TTF-1 hem %96,5 sensitivite ve %100 spesifite göstermesi ve hem de ADK'larda %79 oranında yüksek yoğunlukta boyanma göstermesi nedeniyle ADK'larda tanı koyma aşamasında MAdL'den daha yararlı bir belirteç olarak ortaya konmuştur.

AK'de tanı koyma ve ayırıcı tanıdaki güçlükler sadece bir tek belirtece yoğunlaşmak yerine çeşitli İHK belirteçlerden oluşan bir panel kullanma ihtiyacını ortaya çıkarmaktadır. Bu nedenle bizim çalışmamızda olduğu gibi SHK ve ADK için spesifik belirteçleri içeren benzer çalışmalar bulunmaktadır.

Pelosi, Montezuna, Whithaus, Recktman, Nobre ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalar sonucunda p40'ın rutin SHK tanısında kullanılması önerilmiştir. Bir kombinasyon olarak da TTF-1 ve p40 İHK belirteçlerinin ADK ve SHK ayırımında kullanılmasının en iyi yaklaşım olduğunu belirtmişlerdir.

İkili kombinasyonlar şeklinde istatistiklerini değerlendirdiğimiz çalışmamızda p40 ve p63 boyamaları beraber değerlendirildiğinde SHK olguları için %100 sensitivite ve %62.79 spesifite ortaya konmaktadır. p40 aynı olgularda tek başına %89 sensitivite ve %100 spesifite gösterdiği için SHK tanısında daha anlamlı ve faydalı bir belirteç olarak değerlendirilmiştir. MAdL ve TTF-1 boyamaları beraber değerlendirildiğinde ise ADK tanılı olgular için %96,55 sensitivite ve %100 spesifite göstermektedir. Bu oranlar TTF-1 tek başına uygulandığı zaman da aynıdır. Bu yüzden akciğer ADK'larında tanı koymada TTF-1 MAdL'ye göre daha anlamlı bulunmuştur. Metastatik ADK'larda ayırıcı tanıda tiroid kanserleri ön tanıda bulunmakta ise ya da histopatolojik olarak şüpheli bir durum var ise TTF-1 (+) boyanan olguları ekarte etmek için MAdL kullanımı faydalı olacaktır.

Bizim çalışmamızda da elde ettiğimiz istatistiksel sonuçların literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir. Bir kombinasyon olarak TTF-1 ve p40 İHK belirteçlerinin akciğerde ADK ve SHK ayırımında kullanılmasının en iyi yaklaşım olduğu düşünülmektedir. Metastatik ADK'larda ise TTF-1'in tiroid kanser metastazları haricinde en yararlı belirteç olduğu tespit edilmiş olmakla birlikte tiroid kanseri ön tanısı olan ya da histopatolojik olarak tiroid kaynaklı primer bir tümörden şüphelenilmiş ise bu durumda MAdL'nin ayırıcı tanıda çok yararlı ve gerekli bir belirteç olarak kullanılabileceği ortaya konmuştur.

SONUÇLAR

AK kadın ve erkekte en sık görülen ve en fazla ölüme yol açan kanser tipidir. AK tanısı, patolojinin zor alanlarından biri olup dikkate alınması gereken asıl nokta H&E kesitlerindeki histolojik ve sitolojik özellikler olmakla birlikte daha güvenilir sonuçlar alınması için İHK incelemeler gereklidir. Özellikle doku

kısıtlılığının olduğu iğne biyopsilerinde malignite tanısı ve ayırıcı tanı bazen çok zor olmaktadır, bu yüzden tanı koymada yardımcı olması amacı ile İHK belirteçleri kullanmak zorunludur.

p40, p63, MAdL ve TTF-1 bu amaçla kullanılan ve halen çok sayıda araştırmaya konu olan İHK belirteçlerdir.

p63 ile düşük yoğunlukta boyanma SHK'ları primer ADK'lardan ayırmada güçlük yaratacağından yapılan bu çalışmada literatür bilgilerine paralel olarak p40'ın SHK tanısı ve ayırıcı tanısında p63'ten daha faydalı bir belirteç olduğu ortaya konmuştur.

TTF-1'in hem %96,5 sensitivite ve %100 spesifite göstermesi ve hem de ADK'larda %79 oranında yüksek yoğunlukta boyanma göstermesi nedeniyle ADK'larda tanı koyma aşamasında MAdL'den daha faydalı bir belirteç olduğu saptanmıştır.

p40 ve p63; olgulara aynı anda uygulanıp değerlendirilğinde p40 bu olgularda tek başına yüksek sensitivite ve spesifite gösterdiği için SHK tanısında daha anlamlı ve faydalı bir belirteç olarak bulunmuştur.

TTF-1 ve MAdL beraber uygulanıp değerlendirilğinde sensitivite ve spesifite oranları TTF-1 tek başına uygulandığı zaman da aynıdır. Bu yüzden akciğer ADK'larında tanı koymada TTF-1 MAdL'ye göre daha anlamlı bulunmuştur.

Metastatik ADK tanılı olgularda bu dört belirteçten hiçbiri ile boyanma saptanmamıştır.

Bu veriler ışığında her dört belirtecin de tanıda ve ayırıcı tanıda çok yüksek öneme sahip olduklarını gördük, fakat p40 ve TTF-1'in beraber kullanımının primer ADK ve SHK ayırıcı tanısında daha kuvvetli ve doğru sonuca götüren belirteçler oldukları ortaya konmuş oldu.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization [internet sitesi]. International Agency for Research on Cancer (IARC) GLOBOCAN 2008, Section of Cancer Information. Cancer Incidencem and Mortality Worldwide in 2008. web adresi: (http://globocan.iarc.fr/).
2. Kuzey, Gamze Mocan, Şükrü Oğuz ve Zergeroğlu Sema. Temel patoloji. Güneş Kitabevi, 2007; 381-390.
3. Travis WD, Brambilla E, Hermelink HKM, Haris CC. World Health Organisation. International Agency for Research on Cancer. International Academy of Pathology International Association for the Study of Lung Cancer. Pathology and genetics of tumors of lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC press, 2004.
4. Roggli VL, Vollmer RT, Greenberg SD, McGavran MH, Spjut HJ, Yesner R. Lung cancer heterogeneity: a blinded and randomized study of 100 consecutive cases. Human Pathology. 1985; 16(6): 569 579.
5. Sadler T.W. Langman's Medikal Embriyolji, 6.baskı. 1989. Palme Yayıncılık: 216- 222.
6. Warburton D, Schwarz M, Tefft D, Flores-Delgado G, Anderson KD, Cardoso WV. The molecular basis of lung morphogenesis. Mechanisms of Development. 2000; 15; 92(1): 55-81.
7. Stocker JT, Dehner LP. Pediatric Pathology, 2nd edition. 1992. Lippincott JV: 505- 510.
8. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins and Cotran, Pathologic Basis of Disease,7th edition. Philadelphia: E Saunders, 2005; 711-773.
9. Koss LG, Melamed MR. Koss' Diagnostic Cytology and its Histopathologic Bases, 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2006; 646-670.
10. Di Fiore MSH. Histoloji Atlası, 5. baskı, 1981.Güven Yayınevi: 182-185.
11. Olak J, Colson Y. Gender differences in lung cancer: have we really come a long way, baby? The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2004; 128(3): 346-351.
12. Huber RM, Stratakis DF. Molecular oncology--perspectives in lung cancer. Lung Cancer. 2004; 45 Suppl 2: 209-213.
13. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2005; 55(2): 74-108.
14. Özacar R, Böncü M, Yıldırım Y, Halilçolar H. Koah'lı olgularda akciğer kanseri. Akciğer Arşivi. 2002; 4: 177-181
15. Arınç S, Özvaran MK, Güngör N, Çelik O, Soğukpınar Ö, Çolak F, Baran R. Hastanemizde tanı alan akciğer kanserli olguların epidemiyolojik ve histolojik özellikleri. Akciğer Arşivi. 2005; 6: 149-152.
16. Hayretbağ HA, Akkoçlu A. Akciğer kanseri epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri Cerrahi Tıp Bilimleri 2006; 2(12): 58-65.

17. Moran CA. Pulmonary adenocarcinoma: the expanding spectrum of histologic variants.
Archives Pathology and Laboratory Medicine. 2006; 130(7): 958-962. 18. Sulu E, Damadoğlu E, Nergiz S, Ertuğrul M, Saltürk C, Öğütçü-Karabay E, Yılmaz A. Primer akciğer kanserinde tümör tipi ve cinsiyet dağılımı değişiyor mu? 2004 yılı sonuçlarının daha önceki yıllar ile karşılaştırılması. Tüberküloz ve Toraks Dergisi. 2007; 55(1): 59-63.
19. Yılmaz A, Özvaran K, Unutmaz S, Bayramgürler B, Akaya E, Yazıcıoğlu Ö, Düzgün S. Akciğer kanserli olgularda tümör tipi ve bazı epidemiyolojik özellikler değişiyor mu? (1992-1998). Toraks Dergisi 2001; 2: 6-8.
20. Bozkurt B, Selçuk ZT, fırat P, Kalyoncu AF, Artvinli M. 1972-2002 döneminde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde akciğer kanseri tanısı konulan hastaların histolojik ve epidemiyolojik değerlendirilmesi. Toraks Dergisi. 2004; 5(3): 148-153
21. Parkin DM, Pisani P, Lopez AD, Masuyer E. At least one in seven cases of cancer is caused by smoking. Global estimates for 1985. International Journal of Cancer. 1994; 59(4): 494-504.
22. Kopper L, Tímár J. Genomics of lung cancer may change diagnosis, prognosis and therapy. Pathology Oncology Research. 2005; 11(1): 5-10.
23. Tyczynski JE, Bray F, Aareleid T, Dalmas M, Kurtinaitis J, Plesko I, Pompe- Kirn V, et al. Lung cancer mortality patterns in selected Central, Eastern and Southern European countries. International Journal of Cancer. 2004; 109(4): 598-610.
24. Kogan EA, Cherniaev AL, Chuchalin AG, Samsonova MV, Demura SA, Sekamova SM, Zholt S, et al. Morphologic and molecular-genetic characterization of lung cancer developing in people who have worked at nuclear facilities and who have lived in Russian territories polluted after the accident at the Chernobyl power plant. Arkhiv Patologii. 1999; 61(1): 22-26.
25. Salgia R, Skarin AT. Molecular abnormalities in lung cancer. Journal of Clinical Oncology. 1998; 16(3): 1207-1217.
26. Hirsch FR, Scagliotti GV, Langer CJ, Varella-Garcia M, Franklin WA. Epidermal growth factor family of receptors in preneoplasia and lung cancer: perspectives for targeted therapies. Lung Cancer. 2003; 41 Suppl 1: 29-42.
27. Scagliotti GV, Selvaggi G, Novello S, Hirsch FR. The biology of epidermal growth factor receptor in lung cancer. Clinical Cancer Research. 2004; 10(12 Pt 2): 4227s-4232s.
28.Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. J Thoracic Oncol 2011; 6: 244-85.
29.Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health
Organization classification of lung tumours. The European Respiratory Journal. 2001; 18(6): 1059-1068.
30. Mills SE. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology, 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins,: 1173-1217, 2004.
31. Silverberg SG, DeLellis RA, Frable WJ, LiVolsi VA, Wick MR.Silverberg's Principles and
Practice of Surgical Pathology and Cytopathology, 4th edition. Elsevier: 941-942, 2006.
32. Dulmet-Brender E, Jaubert F, Huchon G: Exophytic endobronchial epidermoid carcinoma. Cancer. 1986; 57(7):1358-1364
33. Cooper L, Hagenschneider JK, Banky S, Rosado-de-Christenson ML, Suster S: Papillary endobronchial squamous cell carcinoma. Annals Diagnostic Pathology. 2005; 9(5): 284-288.
34. Foroulis CN, Iliadis KH, Mauroudis PM, Kosmidis PA: Basaloid carcinoma, a rare primary lung neoplasm: report of a case and review of the literature. Lung Cancer. 2002; 35(3): 335-338.
35. Jerome Marson V, Mazieres J, Groussard O, Garcia O, Berjaud J, Dahan M, Carles P, et al.
Expression of TTF-1 and cytokeratins in primary and secondary epithelial lung tumours: correlation with histological type and grade. Histopathology. 2004; 45(2): 125-134.
36. Ordóñez NG. The diagnostic utility of immunohistochemistry in distinguishing between epithelioid mesotheliomas and squamous carcinomas of the lung: a comparative study. ModernPathology. 2006; 19(3): 417-428.
37. Zhang H, Liu J, Cagle PT, Allen TC, Laga AC, Zander DS. Distinction of pulmonary small cell carcinoma from poorly differentiated squamous cell carcinoma: an immunohistochemical approach. Modern Pathology. 2005; 18(1): 111-118.
38. Pankiewicz W, Minarowski L, Niklińska W, Naumnik W, Nikliński J, Chyczewski L. Immunohistochemical markers of cancerogenesis in the lung. Folia Histochemica et Cytobiologica. 2007; 45(2): 65-74.

39. Silver SA, Askin FB. True papillary carcinoma of the lung: a distinct clinicopathologic entity. American Journal of Surgical Pathology. 1997; 21(1): 43-51.
40. Merchant SH, Amin MB, Tamboli P, Ro J, Ordóñez NG, Ayala AG, Czerniak BA, et al. Primary signet-ring cell carcinoma of lung: immunohistochemical study and
comparison with non-pulmonary signet-ring cell carcinomas. American Journal of Surgical Pathology. 2001; 25(12): 1515-1519.
41. Johansson L, Andersson C, Albin M. Immunohistochemical study of 158 lung carcinomas. Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica.1992; 100(10): 914-921.
42. Uzaslan E, Stuempel T, Ebsen M, Freudenberg N, Nakamura S, Costabel U, Guzman J. Surfactant protein A detection in primary pulmonary adenocarcinoma without bronchioloalveolar pattern. Respiration. 2005; 72(3): 249-253.
43. Taştepe Abdullah İrfan, Çermik Hakan,Akciğer Kanserinde Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımı, Akciğer Tümörlerinde Sınıflama, Journal of Clinical and Analytıcal Medicine, 2014; s.26.
44. Natalie AL, Aart GJ. Molecules in focus p63. The International Journal of
Biochemistry and Cell Biology. 2002; 34: 6-9.
45. Mills AA. p63: oncogene or tumor suppressor? Current Opinion in Genetics and Development. 2006; 16(1): 38-44.
46. Moll UM, Slade N: p63 and p73. Roles in development and tumor formation. Molecular Cancer Research. 2004; 2(7): 371-386.
47. Barbieri CE, Pietenpol JA. p63 and epithelial biology. Experimental Cell Research. 2006; 312 (6): 695-706.
48. Daniely Y, Liao G, Dixon D, Linnoila RI, Lori A, Randell SH, Oren M, et al. Critical role of p63 in the development of a normal esophageal and tracheobronchial epithelium. American Journal of Physiology. Cell Physiology. 2004; 287(1): 171-181.
49. Osada M, Ohba M, Kawahara C, Ishioka C, Kanamaru R, Katoh I, Ikawa Y, et al. Cloning and functional analysis of human p51, which structurally and functionally resembles p53. Nature Medicine. 1998; 4(7): 839 – 843.
50. Senoo M, Seki N, Ohira M, Sugano S, Watanabe M, Inuzuka S, Okamoto T, et al. A second p53-related protein, p73L, with high homology to p73. Biochemical and Biophysical Research Communications. 1998; 248(3): 603- 607.
51. Trink B, Okami K, Wu L, Sriuranpong V, Jen J, Sidransky D. A new human p53 homologue. Nature Medicine. 1998; 4 (7) : 747 – 748.
52. Yang A, Kaghad M, Wang Y, Gillett E, Fleming MD, Dotsch V, Andrews NC, et al. p63, a p53 homolog at 3q27-29, encodes multiple products with transactivating, death66 inducing, and dominant-negative activities. Molecular Cell. 1998; 2(3): 305–316.
53. Signoretti S, Waltregny D, Dilks J, Isaac B, Lin D, Garraway L, Yang A, et al. p63 is a prostate basal cell marker and is required for prostate development. The American Journal of Pathology. 2000; 157(6): 1769-1775.
54. Dohn M, Zhang S, Chen X. p63a and DNp63a can induce cell cycle arrest and apoptosis and differentially regulate p53 target genes. Oncogene. 2001; 20(25): 3193-3205.
55. Yang A, Kaghad M, Wang Y, Gillett E, Fleming MD, Dotsch V, Andrews NC, Caput D,
McKeon F: p63, a p53 homolog at 3q27–29, encodes multiple products with transactivating, death-inducing, and dominant-negative activities. Mol Cell 1998; 2: 305–316.
56. McKeon F: p63 and the epithelial stem cell: more than status quo? Genes Dev 2004; 18: 465–469.
57. Lee H, Kimelman D: A dominant-negative form of p63 is required for epidermal proliferation in zebrafish. Dev Cell 2002; 2: 607–616.
58. Liefer KM, Koster MI, Wang XJ, Yang A, McKeon F, Roop DR: Down-regulation of p63 is required for epidermal UV-B-induced apoptosis. Cancer Res 2000; 60: 4016–4020.
59. Nylander K, Vojtesek B, Nenutil R, Lindgren B, Roos G, Zhanxiang W, Sjostrom B, Dahlqvist A, Coates PJ: Differential expression of p63 isoforms in normal tissues and neoplastic cells. J Pathol 2002; 198: 417–427.
60. Di Como CJ, Urist MJ, Babayan I, Drobnjak M, Hedvat CV, Teruya-Feldstein J, Pohar K, Hoos A, Cordon-Cardo C: p63 expression profiles in human normal and tumor tissues. Clin Cancer Res 2002; 8: 494–501.
61. Reis-Filho JS, Milanezi F, Amendoeira I, Albergaria A, Schmitt FC: Distribution of p63, a novel myoepithelial marker, in fine-needle aspiration biopsies of the breast: an analysis of 82 samples. Cancer 2003; 99: 172–179.

62. Reis-Filho JS, Milanezi F, Amendoeira I, Albergaria A, Schmitt FC: p63 staining of myoepithelial cells in breast fine needle aspirates: a study of its role in differentiating in situ from invasive ductal carcinomas of the breast. J Clin Pathol 2002; 55: 936– 939.
63. Pelosi G, Pasini F, Olsen Stenholm C, Pastorino U, Maisonneuve P, Sonzogni A, Maffini F, et al. p63 immunoreactivity in lung cancer: yet another player in the development of squamous cell carcinomas? The Journal of Pathology. 2002; 198(1): 100-109.
64. Wang BY, Gıl J, Kaufman D, Gan L, Kohtz DS, Burnstein DE. p63 in pulmonary epithelium, pulmonary squamous neoplasms and other pulmonary tumors. Human Pathology. 2002; 33(9): 921-926
65. Camilo R, Capelozzi VL, Siqueira SA, Del Carlo Bernardi F. Expression of p63, keratin
5/6, keratin 7, and surfactant-A in non-small cell lung carcinomas. Human Pathology. 2006; 37(5): 542-546.
66. Nonaka D: A study of deltaNp63 expression in lung non-small cell carcinomas. Am J Surg Pathol 2012; 36: 895–899.
67. Pelosi G, Fabbri A, Bianchi F, Maisonneuve P, Rossi G, Barbareschi M, Graziano P, Cavazza A, Rekhtman N, Pastorino U, Scanagatta P, Papotti M: DeltaNp63 (p40) and thyroid transcription factor-1 immunoreactivity on small biopsies or cellblocks for typing non-small cell lung cancer: a novel two-hit, sparing-material approach. J Thorac Oncol 2012; 7: 281–290.
68. Bishop JA, Teruya-Feldstein J, Westra WH, Pelosi G, Travis WD, Rekhtman N: P40
(deltaNp63) is superior to p63 for the diagnosis of pulmonary squamous cell carcinoma. Mod Pathol 2012; 25: 405–415.
69. Uramoto H, Yamada S, Hanagiri T: Immunohistochemical staining with deltaNp63 is useful for distinguishing the squamous cell component of adenosquamous cell carcinoma of the lung. Anticancer Res 2010; 30: 4717–4720.
70.H Schultz,S Marwitz, B Baron-Lühr, G Zissel, C Kugler, K F Rabe, P Zabel, E Vollmer, J Gerdes, and T Goldmann. Generation and evaluation of a monoclonal antibody, designated MAdL, as a new specific marker for adenocarcinomas of the lung. Br J Cancer. 2011 Aug 23; 105(5): 673–681.
71. Civitareale D, Lonigro R, Sinclair AJ, et al. A Thyroid-specific nuclear protein essential for tissue-specific expression of the thyroglobulin promoter. EMBO J 1989; 8: 2527- 2543.
72. Tan D, Li Q, Deeb G, et al. Thyroid transcription factor-1 expression prevalence and its clinical implications in non-small cell lung cancer: a high-throughput tissue microarray and immunohistochemistry study. Hum Pathol. 2003 Jun;34(6):597-604.
73. Kalhor N, Zander DS, Liu J. TTF-1 and p63 for distinguishing pulmonary small-cell carcinoma from poorly differentiated squamous cell carcinoma in previously papstained cytologic material. Modern Pathology (2006) 19, 1117-1123.
74. Afify AM, al-Khafaji BM. Diagnostic utility of thyroid transcription factor-1 expression in adenocarcinomas presenting in serous fluids. Acta Cytol 2002; 46: 675-678.
75. Ikeda K, Clark JC, Shaw-White JR, et al. Gene structure and expression of human thyroid transcription factor-1 in respiratory epithelial cells. J Biol Chem 1995; 270: 8108-14.
76. Reynolds PR, Mucenski ML, Whitsett JA. Thyroid transcription factor (TTF) -1 regulates the expression of midkine (MK) during lung morphogenesis. Dev Dyn. 2003 Jun;227(2):227-37.
77. Katoh R, Miyagi E, Nakamura N, et al. Expression of thyroid transcription factor-1 (TTF- 1) in human C cells and medullary carcinomas. Hum Pathol 2000; 31: 386-393.
78. Bohinski RJ, Bejarano PA, Balko G, et al. Determination of lung as the primary site of cerebral metastatic adenocarcinomas using monoclonal antibody to thyroid transcription factor-1. J Neurooncol 1998; 40: 227-231.
79. Di Loreto C, Di Lauro V, Puglisi F, et al. Immunocytochemical expression of tissue specific transcription factor-1 in lung carcinoma. J Clin Pathol 1997: 50; 30-32.
80. Nakamura N, Miyagi E, Murata S, et al. Expression of thyroid transcription factor-1 in normal and neoplastic lung tissues. Mod Pathol 2002; 15: 1058-1067.
81. Khoor A, Whitsett JA, Stahlman MT, et al. Utility of surfactant protein B precursor and thyroid transcription factor-1 in differentiating adenocarcinoma of the lung from malignant mesothelioma. Hum Pathol 1999; 30: 695-700.
82. Prok AL, Prayson RA. Thyroid transcription factor-1 staining is useful in identifying brain metastases of pulmonary origin. Ann Diagn Pathol. 2006;10:67-71.
83. Bai XY, Shen H. Mutational analysis of thyroid transcription factor-1 gene (TTF-1) in lung carcinomas. In Vitro Cell Dev Biol Anim. 2008 ;44:17-25. Epub 2007 Dec 11.
84. Barlesi F, Pinot D, Legoffic A, et al. Positive thyroid transcription factor 1 staining strongly correlates with survival of patients with adenocarcinoma of the lung. Br J Cancer .2005 ;93:450-2.

85. Stenhouse G, Fyfe N, King G, et al. Thyroid transcription factor 1 in pulmonary adenocarcinoma. J Clin Pathol 2004;57:383-387.
86. Yatabe Y, Mitsudomi T, Takahashi T. TTF-1 expression in pulmonary adenocarcinomas. Am J Surg Pathol 2002; 26: 767-773.
87. Cheuk W, Kwan MY, Suster S, et al. Immunostaining for thyroid transcription factor 1 and cytokeratin 20 aids the distinction of small cell carcinoma from Merkel cell carcinoma, but not pulmonary from extrapulmonary small cell carcinomas. Arch Pathol Lab Med 2001; 125: 228-231.
88. Agoff SN, Lamps LW, Philip AT, et al. Thyroid transcription factor-1 is expressed in extrapulmonary small cell carcinomas but not in other extrapulmonary neuroendocrine tumors. Mod Pathol 2000; 13: 238-242.
89. Kaufmann O, Dietel M. Expression of thyroid transcription factor-1 in pulmonary and extrapulmonary small cell carcinoma and other neuroendocrine carcinomas of various primary sites. Histopathology 2000; 36: 415- 420.
90. Srodon M, Westra WH. Immunohistochemical Staining for Thyroid Transcription Factor- 1: A Helpful Aid in Discerning Primary Site of Tumor Origin in Patients With Brain Metastases. Hum Pathol. 2002;33:642-5.
91. Nart D, Sarsık B, Doğanavsargil B, Sezak M, Yaman B, Çiris M, Veral A.Primer ve metastatik akciğer tümörlerinin ayırıcı tanısında tiroid transkripsiyon faktör-1 ekspresyonunun önemi ve güvenilirliği.Ege Tıp Dergisi / Ege Journal of Medicine, 47(3) :171-175, 2008.
92. Lian Liu, Cynthia Cohen, Momin T. Siddiqui. Thyroid Transcription Factor 1 and Napsin
A Double Staining in Lung Adenocarcinoma in Pleural Fluid. Acta Cytologica 2012;56:425–430.
93. Nazneen Fatima, Cynthia Cohen, Diane Lawson and Momin T. Siddiqui. TTF-1 and Napsin A Double Stain A Useful Marker for Diagnosing Lung Adenocarcinoma on Fine-Needle Aspiration Cell Blocks. Cancer Cytopathology April 25, 2011;127-133.
94. Hunter Johnson, Cynthia Cohen, Nazneen Fatima, David Duncan, Momin T. Siddiqui.Thyroid Transcription Factor 1 and Napsin A Double Stain: Utilizing Different Vendor Antibodies for Diagnosing Lung Adenocarcinoma.Acta Cytologica 2012;56:596–602.
95. Li Li, Xiaorong Li, Jieyun Yin, Xia Song, Xiaochen Chen, Jiane Feng, Hongyu Gao, Li Liu Sheng Wei. The High Diagnostic Accuracy of Combined Test of Thyroid Transcription Factor 1 and Napsin A to Distinguish between Lung Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma: A Meta-Analysis. PLOS ONE, July 2014, Volume 9, Issue 7;1-7.
96. Kelly J. Butnor, James L. Burchett. p40 (ΔNp63) and keratin 34βE12 provide greater diagnostic accuracy than p63 in the evaluation of small celllung carcinoma in small biopsy samples. Human Pathology (2013) 44, 1479–1486)
97. Takahiro Tatsumori, Koji Tsuta, Kyohei Masai, Tomoaki Kinno, Tomoko Taniyama, Akihiko Yoshida, Kenji Suzuki and Hitoshi Tsuda. p40 is the Best Marker for Diagnosing Pulmonary Squamous Cell Carcinoma: Comparison With p63, Cytokeratin 5/6, Desmocollin-3, and Sox2. Applied Immunohistochemistry&Molecular Morphology , Volume 22, Number 5, May/June 2014; 377-382
98. Brian T.,Collins Jeff F., Wang Cory T. Bernadt.Utilization of p40 (ΔNp63) with p63 and Cytokeratin 5/6 Immunohistochemistry in Non-Small Cell Lung Carcinoma Fine- Needle Aspiration Biopsy. Acta Cytologica 2013;57:619–624
99. Diana Montezuma, Rosa Azevedo, Paula Lopes, Renata Vieira, Ana Luísa Cunha, Rui Henrique. A panel of four immunohistochemical markers (CK7, CK20, TTF-1, and p63) allows accurate diagnosis of primary and metastatic lung carcinoma on biopsy
specimens. Virchows Arch (2013) 463:749–754. 100. Kenneth Whithaus, Junya Fukuoka, Thomas J. Prihoda, Jaishree Jagirdar. Evaluation of Napsin A, Cytokeratin 5/6, p63, and Thyroid Transcription Factor 1 in
Adenocarcinoma Versus Squamous Cell Carcinoma of the Lung. Arch Pathol Lab Med—Vol 136, February 2012; 155-162.
101. Natasha Rekhtman, Daphne C Ang, Camelia S Sima, William D Travis and Andre L
Moreira. Immunohistochemical algorithm for differentiation of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma based on large series of whole-tissue sections with validation in small specimens. Modern Pathology (2011) 24, 1348–1359.
102. Ana Rita Nobre,André Albergaria, Fernando Schmitt. p40: A p63 Isoform Useful for Lung CancerDiagnosis – A Review of the Physiological and Pathological Role of p63. Acta Cytologica 2013;57:1–8.

Presentation ID/Sunum No= 369

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Kolorektal Adenom ve Karsinomlarda İmmunohistokimyasal COX-2, P53, CD10 ve E-Cadherin Ekspresyonunun Tanısal Yararı

Uzm. Dr. Gülşah Şafak Örkan[1], Uzm. Dr. Naile Kökbudak[2], Prof.Dr. Salim Güngör[3]
[1]TC Sağlık Bakanlığı Kastamonu Eğitim ve Araştırma Hastanesi
[2]Konya Numune Hastanesi
[3]Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıbbi Patoloji ABD

Özet

E-Cadherin Ekspresyonunun Tanısal Yararı: Kolorektal karsinomlar gastrointestinal sistemin en çok rastlanan tümörleridir. İnsidans, ilerlemiş yaşla birlikte artmaktadır. Kolorektal karsinomların çoğunun, onların prekürsör lezyonu olan adenomlardan geliştiği kabul edilmektedir. Bunun patolojik temeli adenom-karsinom sekansıdır. Ancak her adenomdan karsinom gelişmemektedir Adenomdan karsinoma geçişin, progresif olduğuna inanılmaktadır. Aynı zamanda bazen bir adenomatöz polipteki atipik gland kümesi muskularis mukozanın altında görülmekte ve yanlış malign transformasyon tanısına neden olmaktadır. Kolorektal karsinomlar tanı ve tedavideki yeniliklere rağmen, mortalite ve morbidite yönünden hala ciddi problem oluşturmaya devam etmektedir.

Bu çalışmada Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde bulunan Ocak 2010-Ağustos 2015 yılları arasında kolorektal adenom (hafif, orta ve ağır derecede displazi) ve kolorektal karsinom (iyi, orta derecede ve kötü diferansiye) tanısı almış, polipektomi veya kolorektal rezeksiyon yapılmış 60 olgu ve 10 adet normal kolon mukozasını içeren parafin blok çalışma kapsamına alındı. İmmunohistokimyasal belirleyiciler olan COX-2, p53, CD10 ve E-cadherin ekspresyonunun tanısal değerinin olup olmadığı ve birbirlerine olan üstünlükleri değerlendirildi.

Non-neoplastik kolon mukozası ile adenokarsinomlar arasında ve adenomlarla adenokarsinomlar arasında COX2 ekspresyonunun pozitifliği ve yaygınlığı açısından anlamlı farklılık saptandı($p<0,01$).Kolorektal adenomlar ve adenokarsinomlar ile non-neoplastik mukoza arasında p53 ekspresyonu açısından anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,005$), p53 ekspresyon şidddeti ile kolorektal adenomlardaki yüksek displazi derecesi arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur ($p=0,03$). Bütün gruplarda uygulanan CD10 antikoru ile epitelyal hücrelerde herhangi bir ekspresyon izlenmemiştir. Normal kolon mukozası ile karşılaştırıldığında grade III adenokarsinomlarda grade I ve grade II adenokarsinomlara oranla E-cadherin boyanma şiddetinde belirgin azalma izlendi($p<0,001$). Bulgular E-cadherin boyanmasının hücre membranından sitoplazmaya geçmesiyle, karsinogenezin birlikte ilerlediğini işaret etmekte idi.

Anahtar Kelimeler: kolorektal adenom, kolorektal karsinom, COX-2, p53, CD10, E-Cadherin

Diagnostic Utility Of Immunohistochemical COX-2, p53, CD10 and E-Cadherin Expression In Colorectal Adenomas and Carcinomas.

Abstract

Colorectal carcinomas are the most common form of gastrointestinal tumors. The incidence has increased as the age advances. Most of the colorectal carcinomas are assumed to be originated from adenomas which are precursor lesions of them. The pathologic basis for this model is the adenoma-carcinoma sequence. However each adenoma not develops to carcinoma. It is believed that development of carcinoma from

adenoma is progressive. Also sometimes clusters of atypical glands in an adenomatous polyp are seen beneath the muscularis mucosae and may lead to a mistaken diagnosis of malignant transformation. Despite innovations in diagnosis and treatment at colorectal carcinomas, it has been continuing to become serious problem as regards mortality and morbidity.

In this study we are evaluated the expression of immunohistochemical markers COX-2, p53, CD10 and E-cadherin on the 60 cases, diagnosed as the colorectal adenoma (low-grade, moderate-grade and high-grade dysplasia) and colorectal carcinoma (well, medium degree and poorly differentiated) and 10 normal colon mucoza in Necmettin Erbakan University, Patology Depertmant between January 2010 and August 2015.Also we will evaluate their diagnostic utility and the advantages of each other.

The positivity and intensity of immunoexpression of COX-2 ($p<0,01$) showed significant differences between the adenocarcinomas and the non-neoplastic colorectal mucosa, between the adenocarcinomas and the adenomas. Significant differences were seen between adenomas, adenocarcinomas and non-neoplastic colorectal mucosa for the intensity of immunoexpression of p53($p<0,05$).Significant differences were seen between the highest degree of dysplasia ($p=0,03$) of the adenomas and the intensity of immunoexpression of p53.In all groups treated with CD10 antibody was observed in epithelial cells of any expression. Compared with non-neoplastic colonic mucosa, the E-cadherin staining intensity in grade III adenocarcinoma than the E-cadherin staining intensity grade I and grade II adenocarcinoma was significantly decreased ($p <0.001$). Findingsindicated that E-cadherin expression from the cell membrane into the cytoplasm, together with carcinogenesis that were in progress.

Keywords: colorectal adenoma, colorectal carcinoma, COX-2, p53, CD10, E-cadherin

Giriş

Kolorektal kanserler, dünyada tüm kanserler arasında, kadınlarda akciğer ve meme kanseri, erkeklerde ise akciğer ve prostat kanserinden sonra üçüncü sırada yer almakta; kanserden ölüm nedenleri arasında ise her iki cinsiyette akciğer kanserlerinden sonra ikinci sırada gözlenmektedir. Kalın barsak tümörleri gastrointestinal traktın en sık tümörleridir. Dünyada yıllık 900.000'den fazla yeni vaka bildirilmekte ve yılda yaklaşık 500.000 kişi kolorektal karsinom nedeniyle kaybedilmektedir (Ferlay, Bray, Pisani ve diğerleri,2004:118).

Daha cok ileri yaş grubunu etkileyen kolorektal kanserler, 50 yaşından sonra artmakta ve 60-79 yaşlarında en yüksek düzeye ulaşmaktadır, ortalama görülme yaşı 62'dir (Lepisto, Kiviluoto, Halttunen ve Jarvinen,2009:507). Predispozan faktörler olmadıkça 50 yaş altında kolorektal kanser görülme oranı %20'nin altındadır (Soliman, Bondy, Raouf, Makram, Johnston, Levin,1999:54).

Kolorektal kanserlerin yaklasık %75'i, bu kansere predispozan faktör taşımayan kişilerde ortaya çıkarken, %25'i genel populasyona kıyasla artmış risk faktörleri taşıyan hastalarda ortaya çıkar ve bu kanserlerin çoğu ailevi sendromlar olmaksızın sporadik olarak gözlenir. Erkeklerde, kadınlara göre rektal kanserler %50 daha fazla, kolon kanserleri ise %20 daha fazla görülmektedir (Zettl, Ott, Makulik, Katzenberger, Starostik, Eichler ve diğerleri,2002:161).

Kolon adenokarsinomları genellikle polipler üzerinden gelişmektedir (Burgart,2000:31). Bu nedenle maligniteye dönüşüm riski olan poliplerin saptanması ileride gelişecek malignite açısından kesin tanı ve tedavi olanağı sağlamaktadır.

Etyoloji

Yaş, kolon kanseri için önemli risk faktörüdür. İnsidans 50 yaşından sonra artmaya başlar. Hayvansal yağdan zengin yüksek kalorili besinler ile beslenen toplumlarda sedanter yaşam sitiliyle birleştiğinde kolorektal karsinom insidansı yükselmektedir (Owen,19998:200). Genetik faktörler / polipozis sendromları da etyolojide önemli bir gruptur. (Familyal Adenomatöz Polipozis, Gardner Sendromu, Turcot Sendromu, Juvenil Polipozis Sendromu, Peutz-Jeghers Sendromu, Cronkhide-Canada Sendromu, Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanserler (Lynch I ve Lynch II Sendromu)). Radyasyonun kolorektal karsinomlarda minor rolü mevcuttur (Schottenfeld,1983:7). Obezite, alkol, sigara ve asbest maruziyeti kolorektal karsinoma zemin hazırlamaktadır (Chapkin, Gao, Lee, Lupton,1993:55).

Aberran kript odağı, adenomlar (tubüler adenom, villöz adenom, tubulovillöz adenom, yassı adenom,

deprese adenom) ve serrated adenomlar da premalign lezyonlardır (Burgart,2000:31).

Kolorektal Polipler

Kolon polipleri, başlıca 3 gruba ayrılır:

1) Neoplastik polipler

2) Non-neoplastik polipler

3) Submukozal lezyonlar

1) Neoplastik polipler

Adenomlar

-Tubuler adenom

- Villöz adenom

- Tubulovillöz adenom

2) Non-neoplastik polipler

İnflamatuar Polipler

Hamartomöz Polipler

- Juvenil polip/polipozis

- Peutz-Jeghers sendromu

- Cronkhite Canada sendromu

-Cowden sendromu

-Bannayan-Ruvalcaba-Riley sendromu

Hiperplastik/Serrated Polipler

-Hiperplastik polip

-Sesil serrated adenoma/polip

-Traditional serrated adenoma

3) Submukozal lezyonlar

- Lenfoid birikim

- Pneumatosis sistoides intestinalis

-Kolitis sistika profunda

-Lipom

-Karsinoid

-Leiyomiyom

-Hemanjiyom

-Fibrom

-Metastatik lezyonlar

İmmunohistokimyasal Belirleyiciler

E-cadherin adezyon moleküllerinin alt grubu olan kaderinler arasında yer alan glikoprotein yapısında, kalsiyum bağımlı intersellüler transmembran proteini ve adezyon molekülüdür (Sallee,Wittchen,Burridge,2006:281). Öncelikle lateral hücre duvarında bulunur ve hücre-hücre epitelyal adezyonda ve epitelin doku bütünlüğünün sağlanmasında kilit rol oynar (Okegawa,Pong, Li,Hsieh,2005:450). Hücresel adezyon ve motilitenin kontrolü, tümörün başlangıç ve ilerlemesinden sorumlu önemli mekanizmalardan biridir . Normal kolon epitelinde hücre membranında kuvvetle eksprese olur. Kolorektal karsinomların çoğunda ise membranöz ekspresyonu azalır, ancak sitoplazmik ekspresyon çoğu

kolorektal karsinomda mevcuttur (Ngan,Yamamoto, Seshimo, Ezumi, Terayama, Hemmi,2007:658). Ekspresyon farkı olağan işlevin kaybını, dolayısıyla adezyon azalmasını ya da yokluğunu işaret eder. Bu ise malign hücrelerin invazyonunu ya da primer tümörden ayrılarak metastazını kolaylaştırır (Ngo,Tan,Tekkis,Peston,Cohen,2010:1198).

p53 geni hücre siklusunu düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür, apoptozisin regülasyonuna ve angiogenezisin engellenmesine katkısı vardır, çoğu çalışmada kötü prognozu gösteren bir markırdır. p53'de homozigot kayıp olursa DNA hasarı onarılamaz, bölünen hücrelerde mutasyonlar kalıcı olur ve hücre malign transformasyona giden tek yönlü bir yola girer. Nonneoplastik kolonik mukozada p53 ekpresyonu yoktur. p53 ekpresyon şiddeti adenomlardaki displazi derecesi ve karsinogenezis ile ilişkilidir (Rafiq,Byung,Shagufta, Raymond,2003:227).

Siklooksijenaz enzimleri [COX], bir doymamış yağ asiti olan araşidonik asitten, prostaglandinlerin biyosentezinde ilk iki basamağı katalizleyen anahtar enzimlerdir. COX enziminin, COX-1 ve COX-2 adı altında iki izoenzimi tanımlanmıştır (Vane, Bakhle, Botting,1998:117) . Yapılan araştırmalar COX-2 geni tarafından ekprese edilen proteinin proonkogenik olduğunu ve bunun tümör dokularındaki overekspresyonunun karsinogenezise neden olduğunu düşündürmektedir (Soberman,Christmas,2003:1109). COX-2 upregülasyonu kolorektal kanserde sıklıkla görülür. Pekçok çalışmada kolorektal kanserde COX-2 ekpreyonu ile hasta prognozu ilişkisi araştırılmıştır. Kolorektal kanserlerin %85 inde ve normal kolon mukoza örneklerinin %20 sinde COX-2 ekpresyonu görülmüştür (Oshima, Dinchuk,Kargman,Oshima,Hancock,Kwong,1996:807). COX-2 inhibitörlerinin adenom-karsinom progresyonunu önlediği ve kolorektal kanser riskini azalttığı ortaya çıkmıştır (Turini,DuBois,2002:40) .

CD10, 90-110 kilodalton ağırlığında tek zincirli bir hücre yüzey glikoproteinidir. Azalan CD10, hücre yüzeyinde daha yüksek peptid konsantrasyonlarının oluşmasına izin vererek, peptidin aracılık ettiği proliferasyonu teşvik edebilir ve neoplazinin gelişmesini veya ilerlemesini kolaylaştırabilir (Dai,Shen, Sumitomo,Goldberg,Geng, Navarro ve diğerleri,2001:1375). Kolorektal kanserde tümör hücreleri, stromal hücreler ve tümörü infiltre eden inflamatuar hücrelerde CD10 ekpresyonu görülmektedir . Nonneoplastik kolonda CD10 ekspresyonu görülmemektedir. CD10 ekspresyonu high-grade displazili adenomlar, intramukozal ve invaziv kolorekal kanserde anlamlı derecede artmıştır. Sonuç olarak CD10 ekspresyonu tümör gelişimi ve progresyonu ile ilişkilidir (Jang,Park, Lee,2013:345),

Literatürde tümör patogenezinde önemli rol oynayan COX-2, p53, CD10 ve E-cadherin moleküllerinin ekspresyonlarının kolorektal polip ve kanserlerde ayrı ayrı ya da ikili gruplar halinde değerlendirildiği farklı çalışmalar bulunmaktadır. Çalışmamızda bu belirleyiciler bir arada çalışılarak malign transformasyon ayrımında güçlük çekilen adenomlarda ve kolorektal kanserlerde tanıya olan yararı ve birbirlerine üstünlüklerinin olup olmadığı belirlenmeye çalışılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Olgu Seçimi

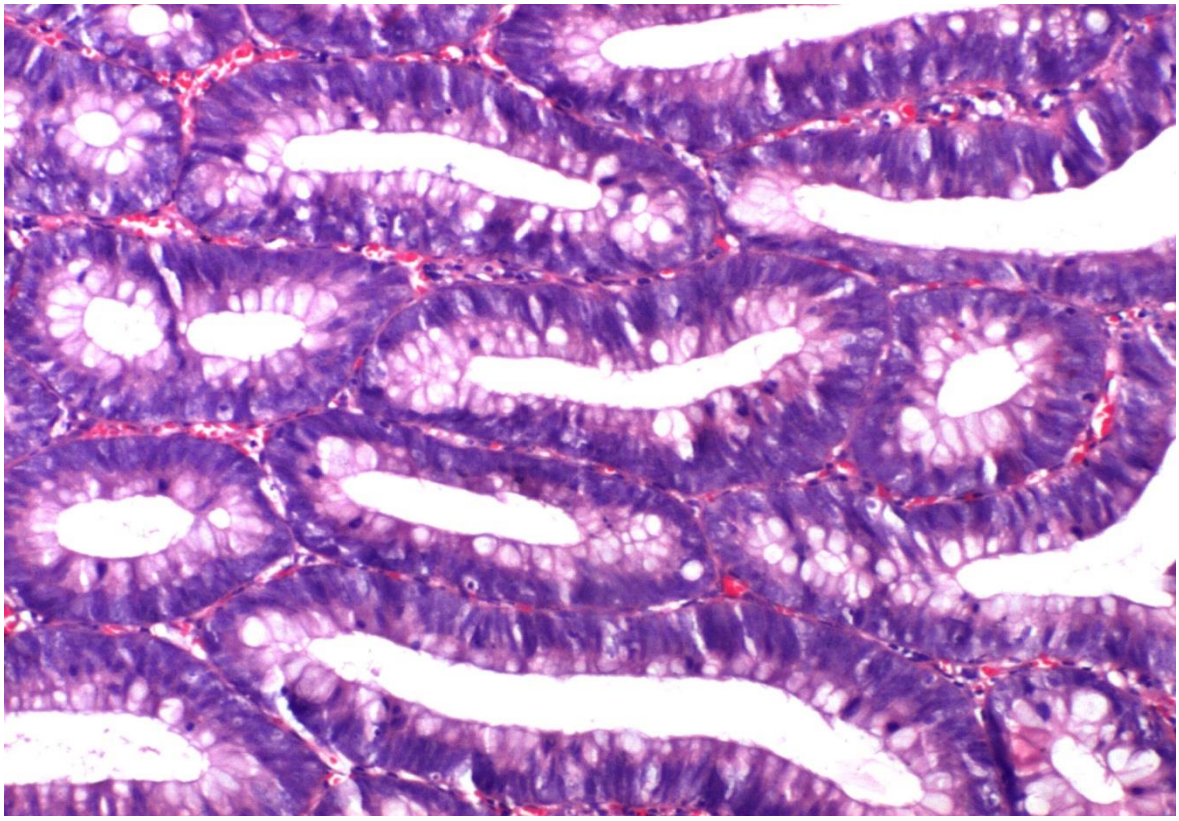
Bu çalışmada Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde bulunan Ocak 2010-Ağustos 2015 yılları arasında kolorektal adenom (hafif displazi içeren(10 adet), orta displazi içeren (10 adet) vey ağır displazi içeren (10 adet)) ve kolorektal karsinom (iyi diferansiye-Grade I (10 adet), orta derecede diferansiye-Grade II (10 adet) ve kötü diferansiye-Grade III (10 adet)) tanısı almış, polipektomi veya kolorektal rezeksiyon yapılmış olgular tespit edildi. Bu olgulardan parafin bloklarına ulaşılabilen ve immunohistokimyasal boyama yapmaya uygun 60 olgu ve 10 adet normal kolon mukozasını içeren parafin blok çalışma kapsamına alındı.

Histopatolojik İnceleme

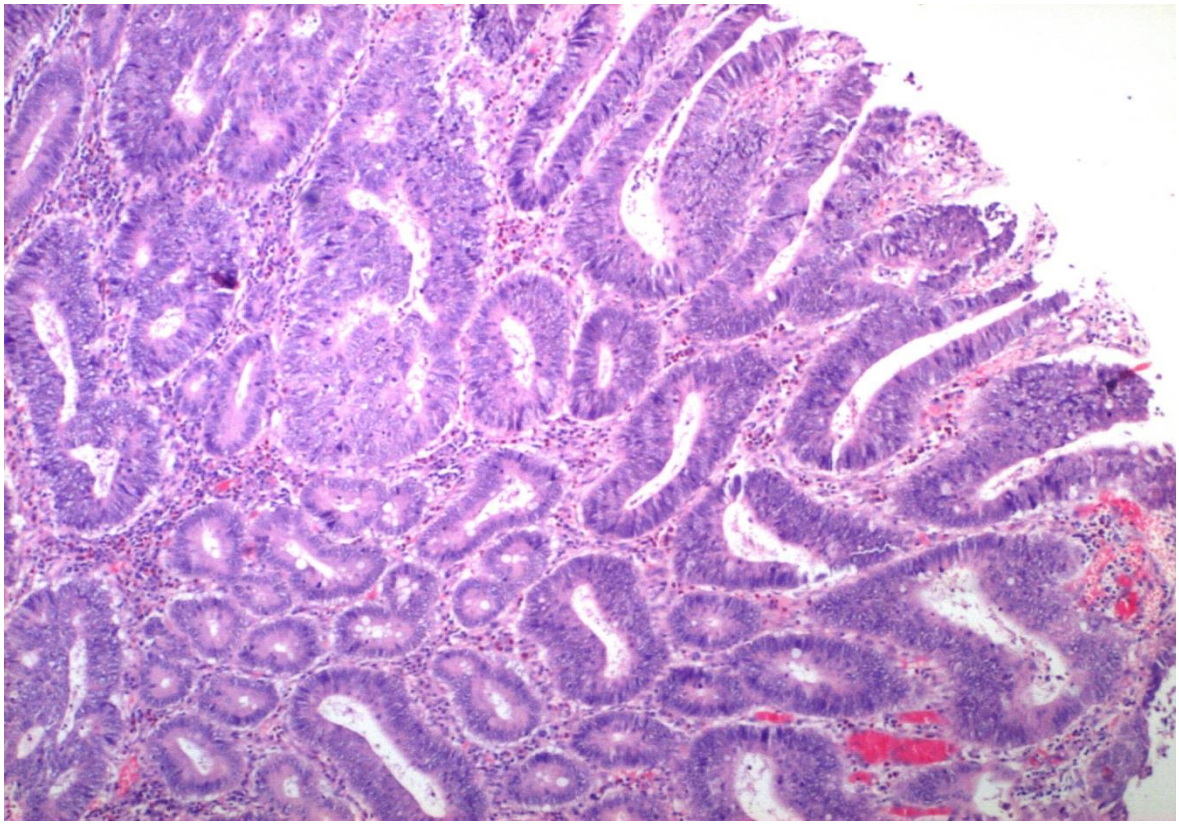
Seçilen olgulara ait %10'luk formaldehit solüsyonu ile tespit edilmiş ve rutin doku takibi ile hazırlanmış parafin bloklardan elde edilen Hematoksilen-Eozin (H&E) boyalı preparatlar, önceki tanılarına bakılmaksızın retrospektif olarak, adenomlarda displazi derecesi ve karsinomlarda histolojik grade (WHO 2020 sınıflamasına göre) yönünden yeniden değerlendirildi.

İmmunohistokimyasal İnceleme

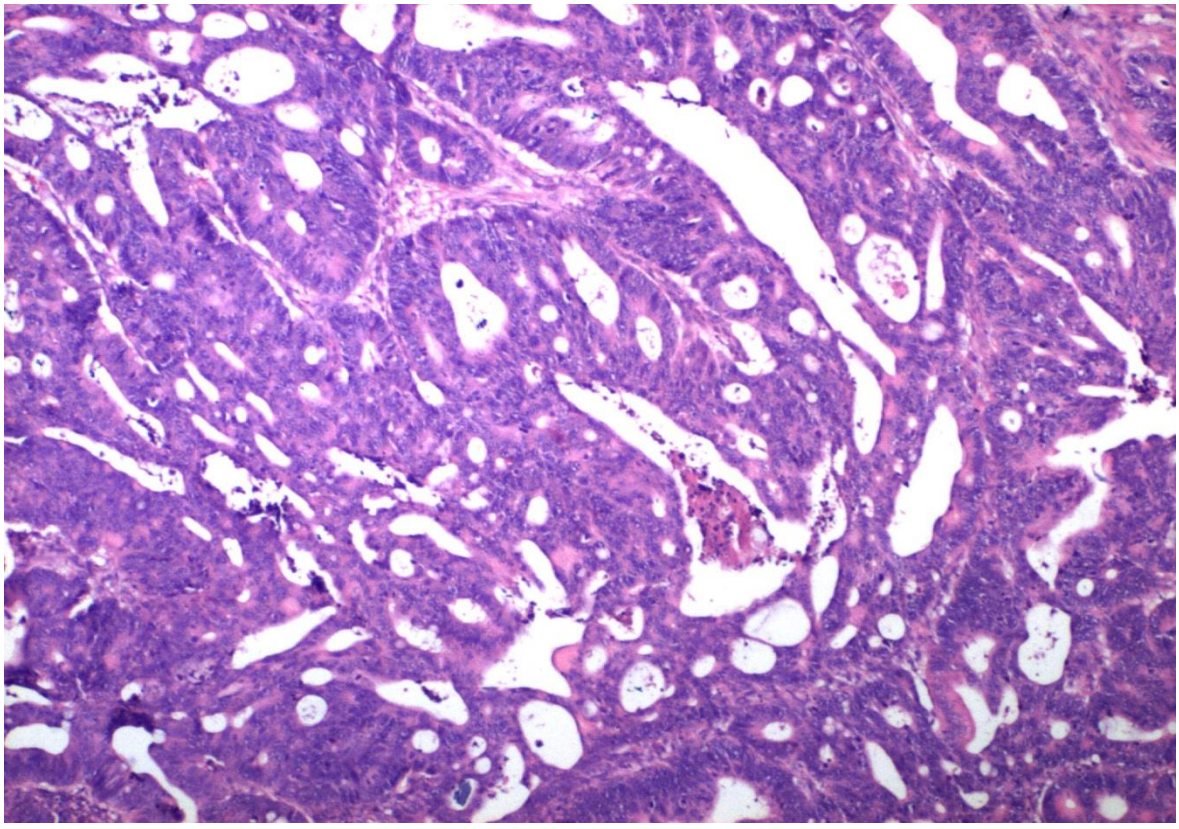
İmmunohistokimyasal inceleme için adenomlarda lezyonun bütününü ve karsinomlarda tümörü en iyi yansıtan kesitlere ait parafin bloklar seçildi ve seçilen parafin bloklardan pozitif şarjlı lamlara immunohistokimyasal boyama yapmak üzere 4-5 mikron kalınlığında yeni kesitler alındı. Pozitif şarjlı lamlara alınan doku örnekleri deparafinizasyon için 60 C'de bir gece etüvde bekletildikten sonra otomatik yöntemle (VENTANA, BenchMark XT) boyandı. Sekonder antikor olarak Ultraview Universal DAB Detection Kit (Katalog no: 05269806 001, LOT NO: E04254, Ventana Medical Systems, USA) kullanıldı. Otomatik boyama yapılan kesitlere, primer antikor aşamasında COX-2 için 1/40 oranında dilue edilmiş konsantre COX2 Rabbit Polyclonal Antibody (Katalog no: RB-9072-P0, LOT NO:9072P1311B, Thermo Scientific,USA), p53 için 1/100 oranında dilue edilmiş konsantre Mouse Monoclonal Antibody (Clone:BP-53-12, Katalog no: 61-0050-2, LOT NO:50223494, Genemed Biotechnologies,Inc. USA), CD10 için 1/40 oranında dilue edilmiş konsantre CD10 Rabbit Polyclonal Antibody (Katalog no: bs-0527R, LOT NO:9E09V1, Bioss, USA), E-cadherin için 1/100 oranında dilue edilmiş konsantre E-cadherin Rabbit Polyclonal Antibody (Katalog no:bs-10009R, LOT NO:9D21M2, Bioss, USA) uygulandı (Tablo 1). Boyama işlemi biten lamlar sıvı deterjanlı su ile yıkandı. Daha sonra 2 defa 5'erdakika alkolden geçirildi ve kurumaya bırakıldı. Lamlar kuruduktan sonra 2 kez 5'erdakika ksilolde bekletildi ve kapama malzemesi (Bioblock Tissue Freezing Medium,Biostain, Atom Scientific Ltd. Manchester, UK) ile kapatıldı.



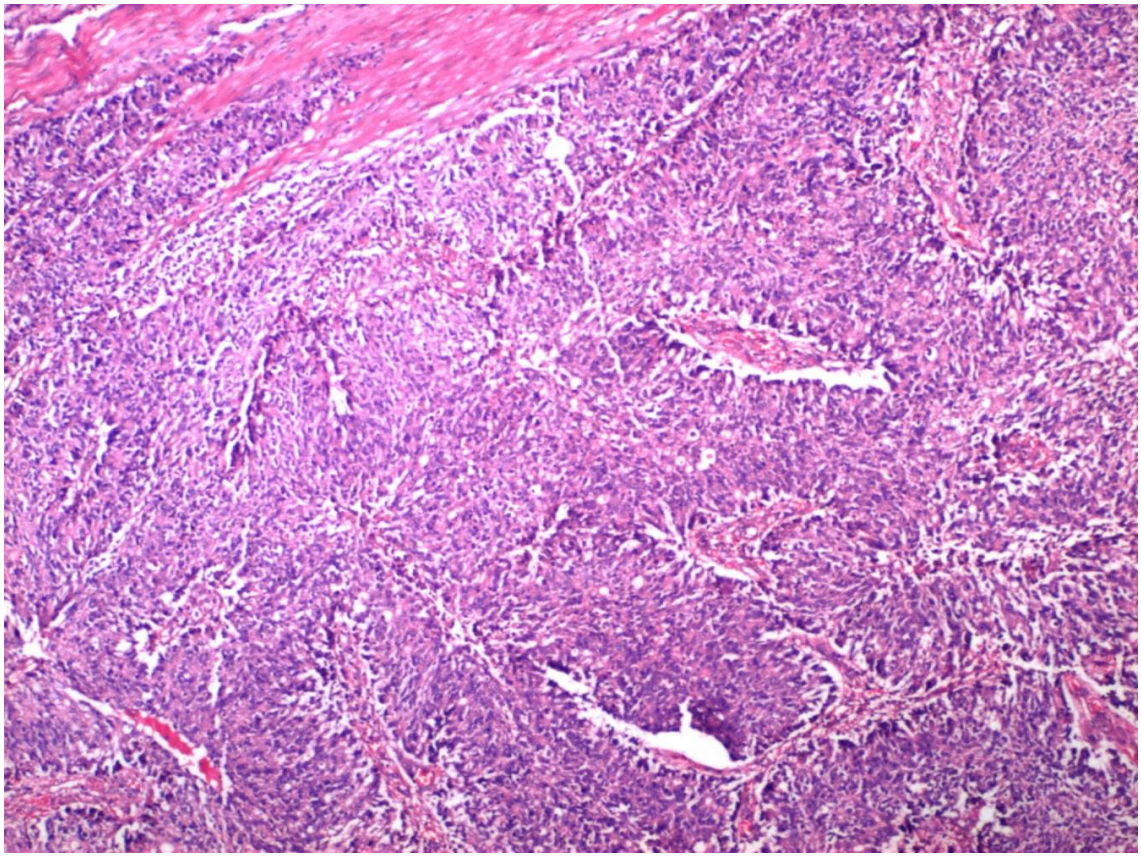
Resim 1 : Adenom (orta displazi) (x100)



Resim 2: Adenom (ağır displazi) (x40)



Resim 3: Grade II Adenokarsinom (x40)



Resim 4: Grade III Adenokarsinom (x40)

Tablo 1: Primer antikorlar

ANTİKOR ADI	KONSANTRASYON ORANI	KATOLOG NO	MARKA	ÜRETİM YERİ
COX2 Antibody	1/40	RB-9072-P0	Thermo Scientific	USA
P53Antibody(Clone BP-53-12)	1/100	61-0050-2	Genemed	USA
CD10 Antibody	1/40	bs-0527R	Bioss	USA
E-cadherin Antibody	01/01/00	bs-10009R	Bioss	USA

İmmunoreaktivitenin Degerlendirilmesi

Preparatlar ışık mikroskobunda (Olympus BX51, Japan) değerlendirildi. Değerlendirme için adenomatöz poliplerde displazik epitel hücrelerinde ve karsinomlarda tümöral sahalarda boyanmanın en fazla olduğu alanlarda 40'lık büyütmede 1000 hücre sayılarak pozitif boyanan hücre sayısı saptandı ve oranı yüzde olarak belirlendi.

COX-2 için sitoplazmik boyanma pozitif kabul edilmiş olup boyanma yoğunluğu 0 (negatif), 1 (zayıf), 2 (orta), 3 (güçlü) ve boyanma yaygınlığı boyanan hücrelerin yüzdesine göre 0 (%0), 1 (%1-25), 2 (%26-50), 3 (%51-75) ve 4 (%76-100) olarak skorlandı ve final skoru 0-1 olanlar negatif, 2-7 olanlar pozitif kabul edildi.

p53 için nükleer boyanma pozitif kabul edildi, boyanan hücrelerin yüzdesine göre 1+ (%1-10), 2+ (% 11-50) ve 3+ (>%50'in üstü) şeklinde değerlendirildi.

CD10 için tümör hücrelerinin >% 5'inden fazlasında apikal membranda-lüminal yüzeydeki boyanma pozitif kabul edildi. Ayrıca CD10 ile stromal ve inflamatuar hücrelerde de sitoplazmik boyanma izlendi.

E-cadherin için sitoplazmik membranöz boyanma pozitif kabul edilmiş olup boyanma yoğunluğu normal kolon mukozası ile aynı yoğunlukta boyanan hücreler 3+, normal kolon mukozasına göre daha az yoğunlukta boyanan hücreler azalmış yoğunlukta 2+, boyanma şiddeti zorlukla seçilen hücreler minimal yoğunlukta 1+ olarak gruplandırıldı, boyanma olmayan veya sitoplazmik membran boyanması olmadan yoğun sitoplazmik veya nükleer boyanma negatif kabul edildi.

İstatistiksel Değerlendirme

Çalışma için örneklem sayısı belirleme ve güç analizi yapılmamış, retrospektif olarak belirlenen süre içerisinde gruplarda eşit sayıda olgu olacak şekilde veri kümesi hazırlanmıştır. Dört farklı immunhistokimyasal boyamaya uygun ekspresyonun adenom ve karsinom olgularındaki boyanma oranları analiz edilmek üzere MS Office Excel programına veriler girildi. Çalışmanın analizleri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 20.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Ölçümlerdeki boyama oranlarına ait tanımlayıcı ölçüler sıklık ve yüzde oranı şeklinde tablo ve grafikler yardımıyla sunuldu. Farklı ekspresyonlar ile farklı gruplardaki boyanma oranları arasındaki ilişkilerin tespit edilmesi amacıyla Monte Carlo Düzeltmeli Ki-Kare analizi kullanıldı. Adenom ve karsinom olgularındaki tekrarlı ölçümler arasındaki farkın belirlenmesi amacıyla parametrik olmayan Friedman Varyans Analizi kullanıldı. Anlamlı bulunan sonuçlar uygun grafikler ile görselleştirildi. Analizlerin tamamında tip-I hata düzeyi %5 kabul edilerek $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

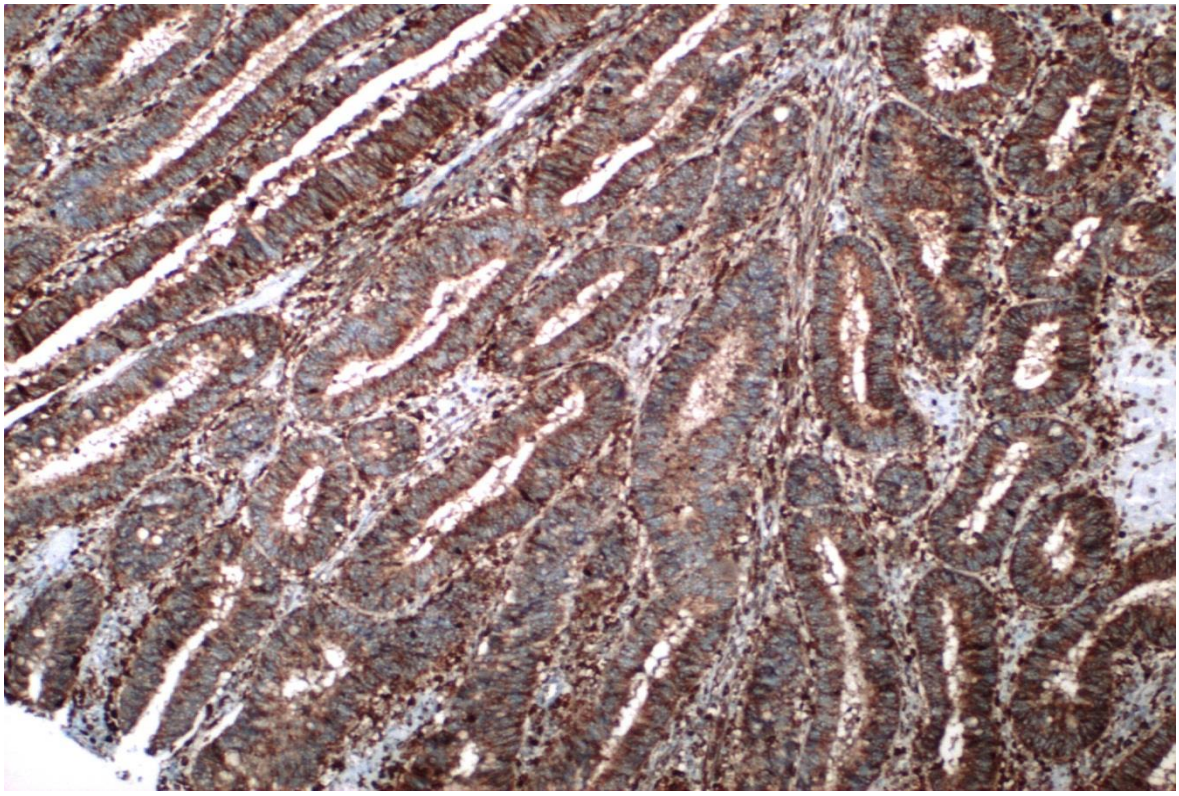
Bulgular

COX-2 Ekspresyonu

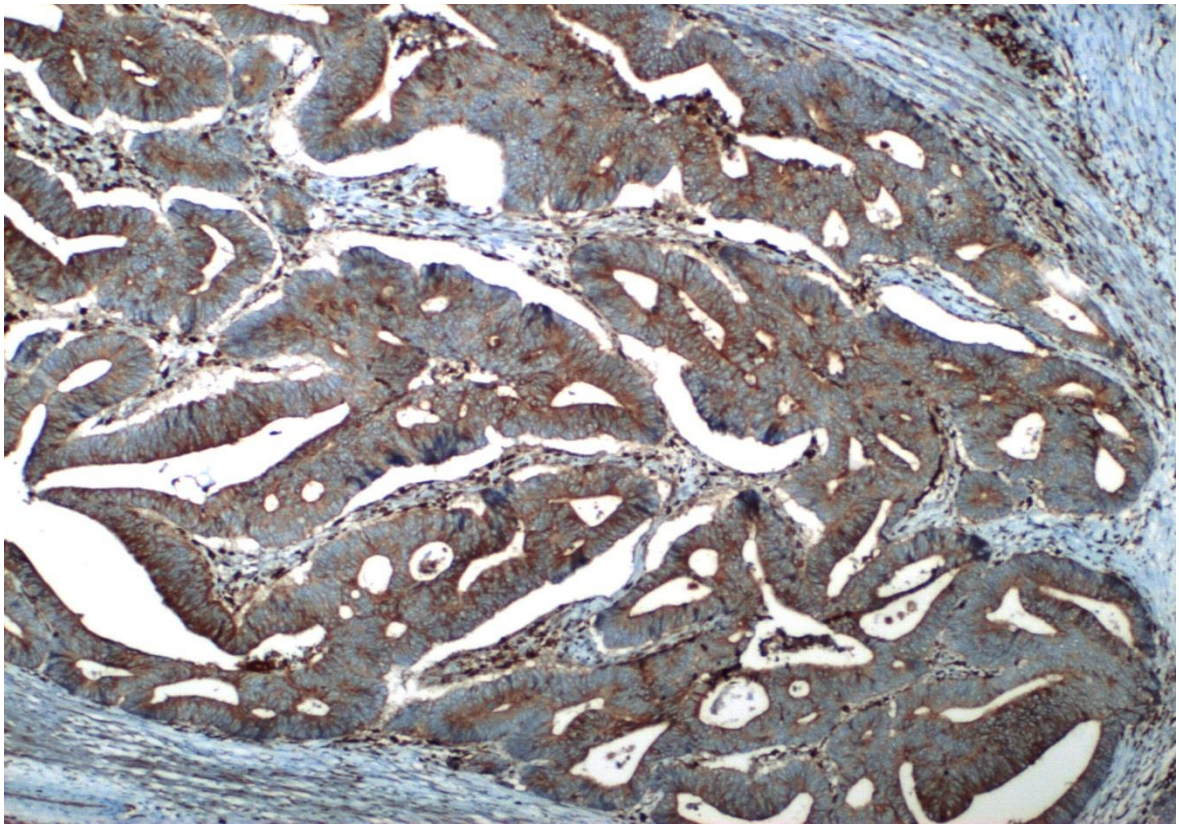
COX-2 ile normal mukoza, hafif displazi ve orta displazi içeren adenomlarda hiç boyanma görülmedi. Ağır displazi içeren adenomların 7 tanesinde (%70) hiç boyanma izlenmezken (skor 0), 3 olguda (%30) (+) ekspresyon tespit edildi (2 olgu skor 5, 1 olgu skor7 idi). Grade I adenokarsinom olgularından 2 tanesinde (%20) boyanma izlenmemiş olup (skor 0), 8 olguda (%80) (+) ekspresyon tespit edildi (2 olgu skor 3, 2 olgu skor 4, 2 olgu skor 5, 1 olgu skor 1, 1 olgu skor 7 idi). Grade II adenokarsinom olgularından 2 tanesinde (%20) boyanma izlenmemiş olup (skor 0), 8 olguda (%80) (+) ekspresyon tespit edildi (1 olgu skor 3, 1 olgu skor 4, 3 olgu skor 5, 2 olgu skor 6, 1 olgu skor 7 idi). Grade III adenokarsinom olgularından 1 tanesinde (%10) boyanma izlenmemiş olup (skor 0) 9 olguda (%90) (+) ekspresyon tespit edildi (1 olgu skor 3, 4 olgu skor 5, 2 olgu skor 6, 2 olgu skor 7). Bulgular Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2: COX-2 ekspresyonunun gruplardaki dağılımı

COX-2	**NEGATİF**	**POZİTİF**
NORMAL MUKOZA	10 (%100)	0 (%0)
ADENOM (HAFİF DİSPAZİ)	10 (%100)	0 (%0)
ADENOM (ORTA DİSPAZİ)	10 (%100)	0 (%0)
ADENOM (AĞIR DİSPAZİ)	3 (%30)	7 (%70)
KARSİNOM (GRADE I)	2 (%20)	8 (%80)
KARSİNOM (GRADE II)	2 (%20)	8 (%80)
KARSİNOM (GRADE III)	1 (%10)	9 (%90)



Resim 5: Ağır displazi içeren adenomda COX-2 (+) ekspresyonu (x40)



Resim 6: Grade II adenokarsinomda COX-2 (+) ekspresyonu (x40)

COX2 ekspresyonu açısından hafif, orta ve ağır displazi içeren adenom olguları için anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,121). İyi, orta ve kötü diferansiye adenokarsinom olgularının karşılaştırmalarında aynı şekilde COX2 ekspresyonu açısından gruplar arasında farklı boyanma oranları saptanmadı (p=1,000). Yine normal kolon mukozası ile adenomlar arasında COX2 ekspresyonu açısından anlamlı farklılık tespit edilmezken (p>0,05) normal kolon mukozası ile adenokarsinomlar arasında ve adenomlarla

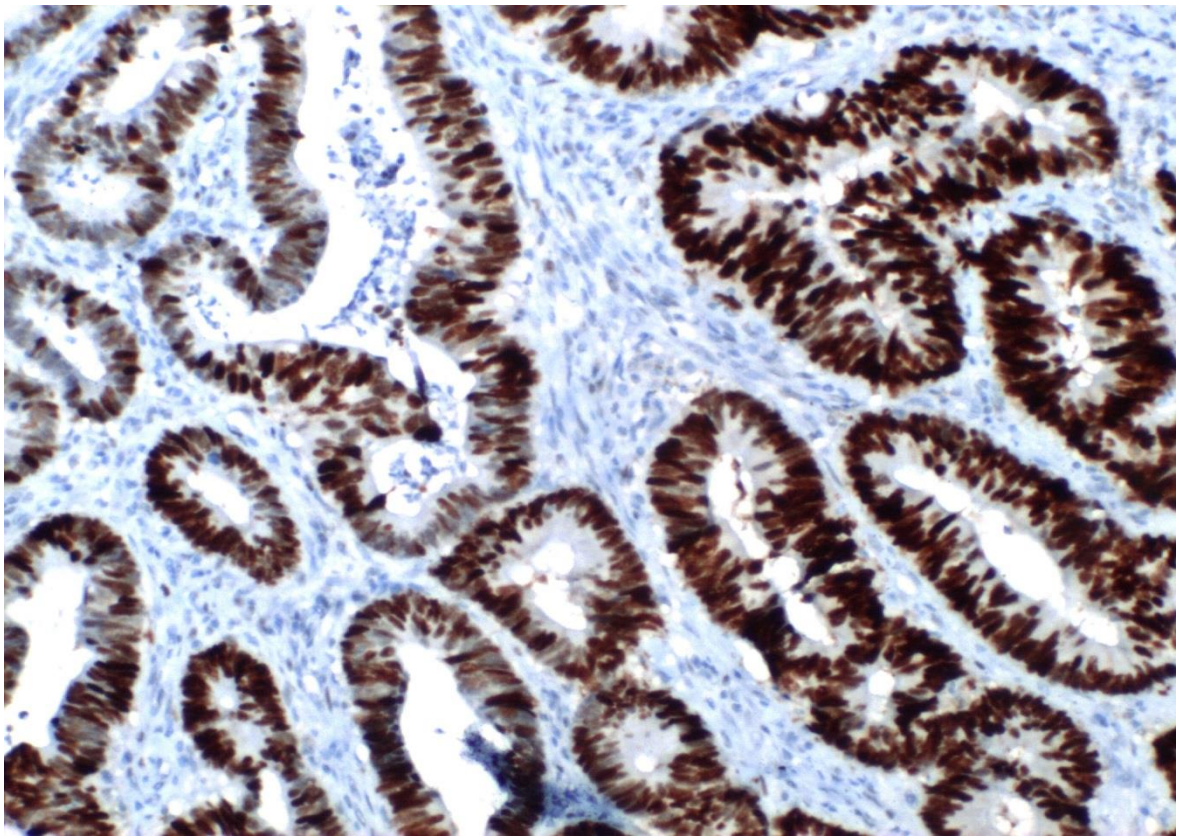
adenokarsinomlar arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,01$). Ancak COX-2 belirginliği ile tümörlerin diferansiasyon dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,99$).

p53 Ekspresyonu

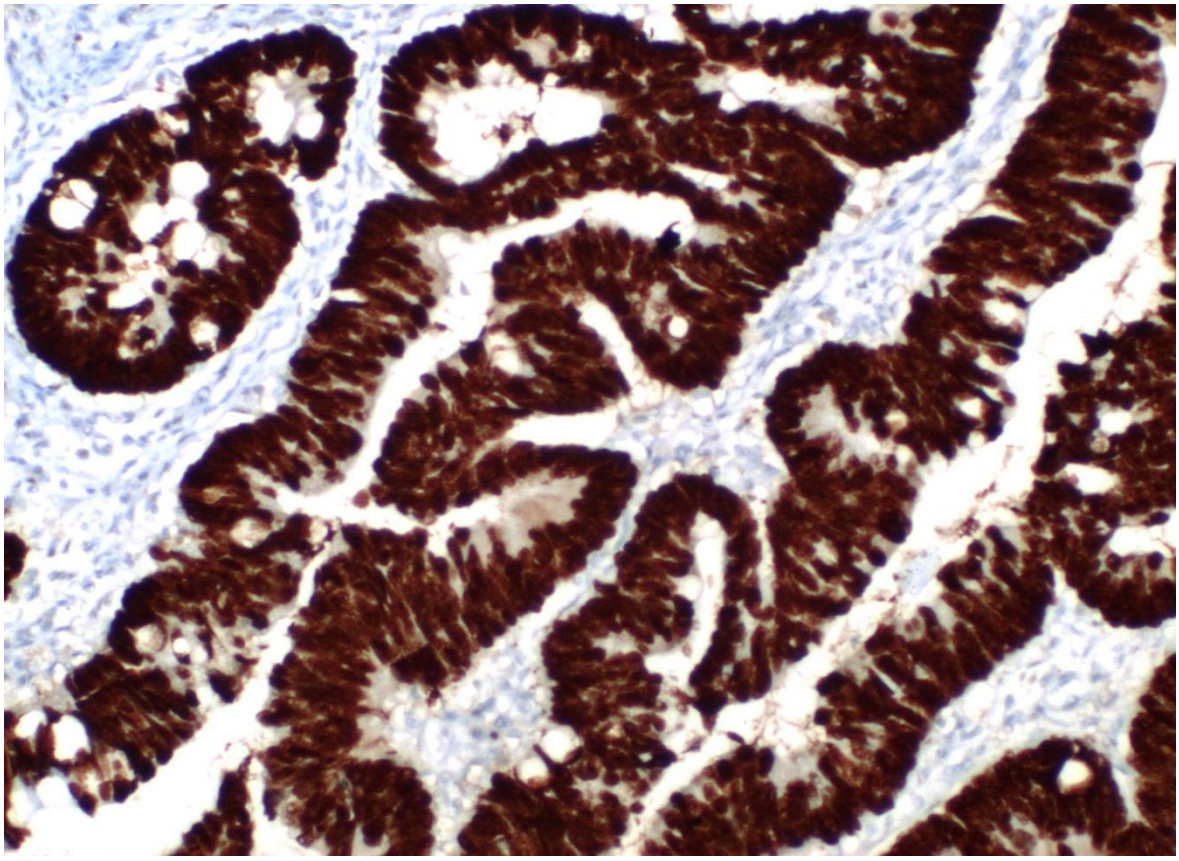
p53 ile normal kolon mukozasında ekspresyon izlenmemiş olup hafif displazi içeren adenomlarda yalnızca tek olguda (%10) negatif sonuç izlenmiş, 6 olguda (%60) 1+, 3 olguda ise (%30) 2+ ekspresyon tespit edilmiş olup hiç 3+ sonuç mevcut değildi. Orta displazi içeren adenomlarda 8 olguda 1+ (%80) ve 2 olguda 2+ (%20) ekspresyon tespit edilmiş olup yine hiç 3+ sonuç mevcut değildi. Ağır displazi içeren adenomlarda 4 olguda (%40) 1+, 5 olguda (%50) 2+ ve tek olguda (%10) 3+ ekspresyon tespit edildi. Grade I adenokarsinom olgularında hiç negatif sonuç izlenmezken birbirine eşit oranda 2 olguda (%20) 1+ ve 2+ ekspresyon, 6 olguda (%60) 3+ ekspresyon tespit edildi. Grade II adenokarsinom olgularından 6 olguda (%60) 3+, 3 olguda (%30) 1+ ve bir olguda (%10) 2+ ekspresyon tespit edildi. Grade III adenokarsinom olgularından 4 olguda (%40) 2+ ve 6 olguda (%60) 3+ ekspresyon izlendi. Bulgular Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3: p53 ekspresyonunun gruplardaki dağılımı

p53	NEGATİF	1+	2+	3+
NORMAL MUKOZA	10 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
ADENOM (HAFİF DİSPAZİ)	1 (%10)	6 (%60)	3 (%30)	0 (%0)
ADENOM (ORTA DİSPAZİ)	0 (%0)	8 (%80)	2 (%20)	0 (%0)
ADENOM (AĞIR DİSPAZİ)	0 (%0)	4 (%40)	5 (%50)	1 (%10)
KARSİNOM (GRADE I)	0 (%0)	2 (%20)	2 (%20)	6 (%60)
KARSİNOM (GRADE II)	0 (%0)	3 (%30)	1 (%10)	6 (%60)
KARSİNOM (GRADE III)	0 (%0)	0 (%0)	4 (%40)	6 (%60)



Resim 7: Ağır displazi içeren adenomda 3+ p53 ekspresyonu (x100)



Resim 8: Grade II adenokarsinomda 3+ p53 ekspresyonu (x100)

p53 ekspresyonu açısından hafif, orta ve ağır displazi içeren adenomlar arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,208). İyi, orta ve kötü diferansiye adenokarsinom olgularının karşılaştırmalarında yine p53 boyanma sonuçları arasında anlamlı fark yoktu (p=0,993). Fakat kolorektal adenomlar ve karsinomlar ile non-neopastik mukoza arasında p53 ekspresyonu açısından anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p<0,005), p53 ekspresyon şidddeti ile kolorektal adenomlardaki displazi derecesi arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur (p=0,03).

CD10 Ekspresyonu

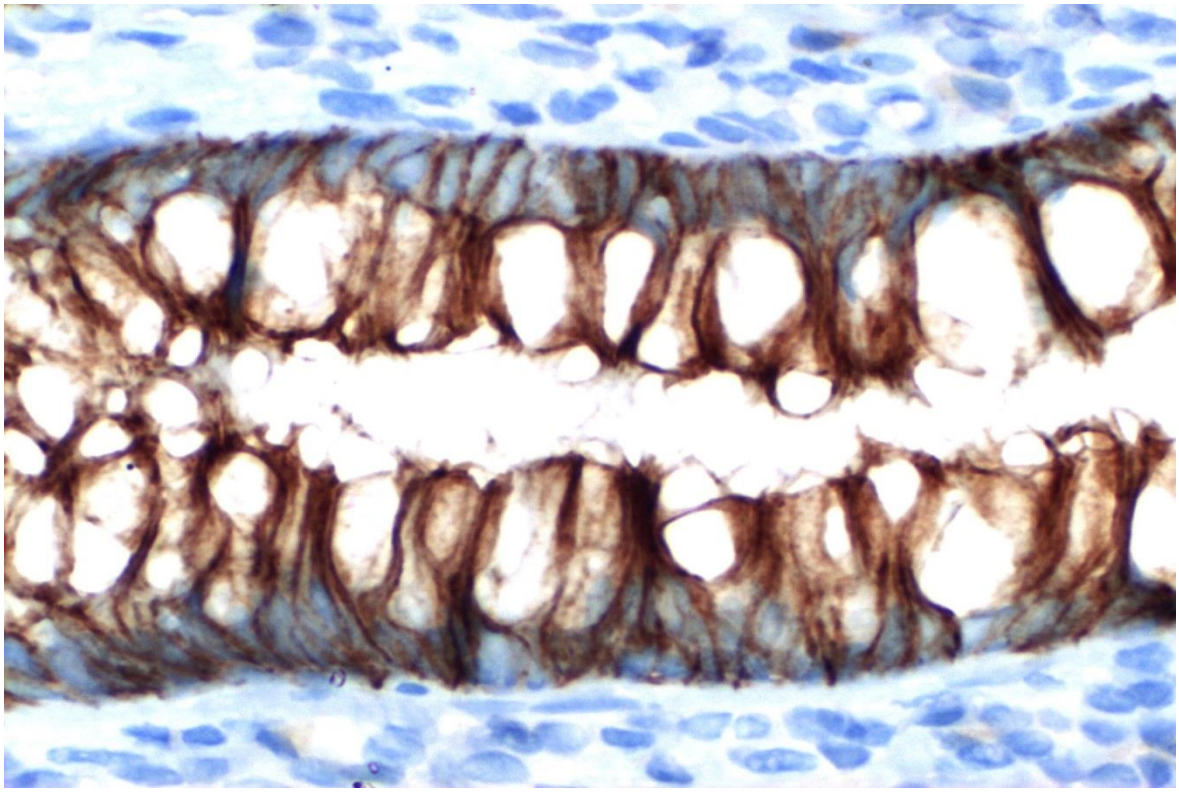
Çalışmamızda bütün gruplarda uygulanan CD10 antikoru ile epitelyal hücrelerde herhangi bir ekspresyon izlenmemiş olup normal glandlar ve tümöral glandlar-gruplar arasındaki bazı stromal ve inflamatuar hücrelerde ekspresyon tespit edilmiştir. Değişen dilüsyon oranlarında boyama tekrar edilmesine rağmen sonuç değişmemiştir.

E-cadherin Ekspresyonu

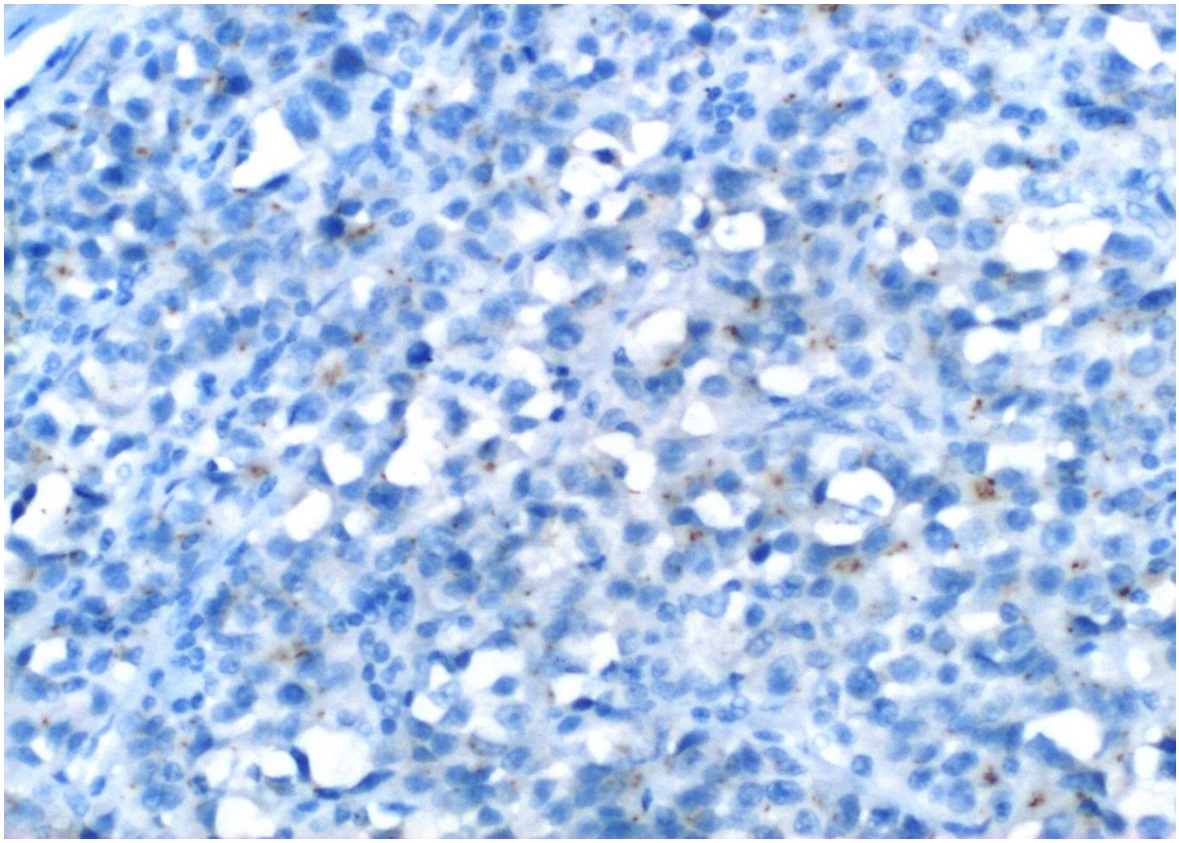
Normal kolon mukozası, hafif displazi, orta displazi ve ağır displazi içeren adenom olgularının tamamında (%100) E-cadherin ile 3+ ekspresyon izlendi. Grade I adenokarsinom olgularından 8'inde (%80) 2+, 2'sinde (%20) 3+ ekspresyon izlendi. Grade II adenokarsinom olgularından 2'sinde (%20) 1+, 7'sinde (%70) 2+, tek olguda (%10) ise 3+ ekspresyon izlendi. Grade I ve grade II adenokarsinom olgularının hiçbirinde (-) sonuç görülmedi. Grade III adenokarsinom olgularından 2'sinde (%20) (-) sonuç tespit edilmiş olup 6 olguda (%60) 1+ ve 2 olguda (%20) ise 2+ ekspresyon izlendi. Bulgular Tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo 4: E-cadherin ekspresyonunun gruplardaki dağılımı

E-CADHERİN	NEGATİF	1+	2+	3+
Normal mukoza	0 (%0)	0(%0)	0 (%0)	10 (%100)
Adenom (hafif dispazi)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	10 (%100)
Adenom (orta dispazi)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	10 (%100)
Adenom (ağır dispazi)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	10 (%100)
Karsinom (grade ı)	0 (%0)	0 (%0)	8 (%80)	2 (%20)
Karsinom (grade ıı)	0 (%0)	2 (%20)	7 (%70)	1 (%10)
Karsinom (grade ııı)	2 (%20)	6 (%60)	2 (%20)	0 (%0)

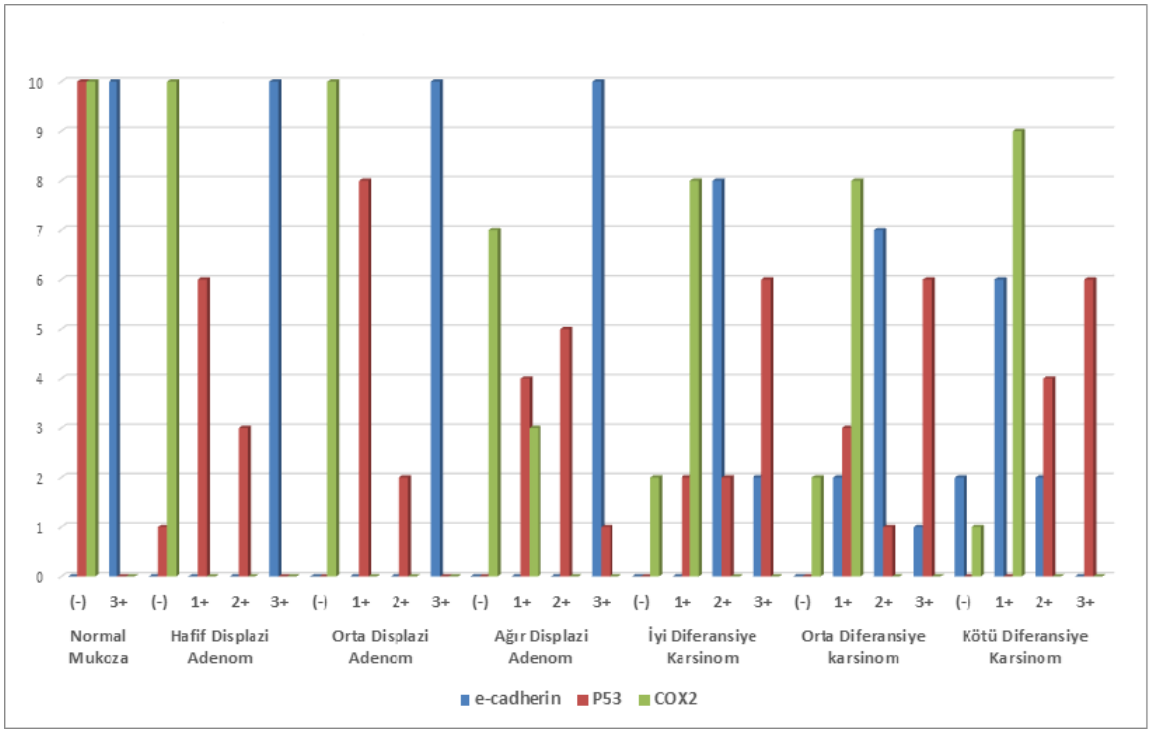


Resim 9: Normal kolon mukozasına ait glandda E-cadherin 3+ ekspresyonu (x200)



Resim 10: Grade III adenokarsinom olgusunda E-cadherin (-) ekpresyonu (x200)

E-cadherin ekspresyonu açısından hafif, orta ve ağır displazi içeren adenomlar arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p=1,000). İyi, orta ve kötü diferansiye adenokarsinom olgularının karşılaştırmalarında E-cadherin boyamaları anlamlı farklılık gösterdi (p=0,001). İkili karşılaştırmalara göre anlamlı farklılığın iyi diferansiye adenokarsinom (Grade I) ve kötü diferansiye adenokarsinom (Grade III) arasında olduğu anlaşıldı. Normal kolon mukozası ile karşılaştırıldığında grade III adenokarsinomlarda grade I ve grade II adenokarsinomlara oranla E-cadherin boyanma şiddetinde belirgin azalma izlendi (p<0,001).



Şekil 1: Tüm olgularda İHK markırların boyanma sayıları.

Tablo 5: Tüm gruplarda İHK markırların boyanma oranları

		E-cadherin		p53		COX-2		
Olgular	Evre	N	%	N	%	N	%	p
Normal Mukoza	(-)	0	%0	10	%100	10	%100	<0,001
	3+	10	%100	0	%0	0	%0	
Hafif Displazi Adenom	(-)	0	%0	1	%10	10	%100	<0,001
	1+	0	%0	6	%60	0	%0	
	2+	0	%0	3	%30	0	%0	
	3+	10	%100	0	%0	0	%0	
Orta Displazi Adenom	(-)	0	%0	0	%0	10	%100	<0,001
	1+	0	%0	8	%80	0	%0	
	2+	0	%0	2	%20	0	%0	
	3+	10	%100	0	%0	0	%0	
Ağır Displazi Adenom	(-)	0	%0	0	%0	7	%70	<0,001
	1+	0	%0	4	%40	3	%30	
	2+	0	%0	5	%50	0	%0	
	3+	10	%100	1	%10	0	%0	
İyi Diferansiye Karsinom	(-)	0	%0	0	%0	2	%20	0,001
	1+	0	%0	2	%20	8	%80	
	2+	8	%80	2	%20	0	%0	
	3+	2	%20	6	%60	0	%0	
Orta Diferansiye karsinom	(-)	0	%0	0	%0	2	%20	0,008
	1+	2	%20	3	%30	8	%80	
	2+	7	%70	1	%10	0	%0	
	3+	1	%10	6	%60	0	%0	
Kötü Diferansiye Karsinom	(-)	2	%20	0	%0	1	%10	0,812
	1+	6	%60	0	%0	9	%90	
	2+	2	%20	4	%40	0	%0	
	3+	0	%0	6	%60	0	%0	

Tartışma

Yapılan çalışmalarda neoplastik ve yakınındaki normal doku ele alındığında COX-2 düzeyi normal kolonik mukoza ile karşılaştırıldığında kanserli dokuda anlamlı şekilde artmıştır. Bu artış COX-2'nin karsinogenezde rol aldığını açık şekilde göstermektedir .

Wasilewicz ve arkadaşları kolon poliplerinde COX-2 ekspresyonunu değerlendirmiş ve adenomaöz poliplerde non-adenomatöz poliplerden daha yüksek ekpresyon düzeyleri bulmuştur (Wasilewicz, Kolodziej, Bojulko, Kaczmarczyk, Sulzyc-Bielicka, Bielicki,2010:319). Se Min Jang ve arkadaşları 414 kolorektal karsinom doku örneğinde COX-2 ve p53 ekspresyonunu değerlendirmiştir. Sonuçta örneklerin %56.3'ünde sitoplazmik COX-2 overekspresyonu belirlemişlerdir. COX-2 overekspresyonu ve p53 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (Se , Young, Woong, Kyueng,2010:18) .

Sheikh ve arkadaşları 15 tanesi aynı zamanda karsinoma içeren 42 adet high grade displazili adenomda p53 ekpresyonunu analiz etmiştir. İn situ karsinom içeren adenomlar %93 p53 (+)'tir, buna karşın in situ karsinom içermeyen adenomların %48'i p53 (+)'tir (Sheikh, Min, Yasmeen, Teplitz, Tesluk, Ruebner ve diğerleri,2003:227).

Visca ve arkadaşları adenomlarda, kolorektal karsinomlarda ve kolorektal karsinoma komşu mukozada p53 ekspresonunu karşılaştırmıştır. Normal mukozada nükleer p53 boyanması (-) olup tümöre komşu non-neoplastik mukozada orta derecede p53 ekspresyonu izlenmiştir. Orta derecede displazili adenomların %52'sinde ve ağır derecede displazili adenomların tamamında, ayrıca adenokarsinomların %63'ünde p53 ekspresyonunun yüksek olduğu bulunmuştur (Visca, Alò, Del Nonno, Botti, Trombetta, Marandino ve diğerleri,1999:4007).

Bizim çalışmamızda kolorektal adenomlar ve karsinomlar ile non-neopastik mukoza arasında p53 ekspresyonu açısından literatürle uyumlu olarak anlamlı farklılık tespit edildi, ayrıca p53 ekspresyon şidddeti ile kolorektal adenomlardaki displazi derecesi arasındaki ilişki anlamlı bulundu.

Nonneoplastik kolonda CD10 ekspresyonu görülmemektedir. CD10 ekspresyonu high-grade displazili adenomlar, intramukozal ve invaziv kolorekal kanserde anlamlı derecede artmıştır. Sonuç olarak CD10 ekspresyonu tümör gelişimi ve progresyonu ile ilişkili bulunmuştur.

Kolorektal kanserde tümör hücreleri (tCD10), stromal hücreler (sCD10) ve tümörü infiltre eden inflamatuar hücrelerde (iCD10) CD10 ekpresyonu görülmektedir. Tae Jung Jang ve arkadaşları low grade ve high grade tubular adenom, intramukozal kolorektal karsinom ve invaziv kolorektal karsinom olgularında immunhistokimyasal CD10 ekspresyonunu değerlendirmiştir. Sonuçta tCD10 ekspresyon düzeyi invaziv kolorektal karsinomda nonneoplastik hastalıklar ve low grade tubular adenomadakinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur, high grade tubular adenoma, intramukozal kolorektal karsinom ve invaziv kolorektal karsinomdaki ekspresyon düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. iCD10 ekspresyon düzeyi tüm diğer hastalıklara kıyasla invaziv kolorektal karsinomda en yüksek tespit edilmiştir (Jang, Park, Lee,2013:346).

Bizim çalışmamızda bütün gruplarda uygulanan CD10 antikoru ile epitelyal hücrelerde herhangi bir ekspresyon izlenmemiş olup normal glandlar ve tümöral glandlar-gruplar arasındaki bazı stromal ve inflamatuar hücrelerde ekspresyon tespit edilmiştir. Bu hücrelerdeki boyanma oranlarında; adenomlar arasında ve adenom ile adenokarsinom grupları arasında farklılık görülmedi. Pozitif kontrollerin uygulanması ve değişen dilüsyon oranlarında boyama tekrar edilmesine rağmen sonuçlarda değişiklik tespit edilmedi.

Normal kolon epitelinde hücre membranında kuvvetle eksprese olur. Kolorektal karsinomların çoğunda ise membranöz ekspresyonu azalır. Buna karşı sitoplazmik ekspresyon çoğu kolorektal karsinomda mevcuttur. Takahashi ve arkadaşları kötü diferansiye kolorektal karsinom olgularında yaptıkları çalışmada E-cadherin ekspresyonunu tümör santrali ve invaziv alanda değerlendirmiş ve ekspresyonlarında anlamlı fark bulamamışlardır (Takahashi, Kohashi, Yamamoto, HirahashiM, Kumagai, Takizawa ve diğerleri,2015:1260). Pekçok çalışmada E-cadherin downregulasyonu ve düşük ekpresyonu kolorektal kanserde diferansiasyon, grade, progresyon, stage ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda E-cadherin ekspresyonu açısından hafif, orta ve ağır displazi içeren adenomlar arasında anlamlı farklılık bulunmadı. İyi, orta ve kötü diferansiye adenokarsinom olgularının karşılaştırmalarında E-cadherin boyamaları anlamlı farklılık gösterdi, ikili karşılaştırmalara göre anlamlı farklılığın iyi diferansiye adenokarsinom (Grade I) ve kötü diferansiye adenokarsinom (Grade III) arasında olduğu anlaşıldı. Normal kolon mukozası ile karşılaştırıldığında grade III adenokarsinomlarda grade I ve grade II adenokarsinomlara oranla E-cadherin boyanma şiddetinde belirgin azalma izlendi.

Sonuç

Çalışmamızda normal kolon mukozasında, hafif, orta, ağır displazi içeren adenomlarda ve grade I, grade II, grade III kolorektal adenokarsinomlarda COX-2,p53, CD10 ve E-cadherin ekspresyonları değerlendirildi. Bu belirleyiciler bir arada çalışılarak malign transformasyon ayrımında güçlük çekilen adenomlarda ve kolorektal kanserlerde tanıya olan yararı ve birbirlerine üstünlüklerinin olup olmadığının belirlenmesi amaçlandı.

- COX2 ekspresyonu açısından hafif, orta ve ağır displazi içeren adenom olguları için anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,121). İyi, orta ve kötü diferansiye adenokarsinom olgularının karşılaştırmalarında aynı şekilde COX2 ekspresyonu açısından gruplar arasında farklı boyanma oranları saptanmadı(p=1,000). Yine normal kolon mukozası ile adenomlar arasında COX2 ekspresyonu açısından anlamlı farklılık tespit edilmezken (p>0,05) normal kolon mukozası ile adenokarsinomlar arasında ve adenomlarla adenokarsinomlar arasında anlamlı farklılık saptandı(p<0,01).Adenokarsinomlarda normal kolon mukozasına ve adenomlara göre artmış COX-2 ekspresyonu mevcuttu. Ancak COX-2 belirginliği ile tümörlerin diferansiasyon dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı(p=0,99).

- p53 ekspresyonu açısından hafif, orta ve ağır displazi içeren adenomlar arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,208). İyi, orta ve kötü diferansiye adenokarsinom olgularının karşılaştırmalarında yine p53 boyama sonuçları arasında anlamlı fark yoktu (p=0,993). Fakat kolorektal adenomlar ve adenokarsinomlar ile non-neoplastik mukoza arasında p53 ekspresyonu açısından anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p<0,005), p53 ekspresyon şidddeti ile kolorektal adenomlardaki displazi derecesi arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur (p=0,03).

- Bütün gruplarda uygulanan CD10 antikoru ile epitelyal hücrelerde herhangi bir ekspresyon izlenmemiş olup normal glandlar ve tümöral glandlar-gruplar arasındaki bazı stromal ve inflamatuar hücrelerde ekspresyon tespit edilmiştir. Pozitif kontrollerin uygulanması ve değişen dilüsyon oranlarında boyama tekrar edilmesine rağmen sonuçlarda değişiklik tespit edilmedi. Bu nedenle herhangi bir sonuç elde edilememiştir.

– E-cadherin ekspresyonu açısından hafif, orta ve ağır displazi içeren adenomlar arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p=1,000). İyi, orta ve kötü diferansiye adenokarsinom olgularının karşılaştırmalarında E-cadherin boyamaları anlamlı farklılık gösterdi (p=0,001). İkili karşılaştırmalara göre anlamlı farklılığın iyi diferansiye adenokarsinom (Grade I) ve kötü diferansiye adenokarsinom (Grade III) arasında olduğu anlaşıldı. Normal kolon mukozası ile karşılaştırıldığında grade III adenokarsinomlarda grade I ve grade II adenokarsinomlara oranla E-cadherin boyanma şiddetinde belirgin azalma izlendi(p<0,001). Bulgular E-cadherin boyanmasının hücre membranından sitoplazmaya geçmesiyle, karsinogenezin birlikte ilerlediğini işaret etmekte idi. Diferansiasyon kaybıyla tümörlerde E-cadherin ekspresyonunun belirgin şekilde azaldığı ve anormal boyanma paterni (sitoplazmik veya nükleer) ile negatif özellik kazandığı anlaşıldı.

Kaynaklar

Ferlay J, Bray F, Pisani P, et al : *Cancer incidence, Mortality and Prevalence Worldwide.*2004;IARC CancerBase No. 5. IARC, Lyon.

Lepisto A, Kiviluoto T, Halttunen J, Jarvinen HJ: Surveillance and treatment of duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Endoscopy* 2009; 41: 504-509.

Soliman AS, Bondy ML, Raouf AA, Makram MA, Johnston DA, Levin B. Cancer mortality in Menofeia, Egypt: comparison with US mortality rates. *Cancer Causes Control.* 1999;10:349-54.

Zettl A, Ott G, Makulik A, Katzenberger T, Starostik P, Eichler T, Puppe B, Bentz M, Müller-Hermelink HK, Chott A. Chromosomal gains at 9q characterize enteropathy-type T-cell lymphoma. *Am J Pathol.* 2002;161:1635-45.

Burgart LJ: Colorectal polpys and other precursor lesions; need for an expande view. *Gastroentreol Clin N Am* 2000; 31(4): 959-70, 2002.

Owen RW. Dietary and chemopreventive strategies. *Recent Results Cancer Res* 1998; 146: 195-213.

Schottenfeld D. Radiation as a risk factor in the natural history of colorectal cancer. *Gastroenterology.* 1983;84:186-7

Chapkin RS, Gao J, Lee DY, Lupton JR. Dietary fibers and fats alter rat colon protein kinase C activity: correlation to cell proliferation. *J Nutr.* 1993;123:649-55

Jennifer L. Sallee, Erika S. Wittchen, and Keith Burridge: Regulation of Cell Adhesion by Protein-tyrosine Phosphatases II. Cell-Cell Adhesion. *J Biolchem Vol.* 2006, June 16, 281(24):16189–16192

Takatsugu Okegawa, Rey-Chen Pong, Yingming Li , Jer-Tsong Hsieh: The role of cell adhesion molecule in cancer progression and its application in cancer therapy . *Acta biochemica polanica* 2004; Vol. 51 No. 2/445–457.

Ngan CY,Yamamoto H, Seshimo I, Ezumi K, Terayama M, Hemmi H, Takemasa I, Ikeda M, Sekimoto M, Monden M. A multivariate analysis of adhesion molecules expression in assessment of colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2007; 95: 652-662.

Nye-Thane Ngo,Emile Tan,Paris Tekkis,David Peston,Patrizia Cohen:Differantial expression of p53 and p504s in hyperplastic polyp,sessile serrated adenoma and traditionel serrated adenoma. *Int j Colorectal Dis.* 2010; 25:1193-1200.

Rafiq A.Ssheikh,Byung Hee Min,Shagufta Yasmeen, RaymondTeplitz:Correlation of Ki 67,p53,and Adnab-9 İmmunohistochemical Staining and Ploidy with Clinical and Histopathologic Features of Severely Displastic Colorectal Adenomas. *Digestive Diseases and Sciences.vol.48*, Jan 2003; No.1,pp.223-229.

Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenase 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998; 38: 97–120.

Soberman RJ, Christmas P. The organization and consequences of eicosanoid signaling. *J Clin Invest* 2003; 111: 1107-13.

Oshima M, Dinchuk JE, Kargman S, Oshima H, Hancock B, Kwong E, Trzakos JM, et al. Suppression of intestinal polyposis in APC knockout mice by inhibition of cyclooxygenase- 2 (COX-2). *Cell.*1996; 87: 803-809.

Turini ME, DuBois RN. Cyclooxygenase-2: A Therapeutic Target. *Annu. Rev. Med* 2002; 53: 35–57.

Dai J, Shen R, Sumitomo M, Goldberg JS, Geng Y, Navarro D, Xu S, Koutcher JA, Garzotto M, Powell CT, Nanus DM. Tumor-suppressive effects of neutral endopeptidase in androgen-independent prostate cancer cells. *Clin Cancer Res.* 2001 May;7(5):1370-7.

Tae Jung Jang, Jeong Bae Park, Jong Im Lee. The Expression of CD10 and CD15 Is Progressively Increased during Colorectal Cancer Development, *The Korean Journal of Pathology* 2013; 47: 340-347.

Wasilewicz MP, Kolodziej B, Bojulko T, Kaczmarczyk M, Sulzyc-Bielicka V, Bielicki D. Expression of cyclooxygenase-2 in colonic polyps. *Pol Arch Med Wewn.* 2010;120(9):313-20

Se Min Jang, Young Jin Jun, Woong Na , Kyueng Whan Min. Clinicopathologic significance of cyclooxygenase-2 overexpression in colorectal adenocarcinoma. Basic and Applied Pathology.*2010:14-20.*

Visca P, Alò PL, Del Nonno F, Botti C, Trombetta G, Marandino F, et al. Immunohistochemical expression of fatty acid synthase, apoptotic-regulating genes, proliferating factors, and ras protein product in colorectal adenomas, carcinomas, and adjacent non-neoplastic mucosa. *Clin Cancer Res.* 1999; 5(12):4111-8.

Takahashi S, Kohashi K, Yamamoto H, Hirahashi M, Kumagai R, Takizawa N, Nakamura K, Maehara Y, Tanaka M, Takayanagi R, Oda Y.

Expression of adhesion molecules and epithelialmesenchymal transition factors in medullary carcinoma of thev colorectum. *Hum Pathol.* 2015 Sep;46(9):1257-66.

Presentation ID/Sunum No= 336

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Laparoscopic Gastrectomy for Gastric Cancer: A Low Volume Center Experience

Dr. Abdullah Güneş[1] , Dr. Özkan Subaşı[1]

1S.B.Ü. Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Introduction:

Gastric cancer is one of the most common cancers in the world. Although its incidence has decreased today, it is still the third most common cause of cancer-related deaths (1). The only potential curative treatment option in gastric cancer is gastrectomy with lymph node dissection (2). Laparotomy, which is the classical approach, carries serious risks for morbidity, mortality and impaired quality of life (3,4). Therefore, techniques that can reduce these potential disadvantages and risks of the classical approach attract the attention of surgeons in the treatment of gastric cancer.

Laparoscopic gastrectomy was first reported in 1994 by Kitano et al. (5) . Since then, laparoscopic gastrectomy has continued to be performed increasingly all over the world, mainly in Asian countries. The effectiveness, feasibility and oncological adequacy of the technique have been demonstrated in various studies (6–8). The majority of these studies are from Asian countries where tumor incidence is high, the tumor is diagnosed at an early stage and a young age with screening programs and cancer surgery is performed in specialized centers (6–8). The experience of laparoscopic gastrectomy is limited in European countries where tumor epidemiology and patient characteristics are different.

In this study, we aimed to compare the early results for patients who underwent laparoscopic gastrectomy (total, subtotal) for gastric cancer in our clinic and the oncological adequacy of technique.

Material and Methods:

After approval of the Institutional Ethics Board Committee, the data collected retrospectively from 30 patients who underwent gastrectomy for gastric cancer between January 2017 and December 2019 were analyzed. The diagnosis was made by upper gastrointestinal endoscopy and endoscopic biopsy. Clinical staging was done by using contrast computed tomography (CT). Positron emission tomography (PET) was used in patients with suspected metastasis. Patients who underwent palliative resection were operated by a different surgical team and had an ASA score of 3 were excluded.

The patients were hospitalized 24 hours before the operation. Deep venous thrombosis prophylaxis (dalteparin sodium 35 IU/kg) was started. Before anesthesia induction, all patients received prophylaxis with 2 grams of the first-generation cephalosporin.

Surgery:

D1+ lymph node dissection was performed in patients with age 70 and comorbid disease, regardless of surgical technique and tumor stage. D2 lymphadenectomy was performed in the other patients. Lymph node dissection was performed according to the Japanese gastric cancer treatment guidelines (2).

The operations (total, subtotal) were performed in a French position with five trocars. A total omentectomy was performed in all cases. However, bursectomy was not performed. Lymph node dissection and total omentectomy were performed according to the following stages. The omentum was lifted cranially. The gastrocolic ligament was opened by omentectomy. In the corner of the spleen, left gastroepiploic vessels were dissected (no. 4b). Right gastroepiploic vessels (no. 4d) and infrapyloric lymph nodes (no. 6) were

dissected. The gastroduodenal artery was followed in the posterior of the duodenum and its junction with the hepatic artery was identified. Meanwhile, a window was created for transection in the supraduodenal area. The duodenum was transected with laparoscopic 60 mm linear stapler. Supraduodenal lymph nodes (no.5) were dissected. The right gastric artery was ligated. The lymph nodes (no.5) around the proper hepatic artery were dissected, depending on the type of dissection. Continuing dissection from the superior of the pancreas, lymph nodes were dissected around the common hepatic artery (no. 8a), splenic artery proximal (no.11p), celiac trunk (no.9), and left gastric artery (no.7). According to tumor localization, lymph nodes around the splenic artery distal (no.11d) and splenic hilus (no.10) were included in the specimen. In cases undergoing subtotal gastrectomy, right paracardiac lymph nodes (no.1) were dissected, in addition to left paracardiac lymph nodes in total gastrectomy. Dissections were performed with a harmonic scalpel. Intraoperative gastroscopy was performed in all cases in order to determine the surgical margin. All reconstructions were antecolic Roux-en-Y type. In subtotal gastrectomy, standard gastrojejunostomy was performed with a 60 mm endo stapler from the posterior of the remnant stomach. Stapler spaces were closed in double-layers with continuous sutures of 3/0 prolene. Jejunojejunostomy anastomosis was performed with a 60 mm endo stapler at 50 cm distal. Stapler space was closed in double-layers with 3/0 prolene. The specimen was extracted through a suprapubic mini transverse incision. Esophagojejunostomy anastomosis in total gastrectomy was achieved with three different techniques. These were transorally inserted anvil (OrVilTM; Covidien, Mansfield, MA, USA), side-to-side with a linear stapler and transperitoneal double stapler techniques. The specimen was extracted through a suprapubic mini transverse incision in patients who underwent anastomosis with linear stapler, and from the mini- incision in the upper left quadrant where circular stapler were placed in other patients. In all patients, a drain was placed in the abdomen.

Postoperative Follow-up:

All patients were evaluated by routine laboratory tests (hemogram, biochemistry, CRP) on the 1st, 3rd, and 5th days. In patients for whom intraabdominal pathology was not considered according to clinical findings (physical examination, laboratory) and aspirate from the abdominal drain, oral food was started on the postoperative 3rd day for those who underwent subtotal gastrectomy, postoperative 5th day for those who underwent total.Patients who had adequate oral intake and without clinical problems were discharged.

Age, gender, body mass index (BMI), previous abdominal surgery status, comorbid diseases, American Society of Anesthesiologists (ASA) score, neoadjuvant therapy status, tumor localization, gastrectomy type (total, subtotal), lymph node dissection type, operative data (operation time, blood loss), morbidity mortality and histopathological examination results of the specimen were recorded for patients. Complications were grouped according to the Clavien-Dindo Classification (9). Tumor staging was performed according to AJCC 8th Edition (10).

Statistical Analysis:

The statistical evaluation was performed with IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) program package. Compatibility with normal distribution was assessed by the Shapiro-Wilk test. Numerical variables with normal distribution were expressed as mean +/-standard deviation while numerical variables without normal distribution were expressed as median (Interquartile range (IQR); 25th percentile - 75th percentile), and categorical variables were given as frequency (percent).

Results:

Patient characteristics:

Thirty patients underwent gastrectomy with curative intent, fourteen patients were (46.7%) male and 16 (53.3%) patients were females. The mean age of the patients was 62.40 ± 10.72 years. In total, 5 patients received neoadjuvant chemotherapy. Patient characteristics are listed in Table 1.

Operative outcomes and complications:

The tumor was localized in proximal third in 43.3% (13/30) of the cases, middle third in 16.7% (5/30), lower third in 36.7% (11/30), and remnant stomach in 3.3% (1/30) of patients, respectively. Total gastrectomy was performed 60% of the cases (18/30) and subtotal gastrectomy in 40% (12/30). D2 lymph node dissection was

performed in 78.3% (23/30) of the cases, and D1+ in 21.7% (7/30). In the median operation time was 297.5 (IQR; 257.5 - 310). The median intraoperative blood loss was 50 (IQR; 50 - 100) ml. Tumor localization and operative data are listed in Table 2. Although the major complication (≥ grade 3) rate according to the Clavien-Dindo Classification (6.7%). No patient was reoperated in. Anastomotic leak was observed in two patients (6.6%). These patients were operated on after neoadjuvant chemotherapy. Anastomotic leak was detected radiologically and treated with conservative methods. Mortality was observed in two patients (6.6%) in total. mortality was observed in two patients, one who developed ischemic hepatitis due to postoperative portal vein thrombosis and one who developed myocardial infarction. The median time to start oral intake was 4 (IQR; 3.75 - 5) days. The median length of hospital stay was 7 (IQR; 6 - 9.25) days. (Table 3).

Histopathological Outcomes:

The median tumor diameter was and 4 (IQR; 2.75-6) cm. Tumor negative surgical margin (R0) was achieved in all cases. 20% (6/30) of the cases were evaluated as early-stage and 80% (24/30) were evaluated as advanced (≥ T2) gastric cancer. The mean number of lymph nodes harvested was 28.2 ± 11. (Table 4).

Discussion:

Laparoscopic gastrectomy for gastric cancer is a difficult and complex procedure. In Asian studies, it was indicated that the learning curve requires a serious number of cases (50-90 cases) and is a challenging process(11,12). In our clinic, relatively few (35 patients per year) number of curative gastric resections are performed compared to Asian countries.

Regardless of the tumor stage (early, advanced), the duration of surgery in LG was longer in most of the studies comparing open and laparoscopic gastrectomy (7,13,14). A standard total omentectomy was performed in our study. The duration of omentectomy was not recorded separately. However, it was observed that omentectomy significantly extended the operation time, especially in laparoscopic surgery. The reason for this may be the location of the omentum in a wide area on the transverse axis in the abdomen, and fixed placement of trocars and devices in laparoscopy. In studies reported in countries where laparoscopic gastrectomy is more commonly performed, the mean duration of operation was reported as 258-278 minutes (13,14). In these studies, omentectomy was not applied as standard, and extracorporeal reconstruction was performed (13,14). In our study, the mean duration for operation in the was 283 minutes. Total omentectomy and intracorporeal reconstruction were performed in all cases. Considering these results, it was observed that the operation time was similar to the clinics where laparoscopic gastrectomy was commonly performed.

Morbidity and mortality rates reported in Asian studies are relatively low compared to European studies(15). In our study, it was determined that the rate of major complications (Clavien Dindo ≥ 3) especially in laparoscopic gastrectomy was similar to that of Asian studies (6,7). In our study, the mortality rate was found to be quite higher than these studies. The predominantly advanced stage and proximal location of the tumor may be the reason for this result. Mortality rates in studies of European countries (16) with tumor characteristics similar to our patient group were similar to our results. Tumor positive surgical margin rate in minimally invasive gastrectomy has been reported to be 6.9-7.5% (16,17).In our study, tumor localization and surgical margins were determined by performing routine intraoperative gastroscopy in the laparoscopic group. This approach may be the main factor in achieving tumor negative surgical margin in all cases.

The width of lymph node dissection is a debated subject. D2 lymphadenectomy is the standard approach in >T1 tumors in Asia and has been shown to provide a survival advantage over D1 lymphadenectomy (18). In our clinic, the general approach is to perform D2 lymphadenectomy in all cases due to the inability to distinguish early gastric cancer in the preoperative period and the fact that the majority of cases are advanced gastric cancer. However, considering the high morbidity and mortality rates reported in cases with D2 lymphadenectomy in European studies (19,20), D1+ lymphadenectomy was preferred in selected cases of elderly age (≥70 years) with the severe comorbid disease. A minimum of 15 lymph nodes are recommended to be harvested for correct staging and

prognostic evaluation in gastric cancer (21). In our study, an average of 28 lymph nodes were harvested. These results show the adequacy of lymph node dissection. Contrary to studies (22,23) reporting that fewer lymph nodes were harvested in laparoscopy, in our study, more lymph nodes were harvested. The fact that a larger field of view in laparoscopy enables careful and detailed dissection may explain this difference.

Reconstruction in laparoscopic gastrectomy is one of the most difficult stages of the procedure. Unlike Asian countries, in the West, complex laparoscopic bariatric procedures are widely applied (24). These procedures provide an important experience, especially with regard to intracorporeal gastrojejunostomy anastomosis. With such experience, reconstruction was performed easily and safely in laparoscopic subtotal gastrectomy in our clinic. However, esophagojejunostomy anastomosis is a difficult and complex procedure. Many different techniques for laparoscopic esophagojejunostomy have been described in the literature (25). In our clinic, this type of anastomosis has not been standardized yet. Esophagojejunostomy was achieved with three different techniques in our study. In clinics like ours with a limited number of cases and still on the learning curve, the complexity and difficulty of this type of anastomosis should be taken into consideration.

Among the limitations of our study are that it has retrospective design, that there was no data related to postoperative recovery profile (pain score, quality of life, etc.) and that specimens were not evaluated by a single pathologist.

Conclusion:

Laparoscopic gastrectomy is oncologically equivalent to open surgery and can be performed in clinics with advanced laparoscopic surgery experience. In addition, potential advantages of laparoscopy (early mobilization, early start of oral intake, short hospital stay) can be achieved in laparoscopic gastrectomy without increasing morbidity and mortality.

References:

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: A Cancer Journal for Clinicians [Internet]. 2018 Nov [cited 2020 Jun 253 20];68(6):394–424.

2. Association JGC. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). Gastric cancer. 255 2017;20(1):1–19.

3. Park DJ, Lee HJ, Kim HH, Yang HK, Lee KU, Choe KJ. Predictors of operative morbidity and mortality in gastric cancer surgery. British Journal of Surgery [Internet]. 2005 Sep [cited 2020 258 Jun 20];92(9):1099–102.

4. Shchepotin IB, Evans SRT, Chorny VA, Shabahang M, Buras RR, Nauta RJ.Postoperative complications requiring relaparotomies after 700 gastrectomies performed for gastric cancer. American Journal of Surgery [Internet]. 1996 [cited 2020 Jun 20];171(2):270–3.

5. Kitano S, Iso Y, Moriyama M. Laparoscopy-assisted billroth I gastrectomy. Surgical Laparoscopy and Endoscopy. 1994;4(2):146–8.

6. Okabe H, Tsunoda S, Obama K, Tanaka E, Hisamori S, Shinohara H, et al. Feasibility of laparoscopic radical gastrectomy for gastric cancer of clinical stage II or higher: early outcomes in a phase II study (KUGC04). Annals of surgical oncology.2016;23(4):516–23.

7. Hu Y, Huang C, Sun Y, Su X, Cao H, Hu J, et al. Morbidity and mortality of laparoscopic versus open D2 distal gastrectomy for advanced gastric cancer: a randomized controlled trial. Journal of clinical oncology. 2016;34(12):1350–7.

8. Shi Y, Xu X, Zhao Y, Qian F, Tang B, Hao Y, et al. Long-term oncologic outcomes of a randomized controlled trial comparing laparoscopic versus open gastrectomy with D2 lymph node dissection for advanced gastric cancer. Surgery. 2019;165(6):1211–6.

9. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. Annals of surgery. 2009;250(2):187–96.

10. Amin MB, Edge SB. AJCC cancer staging manual. springer; 2017.

11. Kim HG, Park JH, Jeong SH, Lee YJ, Ha WS, Choi SK, et al. Totally laparoscopic distal gastrectomy after learning curve completion: Comparison with laparoscopy -assisted distal gastrectomy. Journal of Gastric Cancer. 2013 Mar;13(1):26–33.

12. Son S-Y, Park YS, Shin DJ, Ahn HS, Ahn S-H, Park DJ, et al. The learning curve associated with laparoscopic total gastrectomy. Gastric Cancer. 2016;19(1):264–72.

13. Cui M, Li Z, Xing J, Yao Z, Liu M, Chen L, et al. A prospective randomized clinical trial comparing D2 dissection in laparoscopic and open gastrectomy for gastric cancer. Medical Oncology [Internet]. 2015 Oct 13 [cited 2020 Jun 21];32(10).

14. Katai H, Mizusawa J, Katayama H, Kunisaki C, Sakuramoto S, Inaki N, et al. Single-arm confirmatory trial of laparoscopy-assisted total or proximal gastrectomy with nodal dissectionfor clinical stage I gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group study JCOG1401. Gastric Cancer [Internet]. 2019 Sep 5 [cited 2020 Jun 21];22(5):999–1008.

15. van der Wielen N, Straatman J, Cuesta MA, Daams F, van der Peet DL. Short-term outcomes in minimally invasive versus open gastrectomy: the differences between East and West. A systematic review of the literature. Gastric Cancer. 2018;21(1):19–30.

16. Ecker BL, Datta J, McMillan MT, Poe SLC, Drebin JA, Fraker DL, et al. Minimally invasive gastrectomy for gastric adenocarcinoma in the United States: Utilization and short-term oncologic outcomes. Journal of Surgical Oncology [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2020 Jun 279 22];112(6):616–21.

17. Priego P, Cuadrado M, Ballestero A, Galindo J, Lobo E. Comparison of Laparoscopic Versus Open Gastrectomy for Treatment of Gastric Cancer: Analysis of a Textbook Outcome. Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques. 2019;29(4):458–64.

18. Wu C-W, Hsiung CA, Lo S-S, Hsieh M-C, Chen J-H, Li AF-Y, et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. The lancet oncology. 2006;7(4):309–15.

19. Bonenkamp JJ, Songun I, Welvaart K, van de Velde CJH, Hermans J, Sasako M, et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. The Lancet. 1995;345(8952):745–8.

20. Vural V, Saylam B, Çomçalı B, Düzgün AP, Özer MV, Coşkun F. D1 versus D2 dissection in gastric carcinoma: Evaluation of postoperative mortality and complications. Turkish Journal of Surgery/Ulusal cerrahi dergisi. 2013;29(1):1.

21. Karpeh MS, Leon L, Klimstra D, Brennan MF. Lymph node staging in gastric cancer: is location more important than number?: an analysis of 1,038 patients. Annals of surgery. 2000;232(3):362.

22. Viñuela EF, Gonen M, Brennan MF, Coit DG, Strong VE. Laparoscopic versus open distal gastrectomy for gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials and high-quality nonrandomized studies. Annals of surgery. 2012;255(3):446–56.

23. Mochiki E, Nakabayashi T, Kamimura H, Haga N, Asao T, Kuwano H. Gastrointestinal recovery and outcome after laparoscopy-assisted versus conventional open distal gastrectomy for early gastric cancer. World journal of surgery. 2002;26(9):1145–9.

24. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Vitiello A, Higa K, Himpens J, et al. IFSO Worldwide Survey 2016: primary, endoluminal, and revisional procedures. Obesity surgery. 2018;28(12):3783–94.

25. Umemura A, Koeda K, Sasaki A, Fujiwara H, Kimura Y, Iwaya T, et al. Totally laparoscopic total gastrectomy for gastric cancer: literature review and comparison of the procedure of esophagojejunostomy. Asian Journal of Surgery. 2015;38(2):102–12.

Table 1. Patient demographics and clinical parameters.

Variables	
Age (year)	62.40 ± 10.72
BMI (kg/m^2)	24.51 ± 4.21
Gender	
Male	14 (46.7%)
Female	16 (53.3%)
ASA score	
I	1 (3.3%)
II	16 (53.3%)
III	13 (43.4%)
Previous abdominal surgery	
Yes	1 (3.3%)
No	29 (96.7%)
Neo-adjuvant chemotheraphy	
Yes	5 (16.7%)
No	25 (83.3%)
Co-morbidity	
=1	9 (30.0%)
>1	11(36.7%)
None	10 (33.35%)

Table 2. Tumor localization and operative data in patients.

Variables	
Tumor location	
Proximal 1/3	13 (43.3%)
Middle 1/3	5 (16.7%)
Lower 1/3	11 (36.7%)
Remnant	1 (3.3%)
Gastrectomy type	
Total	18 (60%)
Subtotal	12 (40%)
Dissection type	
D1+	7 (21.7%)
D2	23 (78.3%)
Reconstruction type	
Roux-en Y	30 (100%)
Billroth-II	0 (0%)
Operation time (min)	297.5 (257.5 –310)
Blood loss (ml)	50 (50 – 100)

Table 3. Peri-operative outcomes.

Variables	
Postoperative Complication	
Yes	9(30.0%)
No	21 (70.0%)
Clavien Dindo	
< Grade 3	7 (23.3%)
≥ Grade 3	2 (6.7%)
Time to first oral feeding (day)	4 (3.75 – 5)
Hospital lenght stay (day)	7 (6 – 9.25)
Re-operation	0 (0%)
Mortality	2 (6.6%)

Table 4. Pathological outcomes

Variables	
Tumor size (cm)	4 (2.75 – 6)
Tumor differentiation	
Poor/Undifferentiated	15 (50%)
Moderate	11 (36.6%)
Well	4 (13.4%)
T stage	
T1a	4 (13.3%)
T1b	2 (6.7%)
T2	4 (13.4%)
T3	12 (40%)
T4a	8 (26.6%)
T4b	0 (0%)
Number of harvested LN	28.2 ± 11.48
N stage	
N0	14 (46.7%)
N1	3 (10.0%)
N2	3 (10.0%)
N3a	2 (6.7%)
N3b	8 (26.7%)
Tumor stage (AJCC TNM)	
Stage 1A	6 (20.0%)
Stage 1B	3 (10.0%)
Stage 2A	5 (16.7%)
Stage 2B	3 (10.0%)
Stage 3A	4 (13.3%)
Stage 3B	2 (6.7%)
Stage 3C	7 (23.3%)

Presentation ID/Sunum No= 179

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Effect of Cytokine and Estrogen levels on Arthrocentesis Outcome in Female Patients with Temporomandibular Joint Disorders

Burak CEZAİRLİ [1] DDS PhD, Yavuz Tolga KORKMAZ [2] DDS PhD, Fulya BALABAN YÜCESAN [3] PhD, Serap ÖZER YAMAN [3] PhD

[1:] Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Ordu University, Ordu, TURKEY
[2:] Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Karadeniz Technical University, Trabzon, TURKEY
[3:] Department of Medicinal Biochemistry, Faculty of Medicine, Karadeniz Technical University, Trabzon, TURKEY

Abstract

Objective: To evaluate the effect of estrogen and cytokine (TNF-α, IL-1ß, IL-6, IL-8, IL-10 and IL-12) levels on the arthrocentesis success in female patients with TMJ disorders **Methods:** Patients were grouped according to their estrogen levels and treatment success. Estrogen and cytokines levels were evaluated pre-operatively and clinical findings (TMJ pain and sounds, chronic pain and maximum mouth opening) were recorded both pre- and post-operatively for evaluation. **Results:** Arthrocentesis was successful at reducing the TMJ pain in both high and low estrogen levels. Estrogen levels were significantly lower in the successful group. TNF-α levels were significantly related with low estrogen levels. Chronic pain was associated to high IL-1ß levels and the TMJ pain was also associated with IL-8 and IL-12 levels. **Conclusion** :Cytokine levels were not an indicator for treatment success. Patients with high serum estrogen levels are determined at risk for poor arthrocentesis outcome.

Key Words: Arthrocentesis, Cytokines, Hormones, Sex, TMJ Disorders

Introduction

Temporomandibular joint disorders (TMDs) occur in approximately 10% of the population. The prevalence of TMDs in women is about 2-5 times higher than men [1]. While joint disorders are mostly seen after menopause in women, TMJ problems are frequently seen in women between the ages of 20-45. In epidemiological researches, it is the subject of many studies that why women are at greater risk for TMJ than men [2, 3]. While TMDs in women are observed more frequently after puberty, this prevalence decreases towards the fourth decade and regresses to a level similar to the prevalence of TMDs in men [1]. In some studies, the reasons for this prevalence difference were investigated and the effects of sex hormones and especially estrogen on this condition were investigated [2].

Estrogen has an important effect on physiological levels, especially in cartilage remodeling and it protects TMJ against cartilage degeneration [4]. However, the increase in the level of estrogen causes thinning of the cartilage thickness and enhanced differentiation of cartilage to bone tissue in men and women [5]. Estrogen may also cause TMJ discomfort and may have an effect on the prevalence of TMDs especially in women [2]. Estrogen has an important effect on the development and frequency of TMJ disorders and it is also effective on pain formation and modulation of this pain. Interestingly, women have more inflammation, facial pain and tenderness in the joint area and jaw muscles than men [2, 6].

Temporomandibular joint pain is the major reason for patients seeking treatment and is often associated with inflammation. It has been reported in different studies that estrogen may cause TMJ discomfort mainly due to its inflammation-enhancing properties [2, 7]. When the synovial tissues surrounding the joint are exposed to stress, the cytokines involved in inflammation.

Arthrocentesis is a minimally invasive treatment method based on irrigation of the upper joint cavity and used frequently and successfully in the treatment of TMDs. It has been reported that TMJ complaints regress rapidly within two weeks after arthrocentesis treatment due to the removal of these cytokines in the in the upper joint space [8]. In different studies, samples were taken from synovial fluid of TMJ during arthrocentesis and the relationship between cytokines and pathophysiology of TMJ disorders was tried to be solved [9-13].

In present study, the relationship between cytokines (IL-1ß, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, and TNF-α) in the synovial fluid samples of the TMJ during the arthrocentesis procedure and the clinical findings of the patients were evaluated. Author's aim is to help to understand the effect of estrogen levels on the pathophysiology of cytokines and TMJ disorders in TMJ synovial fluid, to develop more effective treatment methods and possibly to modify the existing treatment principles against these effects in the future.

Material and Method

Study design and Samples

This prospective clinical study conducted female patients with TMJ disk displacement with or without reduction who referred to Karadeniz Technical University Faculty of Dentistry Department of Oral and Maxillofacial Surgery (Trabzon, Turkey) between July 2014 and August 2015. Patients were examined clinically and radiologically for eligibility with the study. Magnetic resonance imaging was used to confirm the disc displacement. All patients followed at least for six months.

Inclusion Criteria:

1. Age ≥ 18 years old women
2. Diagnosis of unilateral TMJ disc displacement with or without reduction

Exclusion Criteria:

1. Serious disease or mental illness
2. History of severe jaw trauma or TMD treatment
3. Allergic to any drug
4. Pregnant or breastfeeding
5. Any medical treatment in the last two weeks
6. Peri-auricular infection

This study followed the Declaration of Helsinki on medical protocol and ethics and the regional Ethical Review Board of Karadeniz Technical University approved the study (2014/23). Patients were informed about the procedure, possible complications, and the materials used, and they signed a detailed written consent form.

Clinical variables

Maximum mouth opening (MMO), chronic pain, presence of joint sounds and TMJ pain values were recorded pre-operatively and at six-month follow-up.

In order to measure the MMO distance of the patients, they were asked to open their mouths as much as possible without causing pain. The distance between the incisal edges of the maxillary and mandibular incisors was measured with a caliper and this distance was recorded as millimeters both before arthrocentesis and at the six-month follow-up [14]. Presence of joint sounds during these jaw movements were also noted (Yes/No). The patients were asked about the severity of their TMJ pain. Visual analog scale (VAS) was used to convert the pain intensity of the patients to a numerical value. The scale consists of 10-cm line anchored at

two points defined as the starting point ”0” (no pain) and the end point “100” (the most severe pain possible). Each patient was asked to mark their overall pain level on this line, taking into account the definitions on the scale. Then, the distance between the starting point and the point marked by the patients was measured in millimeters, and this value was recorded as pain score. In addition, the presence of chronic pain was determined by asking patients whether their pain was persistent and if they had been experiencing pain for more than three months (Yes/No).

Biochemical variables

Serum estrogen levels vary during menstruation. In premenopausal women, blood samples were taken from the patients on an empty stomach in the morning on the third day of the menstrual cycle (follicular phase) were examined biochemically for an accurate and standard evaluation [7, 15]. Although serum estrogen levels are within normal values (30 – 400 pg/ml for premenopausal females and 0 – 30 pg/ml for postmenopausal females) it can still cause TMDs or reduce the effectiveness of TMD treatments. In present study, patients were grouped according to their serum estrogen levels to investigate the relation between serum estrogen levels and

Arthrocentesis was performed as described by Laskin [16] by using at least 250-300 cc Ringer’s lactate (RL) solution. At the beginning of arthrocentesis procedure, 2 ml of RL solution was injected after placing the first cannula in the upper joint space. Refilling the solution into the syringe with the pressure created by the accumulated fluid in the upper joint cavity confirmed that the upper joint cavity was entered. This fluid was injected back into the upper joint space twice and aspirated back to achieve homogeneous mixing of synovial fluid and RL solution. Then, 2 cc synovial fluid sample was aspirated back and stored at - 80° C in eppendorf tubes before biochemical examination [17]. Following the arthrocentesis 1 ml hyaluronic acid (HA) (Orthovisc, Biomeks, Turkey) injection was administered into the upper joint space. After treatment, all patients were advised to rest the joint for 7 days and adhere to a soft diet.

Synovial fluid TNF-α, IL-1ß, IL-6, IL-8, IL-10 and IL-12 levels were measured by using specific ELISA kits [IL-1ß, IL-6, IL-8, IL-10 and TNF-α (DIAsource ImmunoAssays SA, Belgium) and IL-12 (eBioscience Inc., ABD)] in the biochemistry laboratory of Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry.

The influences of the cytokine levels and estrogen values on clinical outcomes were also examined. Data were collected regarding the age and gender of subjects. Each clinical measurement was repeated twice and average of the measurements was calculated. Treatment of the patients and collection of the clinical data was performed by different surgeons. Synovial fluid TNF-α, IL-1ß, IL-6, IL-8, IL-10 and IL-12 levels and estrogen levels were measured by two biochemists who were blind to rest of the study variables and patients’ description. Cytokine samples and estrogen levels were analyzed in duplicate. After all treatments are completed and both clinical and biochemical variables are collected, all the data were entered into a spreadsheet.

Statistical Analysis

Statistical analysis of the study data was performed using SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) (Statistical Package for the Social Sciences). Results were considered statistically significant at $p < 0.05$ significance level.

The suitability of the data for normal distribution was evaluated with the Kolmogorov-Smirnov test. Normal distribution data were evaluated using parametric tests and descriptive statistics were shown as mean ± standard deviation. Number of cases and % were used for categorical variables.

Estrogen values were statistically averaged and estrogen groups were formed according to this result. Student-t test for comparison of normally distributed data (VAS, MMO, number, and interleukin concentrations) in estrogen groups and success groups, Mann-Whitney U test and nominally for comparison of non-normal distribution data (Estrogen level and age) Chi-square test was used to compare joint sounds and chronic pain. Paired-t test was used to compare the clinical data before and after the treatment. Multiple linear regression analysis was used to evaluate the interaction of interleukins with estrogen levels and VAS.

Results

Forty-two patients who met inclusion criteria were evaluated for the study. Five patients who did not attend control appointments and one patient diagnosed with ovarian cancer during the study were excluded

from the study. Thirty-six patients with a mean age 35.25±16.15 (18-80) were included in the study. There were no complications related to arthrocentesis in the patients included in the study.

Grouping of patients

The mean estrogen value of the 36 patients included in the study was 36.48 ± 20.24 pg / ml (12–115.91 pg / ml). Patients were divided into two groups according to this statistical average. Accordingly, patients with estrogen levels of 36.48 pg / ml and above were grouped as high estrogen group and others as low estrogen group.

The high estrogen group included 14 patients and the low estrogen group included 22 patients. The mean estrogen levels of the patients were 52.40 ± 24.05 pg / ml in the high estrogen group and 26.36 ± 6.95 pg / ml in the low estrogen group. The mean estrogen levels were significantly higher in the high estrogen group than in the low estrogen group ($p < 0.05$) (Table 1).

Pre- and post-operative VAS and MMO values of the patients were compared at the end of six-month follow-up period. As a result of comparison, patients whose MMO measurements were higher than 35 mm and showed a decrease in VAS values were considered successful in treatment, while the remaining patients were classified as unsuccessful in treatment [18, 19]. Treatments of twenty-two patients (61.1%) were successful where results of 14 patients (38.9%) failed to meet the success criteria. The mean estrogen levels of the patients were 31.58 ± 15.67 pg / ml in the successful group and 44.18 ± 24.52 pg / ml in the unsuccessful group. The mean estrogen level was significantly higher in the unsuccessful group than in the successful group ($p < 0.05$) (Table 1).

Estrogen and success groups were compared with other clinical findings (chronic pain and joint sounds). Although clinical findings were found to be more frequent in the low estrogen group than in the high estrogen group, no statistically significant difference was found between the two groups in terms of the presence of clinical findings ($p > 0.05$) (Table 2). Similarly, when clinical findings were compared between successful and unsuccessful groups, there was no statistically significant difference between the successful and unsuccessful groups in terms of the presence of clinical findings. ($p > 0.05$) (Table 2).

Pre- and post-operative values of MMO were compared between successful and unsuccessful groups. According to the results, post-operative MMO values in successful group was significantly higher than in unsuccessful group ($p < 0.05$). In the successful group, the post-operative MMO values were significantly increased compared to the pre-operative MMO values ($p < 0.05$). In addition, although the MMO values in the unsuccessful group was increased compared to the pre-operative MMO values before the treatment, this difference was not statistically significant. ($p > 0.05$) (Table 1).

There was no statistically significant difference between low and high estrogen groups in terms of pre- and post-operative MMO values ($p > 0.05$) (Table 1). Postoperative MMO values increased significantly in both low and high estrogen groups compared to pre-operative MMO values ($p < 0.05$) (Table 1).

Although in the successful group, pain values were higher before the treatment and lower after the treatment compared to unsuccessful group, this difference was not statistically significant ($p > 0.05$) (Table 1). However, it was found that the pain values decreased significantly compared to the pre-operative pain values in both groups ($p < 0.05$) (Table 1).

There was no statistically significant difference between high and low estrogen groups in terms of pain values before and after the treatment ($p > 0.05$) (Table 1). However, Pain values were found to be higher before the treatment and lower after the treatment in the low estrogen group compared to the high estrogen group. In both estrogen group pain values showed significant decrease at the end of the treatment ($p < 0.05$) (Table 1).

IL-1ß levels were found to be significantly higher in patients with chronic pain compared to those without chronic pain. However, no statistically significant interaction was found between joint sounds and IL-1ß, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 and TNF-α levels (Table 3).

IL-1ß, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 and TNF-α concentrations in the temporomandibular joint synovial fluid were compared between success groups. According to the results, there was no statistically significant difference between the two groups in terms of cytokine concentrations ($p > 0.05$). All cytokine concentrations except IL-1ß were found to be higher in the successful group ($p > 0.05$) (Table 4).

Cytokine levels were compared between estrogen groups. It was found that only TNF-α levels were significantly higher in the low estrogen group than in the high estrogen group ($p < 0.05$) (Table 4). There was no statistically significant difference between the two groups in terms of the levels of IL-1ß, IL-6, IL-8, IL-10 and IL-12 ($p > 0.05$) (Table 4).

Linear regression analysis was used to evaluate the interaction between estrogen and IL-1ß, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 and TNF-α, and it was found that only estrogen and TNF-α concentrations had a statistically significant interaction. ($p < 0.05$) (Table 5). When same analysis was performed to evaluate the interaction between TMJ pain (VAS) and IL-1ß, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 and TNF-α, it has been found that only IL-8 and IL-12 concentrations had a statistically significant interaction with pain (VAS) scores ($p < 0.05$) (Table 5).

Discussion

Epidemiological studies have shown that women are at greater risk of TMJ disorder than men. Warren et al. [2] also stated that women can be more vulnerable for TMJ disorders because of genetic, biological, physiological and behavioral differences but the exact cause is not known. Interestingly, more inflammation, facial pain and tenderness in the joint area have been detected in women compared to men [2, 6]. In terms of inflammation, this difference between genders is thought to be effective in the prevalence of more common TMJ disorders in women [2]. Inflammation causes degeneration in articular cartilage and may result in TMJ disorders as a result.

The fact that TMJ disorders are more frequent and severe in females than males supports the idea that estrogen triggers inflammation of TMJ [20]. Landi et al. [7] reported that serum estrogen levels were higher in both men and women with TMJ disorders compared to healthy individuals. Guan et al. [21] in the animal study conducted with the decrease in serum estrogen levels have also found that TMJ inflammation decreased.

Pain is a characteristic finding of TMJ disorders and is often the main reason for patients seeking medical treatment [22]. The effects of reproductive hormones and especially estrogen on pain perception and conduction have been reported in different studies [23, 24]. As one of the reasons why pain and inflammation differ between genders, the effect of sex hormones has been mentioned in the literature [25]. Zubieta et al. [26] reported decreased pain sensitivity in women given exogenous estrogen. Also it is reported that there was no difference in the prevalence of TMJ disorder before puberty between women and men. Subsequently, this prevalence increases rapidly after puberty in women and peaks in the second decade [27]. However, the effect of hormones on the development of TMJ disorders and clinical symptoms has not been fully resolved [21].

In this study, the serum estrogen levels and clinical findings of the patients were compared to examine this relationship. When TMJ symptoms were evaluated, joint sounds, chronic pain and the presence of pain in TMJ region were found to be higher on average in the low estrogen group than in the high estrogen group. However, there was no statistically significant difference in estrogen levels between the groups in terms of clinical findings.

Authors expected that pain values would increase with estrogen levels before the treatment but these values were found to be higher in the low estrogen group. Similarly, pre-operative MMO levels were found to be higher on average at low estrogen levels. However, no significant difference was found between the groups in terms of pre-operative pain values and MMO.

In different studies, it has been reported that arthrocentesis is more successful in post-menopausal women and this may be related to low estrogen levels [28, 29]. Similarly, in the present study, when estrogen levels were compared, it was found that high estrogen level had a negative effect on success of treatment. To understand the relation between estrogen and treatment success, estrogen groups were compared in terms of postoperative MMO. Although the postoperative MMO values were found to be higher in the patient group with low estrogen, this difference was not statistically significant. In addition, it was found that post-operative MMO values increased significantly in both groups compared to pre-operative MMO values. In line with this result, it can be said that arthrocentesis treatment is effective in increasing mouth opening at different estrogen levels.

In studies, the effect of estrogen was associated with the modulation of pain rather than the occurrence of pain. Therefore, investigating the pain values would be more effective in interpreting the relationship between pain and estrogen.

In the present study, pain values were decreased statistically significantly in both estrogen groups at sixth-month follow-up. While arthrocentesis was found to be effective in reducing pain at different levels of estrogen, the decrease in pain values was significantly higher at low estrogen level. Considering the effect of estrogen on pain conduction and inflammation, the relationship between preoperative pain values and estrogen levels was found to be contradictory. Since only serum levels of estrogen were evaluated in the present study, authors assumed that the local effect of estrogen in synovial fluid may have an effect on pain transmission or perception, similar to the data in literature. When the results are considered, it can be thought that arthrocentesis treatment reduces pain by also eliminating the possible negative local effect of estrogen. As a result, arthrocentesis may be more effective in patients with low estrogen level.

The only sex hormone evaluated during the present study was estrogen. Although the estrogen hormone levels of the patients included in the study before treatment were within the normal values (mean 36.48 ± 20.24 pg / ml), it was seen that the estrogen levels above 36.48 pg / ml could affect the treatment success. According to the results of the present study and literature, although individuals' serum estrogen levels are within normal hormonal values, it is possible that there may be a different threshold between these values that may increase the risk of TMJ disorders.

In contrast to hormones, cytokines function locally. While most of these cytokines are found to be low in normal homeostasis and during TMJ disorders this balance is disrupted in favor of pro-inflammatory cytokines [10]. The presence and levels of cytokines in TMJ synovial fluids of healthy and TMJ patients are still controversial. Kim et al. [30] found high levels of IL-1ß, IL-6, IL-2, IL-8, IL-10, and TNF-α in TMJ synovial fluids in individuals with TMDs whereas these cytokines could not be detected in individuals without TMDs. On the contrary different studies reported presence of TNF-α, IL-1ß, IL-6 and IL-10 in healthy patients without TMDs [12, 31].

In the present study, the presence of IL-1ß, IL-6, IL-8, IL-12 and TNF-α in the TMJ synovial fluid of women with TMJ disorder was detected in all of the 36 patients (100%). Interleukin 10 was detected only in 22 patients (61.1%) and this rate is similar to that reported by Jansen et al. [32] Although it is not known exactly what causes the increase in IL-10 level, it is thought that increased intra-articular pressure triggers this [33].

TNF-α and IL-1ß are involved in inflammation and are considered the most potent pro-inflammatory cytokines, also play a role in the stimulation of other pro-inflammatory cytokines [34]. These inflammatory effects of interleukins have been compared with clinical findings and estrogen levels in different studies and increased IL-1ß, IL6, IL-8 and TNF-α levels have been reported to cause TMJ pain or exacerbate TMJ pain [13, 18, 35-38].

In the present study, IL-8 and IL-12 levels were found to be significantly higher in patients without TMJ pain compared to patients who suffer TMJ pain. Previous studies were unable to reveal the exact mechanism of action of IL-8 in TMDs [13, 39]. Although it is stated in the literature that IL-12 is associated with TMJ disorders, the relationship between this cytokine and clinical findings is not mentioned [34, 36, 40]. In the present study IL-12 and IL-8 did not show any promoting effect TMJ pain contrary to literature. Another interleukin, IL-1ß which is one of the most potent pro-inflammatory cytokines was found to be significantly higher in the patients with chronic pain than in the patients without chronic pain. Although IL-6 concentration was found to be similarly higher in patients suffering from chronic pain, this difference was not statistically significant.

Lee et al. [36] reported that TNF-α and IL-6 levels are associated with limitation of jaw movements and joint sounds. Contrary to this IL-6 and IL-8 have not been reported to be associated with clinical findings in different studies [39, 41]. No significant relationship was found between cytokines and joint sounds in the present study [36].

In the literature, there are different studies on the use of TMJ synovial fluid cytokines as a predictor of treatment success as well as clinical findings [19, 36, 42]. There are studies indicating that high IL-1ß, IL-6 and IL-8 levels in TME synovial fluid can be evaluated as a failure predictor for arthrocentesis treatment and high IL-10 level as a success predictor [18, 19, 42]. In the present study, IL-1ß and TNF-α concentrations were found to be higher in the groups that were unsuccessful in arthrocentesis treatment, but this difference was not statistically significant. In addition, IL-6, IL-8, IL-10 and IL-12 concentrations were similar in both groups. It was found that the levels of IL-1ß, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 and TNF-α cannot be used as predictors for the success of arthrocentesis treatment.

The presence of estrogen receptors in the TMJ shows that estrogen has a significant modifying effect on the metabolic activity of TMJ [20]. The modulator effect of estrogen on these cytokines in the synovial fluid has been mentioned in the literature [5, 43]. It was reported that estrogen inhibits TNF-α synthesis and also stimulates IL-6 synthesis [5, 44, 45]. In the present study, the relationship between estrogen and IL-1ß, IL-6, IL8, IL-10, IL-12 and TNF-α was investigated by multiple linear regression analysis. However, IL-1ß, IL-6, IL8, IL-10 and IL-12 did not show significant relation with estrogen. There are studies reporting that estrogen induces the release of pro-inflammatory cytokines [7]. However, it has been reported that an increase in estrogen level may also cause a decrease in TNF-α concentration in TMJ synovial fluid [44, 45]. In the present study, TNF-α concentration was found to be higher in low estrogen levels. It is known that joint disorders limit themselves by developing an anti-inflammatory response. In addition, it is also an accepted view that TNF-α synthesis can be inhibited by estrogen [43-45]. According to these findings the inverse relationship between estrogen and TNF-α can be explained by the development of anti-inflammatory response that inhibits TNF-α synthesis over time.

When the studies in the literature are examined, it is seen that cytokines have a close and multidimensional relationship with TMJ disorders. Considering this relationship, it may be thought that some treatment procedures targeting cytokines to intervene the progression of TMJ disorders through this relationship may be effective in prognosis.

Conclusion

The arthrocentesis treatment found to be more successful in the low estrogen group (36.48 ± 20.24 pg / ml >). However, IL-1ß, IL6, IL-8, IL-10, IL-12 and TNF-α levels in the TMJ synovial fluid did not show any effect on treatment success. Although the pre-operative clinical findings were higher in the low estrogen group than in the high estrogen group this results were not statistically significant. When the relationship between cytokines and clinical findings was examined, it was found that only IL-1ß was significantly higher in patients with chronic TMJ pain.

The limitation of this study were being conducted on a wide age range, short follow-up period and limited study population. Further studies should also investigate the effects of local estrogen in the TMJ synovial fluid especially in samples of larger patients in the 2nd and 3rd decades with longer follow-up periods.

References

1. LeResche L, Mancl L, Sherman JJ, Gandara B, Dworkin SF. Changes in temporomandibular pain and other symptoms across the menstrual cycle. Pain 2003;106(3):253-61.
2. Warren MP, Fried JL. Temporomandibular disorders and hormones in women. Cells Tissues Organs 2001;169(3):187-92.
3. Ungor C, Atasoy KT, Taskesen F, et al. Short-term results of prolotherapy in the management of temporomandibular joint dislocation. J Craniofac Surg 2013;24(2):411-5.
4. Ma HL, Blanchet TJ, Peluso D, et al. Osteoarthritis severity is sex dependent in a surgical mouse model. Osteoarthritis Cartilage 2007;15(6):695-700.
5. Figueroba SR, Franco GC, Omar NF, Groppo MF, Groppo FC. Dependence of cytokine levels on the sex of experimental animals: a pilot study on the effect of oestrogen in the temporomandibular joint synovial tissues. Int J Oral Maxillofac Surg 2015.
6. Salaffi F, De Angelis R, Stancati A, et al. Health-related quality of life in multiple musculoskeletal conditions: a cross-sectional population based epidemiological study. II. The MAPPING study. Clin Exp Rheumatol 2005;23(6):829-39.
7. Landi N, Lombardi I, Manfredini D, et al. Sexual hormone serum levels and temporomandibular disorders. A preliminary study. Gynecol Endocrinol 2005;20(2):99-103.
8. Onder ME, Tuz HH, Kocyigit D, Kisnisci RS. Long-term results of arthrocentesis in degenerative temporomandibular disorders. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2009;107(1):e1-5.
9. Fernandes JC, Martel-Pelletier J, Pelletier JP. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. Biorheology 2002;39(1-2):237-46.

10. Goldring MB. Osteoarthritis and cartilage: the role of cytokines. Curr Rheumatol Rep 2000;2(6):459-65.

11. Goldring SR, Goldring MB. The role of cytokines in cartilage matrix degeneration in osteoarthritis. Clin Orthop Relat Res 2004(427 Suppl):S27-36.

12. Kristensen KD, Alstergren P, Stoustrup P, et al. Cytokines in healthy temporomandibular joint synovial fluid. J Oral Rehabil 2014;41(4):250-6.

13. Nishimura M, Segami N, Kaneyama K, Suzuki T, Miyamaru M. Proinflammatory cytokines and arthroscopic findings of patients with internal derangement and osteoarthritis of the temporomandibular joint. Br J Oral Maxillofac Surg 2002;40(1):68-71.

14. Hosaka H, Murakami K, Goto K, Iizuka T. Outcome of arthrocentesis for temporomandibular joint with closed lock at 3 years follow-up. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1996;82(5):501-4.

15. Cairns BE, Gazerani P. Sex-related differences in pain. Maturitas 2009;63(4):292-6.

16. Laskin DM. Needle placement for arthrocentesis. J Oral Maxillofac Surg 1998;56(7):907.

17. Kaneyama K, Segami N, Sun W, Sato J, Fujimura K. Analysis of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, interleukin-1beta, soluble tumor necrosis factor receptors I and II, interleukin-6 soluble receptor, interleukin-1 soluble receptor type II, interleukin-1 receptor antagonist, and protein in the synovial fluid of patients with temporomandibular joint disorders. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2005;99(3):276-84.

18. Hamada Y, Kondoh T, Holmlund AB, et al. Inflammatory cytokines correlated with clinical outcome of temporomandibular joint irrigation in patients with chronic closed lock. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006;102(5):596-601.

19. Hamada Y, Kondoh T, Holmlund AB, et al. Cytokine and clinical predictors for treatment outcome of visually guided temporomandibular joint irrigation in patients with chronic closed lock. J Oral Maxillofac Surg 2008;66(1):29-34.

20. Yu S, Xing X, Liang S, et al. Locally synthesized estrogen plays an important role in the development of TMD. Med Hypotheses 2009;72(6):720-2.

21. Guan G, Kerins CC, Bellinger LL, Kramer PR. Estrogenic effect on swelling and monocytic receptor expression in an arthritic temporomandibular joint model. J Steroid Biochem Mol Biol 2005;97(3):241-50.

22. Tjakkes GH, Reinders JJ, Tenvergert EM, Stegenga B. TMD pain: the effect on health related quality of life and the influence of pain duration. Health Qual Life Outcomes 2010;8:46.

23. Bi RY, Kou XX, Meng Z, et al. Involvement of trigeminal ganglionic Nav 1.7 in hyperalgesia of inflamed temporomandibular joint is dependent on ERK1/2 phosphorylation of glial cells in rats. Eur J Pain 2013;17(7):983-94.

24. Puri V, Cui L, Liverman CS, et al. Ovarian steroids regulate neuropeptides in the trigeminal ganglion. Neuropeptides 2005;39(4):409-17.

25. Ribeiro-Dasilva MC, Peres Line SR, Leme Godoy dos Santos MC, et al. Estrogen receptor-alpha polymorphisms and predisposition to TMJ disorder. J Pain 2009;10(5):527-33.

26. Smith YR, Stohler CS, Nichols TE, et al. Pronociceptive and antinociceptive effects of estradiol through endogenous opioid neurotransmission in women. J Neurosci 2006;26(21):5777-85.

27. LeResche L. Epidemiology of temporomandibular disorders: implications for the investigation of etiologic factors. Crit Rev Oral Biol Med 1997;8(3):291-305.

28. Guarda-Nardini L, Olivo M, Ferronato G, et al. Treatment effectiveness of arthrocentesis plus hyaluronic acid injections in different age groups of patients with temporomandibular joint osteoarthritis. J Oral Maxillofac Surg 2012;70(9):2048-56.

29. Ungor C, Cezairli B, Taskesen F, Dayisoylu EH, Cizmeci Senel F. Comparative treatment outcomes of menopausal and nonmenopausal women after arthrocentesis. J Craniofac Surg 2014;25(6):592-8.

30. Kim YK, Kim SG, Kim BS, et al. Analysis of the cytokine profiles of the synovial fluid in a normal temporomandibular joint: preliminary study. J Craniomaxillofac Surg 2012;40(8):e337-41.

31. Wake M, Hamada Y, Kumagai K, et al. Up-regulation of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor-A in the synovial fluid of temporomandibular joints affected by synovial chondromatosis. Br J Oral Maxillofac Surg 2013;51(2):164-9.

32. Jansen NW, Roosendaal G, Hooiveld MJ, et al. Interleukin-10 protects against blood-induced joint damage. Br J Haematol 2008;142(6):953-61.

33. Angele P, Yoo JU, Smith C, et al. Cyclic hydrostatic pressure enhances the chondrogenic phenotype of human mesenchymal progenitor cells differentiated in vitro. J Orthop Res 2003;21(3):451-7.

34. Gulen H, Ataoglu H, Haliloglu S, Isik K. Proinflammatory cytokines in temporomandibular joint synovial fluid before and after arthrocentesis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2009;107(5):e1-4.

35. Ahmed N, Catrina AI, Alyamani AO, Mustafa H, Alstergren P. Deficient cytokine control modulates temporomandibular joint pain in rheumatoid arthritis. Eur J Oral Sci 2015;123(4):235-41.

36. Lee JK, Cho YS, Song SI. Relationship of synovial tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 to temporomandibular disorder. J Oral Maxillofac Surg 2010;68(5):1064-8.

37. Takahashi T, Kondoh T, Fukuda M, et al. Proinflammatory cytokines detectable in synovial fluids from patients with temporomandibular disorders. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1998;85(2):135-41.

38. Bouloux GF. Temporomandibular joint pain and synovial fluid analysis: a review of the literature. J Oral Maxillofac Surg 2009;67(11):2497-504.

39. Sato J, Segami N, Nishimura M, et al. Expression of interleukin 8 in synovial tissues in patients with internal derangement of the temporomandibular joint and its relationship with clinical variables. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007;103(4):467-74.

40. Hamada Y, Holmlund AB, Kondoh T, et al. Severity of arthroscopically observed pathology and levels of inflammatory cytokines in the synovial fluid before and after visually guided temporomandibular joint irrigation correlated with the clinical outcome in patients with chronic closed lock. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2008;106(3):343-9.

41. Kaneyama K, Segami N, Nishimura M, Suzuki T, Sato J. Importance of proinflammatory cytokines in synovial fluid from 121 joints with temporomandibular disorders. Br J Oral Maxillofac Surg 2002;40(5):418-23.

42. Nishimura M, Segami N, Kaneyama K, Sato J, Fujimura K. Comparison of cytokine level in synovial fluid between successful and unsuccessful cases in arthrocentesis of the temporomandibular joint. J Oral Maxillofac Surg 2004;62(3):284-7; discussion 87-8.

43. Pacifici R. Estrogen, cytokines, and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 1996;11(8):1043-51.

44. Ito A, Bebo BF, Jr., Matejuk A, et al. Estrogen treatment down-regulates TNF-alpha production and reduces the severity of experimental autoimmune encephalomyelitis in cytokine knockout mice. J Immunol 2001;167(1):542-52.

45. Ganesan K, Balachandran C, Manohar BM, Puvanakrishnan R. Effects of testosterone, estrogen and progesterone on TNF-alpha mediated cellular damage in rat arthritic synovial fibroblasts. Rheumatol Int 2012;32(10):3181-8.

Tables

Table 1. Comparison of TMJ pain (VAS) and MMO values between groups

	Estrogen Groups			**Success Groups**		
	High (n = 14)	**Low (n = 22)**	***p***	**Unsuccessful (n = 14)**	**Successful (n = 22)**	***p***
Estrogen (pg/mL)	52.40 ± 24.05*	26.36 ± 6.95	0.000*	44.18 ± 24.52*	31.58 ± 15.67	0.046*
Age	29.28 ± 9.71	39.04 ± 18.38*	0.104	30.50 ± 12.18	37.53 ± 20.33	0.146
Pre-op MMO	31.00 ± 6.81	34.81 ± 6.35	0.102	29.07 ± 5.81	36.04 ± 5.86*	0.001*
Post-op MMO	34.92 ± 6.08*	37.72 ± 4.87*	0.203	31.28 ± 4.06	40.04 ± 2.88*,**	0.000*
p	0.008*	0.015*		0.181	0.000**	
Pre-op TMJ Pain (VAS)	62.85 ± 20.06*	72.50 ± 17.37*	0.413	66.78 ± 22.75*	70.00 ± 16.25*	0.948
Post-op TMJ Pain (VAS)	47.85 ± 25.69	42.50 ± 21.19	0.213	48.92 ± 26.03	41.80 ± 20.73	0.558
p	0.021*	0.000*		0.009*	0.001*	

All data presented as mean ± standard deviation.
TMJ, temporomandibular joint; VAS, visual analog scale; n, number; Pre-op, pre-operative; Post-op, post-operative; MMO, maximum mouth opening.

*, ** Statistically significant as indicated by P values.

Table 2. Comparison of clinical findings between groups

	Estrogen Groups			Success Groups		
	High (n = 14)	**Low (n = 22)**	***p***	**Unsuccessful (n = 14)**	**Successful (n = 22)**	***p***
Chronic Pain	7	8	0.418	5	10	0.563
TMJ Sounds	11	18	0.810	12	17	0.533

All data presented as number.

TMJ, temporomandibular joint; n, number.

Table 3. Evaluation of the relationship between mediators and clinical findings.

	Chronic Pain			Joint Sounds		
	Yes	**No**	***p***	**Yes**	**No**	***p***
IL-1ß	261.83 ± 263.97*	128.56 ± 94.34	0.040	183.32 ± 198.90	187.29 ± 183.09	0.962
IL-6	60.16 ± 52.45	36.72 ± 13.87	0.058	47.41 ± 39.70	42.63 ± 21.99	0.762
IL-8	127.26 ± 57.30	134.62 ± 59.93	0.714	130.76 ± 59.01	134.71 ± 58.71	0.876
IL-10	12.79 ± 46.71	2.87 ± 5.22	0.339	8.68 ± 33.55	0.05 ± 0.13	0.505
IL-12	2.59 ± 1.06	3.04 ± 1.14	0.242	2.76 ± 1.01	3.23 ± 1.50	0.324
TNF-α	2.53 ± 1.61	2.87 ± 2.32	0.632	2.93 ± 2.16	1.89 ± 1.22	0.229

Note: All data presented as mean ± standard deviation (pg/ml).

* Statistically significant as indicated by P values.

Table 4. Comparison of cytokine levels in all groups.

	Estrogen Groups			Success Groups		
	High	**Low**		**Unsuccessful**	**Successful**	
	(n = 14)	**(n = 22)**	***p***	**(n = 14)**	**(n = 22)**	***p***
IL-1ß	175.13 ± 222.67	189.79 ± 177.62	0.532	227.59 ± 266.47	156.40 ± 127.71	0.556
IL-6	44.47 ± 26.85	47.76 ± 42.37	0.490	42.26 ± 23.12	49.17 ± 43.54	0.474
IL-8	133.19 ± 49.89	130.51 ± 63.93	0.962	129.90 ± 63.16	132.61 ± 56.20	0.879
IL-10	1.26 ± 2.66	10.66 ± 38.48	0.619	1.88 ± 3.70	10.26 ± 38.53	0.795
IL-12	2.93 ± 1.29	2.80 ± 1.01	0.936	2.78 ± 0.93	2.90 ± 1.23	0.984
TNF-α	1.61 ± 1.12	3.44 ± 2.19*	0.006*	2.63 ± 1.78	2.80 ± 2.23	0.673

Cytokine levels presented as "pg/ml" with mean ± standard deviation.
n, number.

* Statistically significant as indicated by P values.

Table 5. Linear regression analysis of study variables.

Dependent Variable	**Predictive Factor**	**Data Coefficient (ß)**	***p***
Estrogen level	TNF-α	0.477	0.017*
VAS	IL-8	0.318	0.044*
	IL-12	0.348	0.028*

VAS: pain score (visual analog scale).

* Statistically significant as indicated by P values.